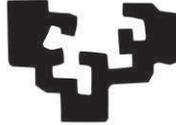


eman ta zabal zazu



Universidad del País Vasco Euskal Herriko Unibertsitatea

Facultad de Medicina y Enfermería

Departamento de Fisiología

**Desajuste emocional y calidad de vida en
infertilidad: fecundación in vitro estándar (FIV)
vs. maduración in vitro de ovocitos (MIV)**

Tesis Doctoral

Verónica Sanmartín Cuevas

Directores

Naiara Agirregoitia Marcos

Ekaitz Agirregoitia Marcos

Leioa, 2023

**TESI ZUZENDARIAREN BAIMENA
TESIA AURKEZTEKO**

**AUTORIZACIÓN DEL/LA
DIRECTORA/A DE TESIS PARA SU
PRESENTACIÓN**

Zuzendariaren izen-abizenak /Nombre y apellidos del/la director/a: **Naiara Agirregoitia Marcos**

IFZ /NIF: *78884544-H*

Tesiaren izenburua / Título de la tesis:

Desajuste emocional y calidad de vida en infertilidad: fecundación in vitro estándar (FIV) vs maduración in vitro de ovocitos (MIV)

Doktorego programa / Programa de doctorado: **Investigación Biomédica**

Doktoregaiaren izen-abizenak / Nombre y apellidos del/la doctorando/a: **Verónica Sanmartín Cuevas**

Unibertsitateak horretarako jartzen duen tresnak emandako ANTZEKOTASUN TXOSTENA ikusita, baimena ematen dut goian aipatzen den tesia aurkez dadin, horretarako baldintza guztiak betetzen baititu.

Visto el INFORME DE SIMILITUD obtenido de la herramienta que a tal efecto pone a disposición la universidad, autorizo la presentación de la tesis doctoral arriba indicada, dado que reúne las condiciones necesarias para su defensa.

Tokia eta data / Lugar y fecha:

Leioa 16 Marzo 2023

Sin. / Fdo.:  Tesiaren zuzendaria / El/La director/a de la tesis

TESI ZUZENDARIAREN BAIMENA TESIA AURKEZTEKO	AUTORIZACIÓN DEL/LA DIRECTORA/A DE TESIS PARA SU PRESENTACIÓN
--	--

Zuzendariaren izen-abizenak /Nombre y apellidos del/la director/a: **Ekaitz Agirregoitia Marcos**

IFZ /NIF: 78884545 L

Tesiaren izenburua / Título de la tesis:

Desajuste emocional y calidad de vida en infertilidad: fecundación in vitro estándar (FIV) vs. maduración in vitro de ovocitos (MIV)

Doktorego programa / Programa de doctorado: **Investigación Biomédica**

Doktoregaiaren izen-abizenak / Nombre y apellidos del/la doctorando/a: **Verónica Sanmartín Cuevas**

Unibertsitateak horretarako jartzen duen tresnak emandako ANTZEROTASUN TXOSTENA ikusita, baimena ematen dut goian aipatzen den tesia aurkez dadin, horretarako baldintza guztiak betetzen baititu.

Visto el INFORME DE SIMILITUD obtenido de la herramienta que a tal efecto pone a disposición la universidad, autorizo la presentación de la tesis doctoral arriba indicada, dado que reúne las condiciones necesarias para su defensa.

Tokia eta data / Lugar y fecha: *Leioe 16 Mayo 2023*



Sin. / Fdo.: Tesiaren zuzendaria / El/La director/a de la tesis

AUTORIZACIÓN DE LA COMISIÓN ACADÉMICA DEL PROGRAMA DE DOCTORADO

La Comisión Académica del Programa de Doctorado en Investigación Biomédica

en reunión celebrada el día 17 de marzo de 2023 ha acordado dar la conformidad a la presentación de la Tesis Doctoral titulada: **Desajuste emocional y calidad de vida en infertilidad: fecundación in vitro estándar (FIV) vs. maduración in vitro de ovocitos (MIV).**

dirigida por el/la Dr/a. **Naiara Agirregoitia Marcos y Ekaitz Agirregoitia Marcos** y presentada por Don/Dña. **Verónica Sanmartín Cuevas**

adscrito o adscrita al Departamento de Fisiología

En letoa a 17 de marzo de 2023

EL/LA RESPONSABLE DEL PROGRAMA DE DOCTORADO


Fdo.: M^o Begoña Ruiz Lamer

AUTORIZACIÓN DEL DEPARTAMENTO

El Consejo del Departamento de Fisiología

en reunión celebrada el día 23 de marzo de 2023 ha acordado dar la conformidad a la admisión a trámite de presentación de la Tesis Doctoral titulada: **Desajuste emocional y calidad de vida en infertilidad: fecundación in vitro estándar (FIV) vs. maduración in vitro de ovocitos (MIV).**

dirigida por el/la Dr/a. **Naiara Agirreagoitia Marcos y Ekaitz Agirreagoitia Marcos**

y presentada por Don/ña. **Verónica Sanmartín Cuevas**

ante este Departamento.

En Leioa a 23 de marzo de 2023

VºBº DIRECTOR/A DEL DEPARTAMENTO

Fdo.: ROSANA NAVARRO

SECRETARIO/A DEL DEPARTAMENTO

Fdo.: YOLANDA CHALCO

ACTA DE GRADO DE DOCTOR O DOCTORA
ACTA DE DEFENSA DE TESIS DOCTORAL

DOCTORANDO/A DON/DÑA. _____

TITULO DE LA TESIS: _____

El Tribunal designado por la Comisión de Postgrado de la UPV/EHU para calificar la Tesis Doctoral arriba indicada y reunido en el día de la fecha, una vez efectuada la defensa por el/la doctorando/a y contestadas las objeciones y/o sugerencias que se le han formulado, ha otorgado por _____ la calificación de:
unanimidad ó mayoría

--

SOBRESALIENTE / NOTABLE / APROBADO / NO APTO

Idioma/s de defensa (en caso de más de un idioma, especificar porcentaje defendido en cada idioma):

Castellano _____

Euskera _____

Otros Idiomas (especificar cuál/cuales y porcentaje) _____

En _____ a _____ de _____ de _____

EL/LA PRESIDENTE/A,

EL/LA SECRETARIO/A,

Fdo.:

Fdo.:

Dr/a: _____

Dr/a: _____

VOCAL 1º,

VOCAL 2º,

VOCAL 3º,

Fdo.:

Fdo.:

Fdo.:

Dr/a: _____ Dr/a: _____ Dr/a: _____

EL/LA DOCTORANDO/A,

Fdo.: _____

AGRADECIMIENTOS

La semilla de la presente Tesis Doctoral surge en mi vida personal, cuando ante el deseo de ser madre junto con mi pareja se nos cruzó por medio la infertilidad. Iniciamos un proceso largo, de pruebas diagnósticas, tratamientos de reproducción asistida, de muchas emociones encontradas que iban y venían. Un proceso en el que sufrimos mucho, y que me permitió también conocer de cerca el desgaste de muchas parejas con las que compartimos sala de espera, conversaciones, apoyo e incluso amistad. En aquel momento, mi trayectoria profesional venía desarrollándose desde hace unos años ya, y de forma estable, como psicóloga en el ámbito de la hospitalización psiquiátrica y la atención psicológica y psicoterapéutica ambulatoria, sin embargo, la investigación siempre me había gustado y tenía clavada la espinita de no haber emprendido estudios de doctorado. Afortunadamente, el duro proceso tuvo final feliz, y fue tras mi descanso maternal y mi incorporación laboral cuando decidí comenzar un máster oficial con el objetivo de continuar un doctorado sobre los aspectos psicológicos de la infertilidad.

Esta tesis doctoral es también, sin duda alguna, fruto de toda esa larga búsqueda y no puedo dejar de agradecer a esa experiencia, y a todas las personas que formaron parte de ella: equipo médico, pacientes, familiares, amigos y amigas..., todo el aprendizaje que acumulé.

Además, es el esfuerzo de otras muchas personas las que han posibilitado este trabajo. Quisiera dar las gracias a Carmen e Isabel, mis tutoras del Máster, por el apoyo y conocimientos que me brindaron. Gracias infinitas y eternas a mis directores, Ekaitz y Naiara, por confiar en mí siempre, por su aliento y comprensión en los momentos bajos, por su dedicación... conocerlos y trabajar junto a vosotros ha sido un regalo de vida. Gracias a Gonzalo por su inestimable ayuda y sus consejos. Gracias también a Michel y Linde, y a todo el equipo de la unidad de reproducción humana del hospital UZ de Bruselas, así como a las mujeres participantes de esta investigación, vuestra entrega y colaboración han sido cruciales.

Realizar una tesis doctoral con cierta edad, cuando se tienen obligaciones laborales y siendo madre de tres hijos, ha sido sin duda uno de los retos más difíciles a los que me he enfrentado, así que gracias enormes también a mis compañeros de trabajo del centro de Salud Mental, Jose Luis y Patxi, y de la consulta privada, por la comprensión y flexibilidad mostrada cuando he tenido que restar de mi trabajo para dedicar esfuerzo en la tesis. Gracias a mis amigas y amigos, especialmente a Susana, por estar siempre ahí. Gracias a Endika, mi pareja, y a mis

hijos: Izaro, Joseba y Uxue, por su amor y apoyo incondicional siempre, y disculpas también, porque jamás me perdonaré el tiempo que os he robado. Gracias a mi hermano Javier por tener siempre su hombro para apoyarme. Gracias a mi padre, que en paz descanse, y a mi madre, por enseñarme a vivir y a diferenciar lo verdaderamente importante.

¡Al fin está hecho!

A mis hijos, mis padres, mi hermano, y a Endika

RESUMEN

RESUMEN

Las mujeres que se someten a técnicas de reproducción asistida (TRA) con frecuencia experimentan un impacto negativo en su calidad de vida, sobrecarga y desajuste emocional ante el tratamiento y su resultado. Se han identificado varios factores que contribuyen a este impacto negativo, sin embargo, el efecto de cada una de las fases del tratamiento y de los fármacos hormonales utilizados en la estimulación ovárica de las TRA ha sido poco estudiado.

Con el objetivo general de contribuir al desarrollo de tratamientos de reproducción asistida (RA) que puedan mejorar la experiencia física, psicológica y social de las mujeres que optan por ayuda médica especializada en su camino hacia la maternidad, en la presente tesis doctoral se han planteado tres objetivos principales. El primero se centra, mediante un diseño descriptivo longitudinal, en evaluar el estado emocional, las reacciones físicas adversas y la calidad de vida de mujeres infértiles que inician un tratamiento de RA a lo largo de las diferentes fases del mismo (inicio, tras punción ovocitaria y tras la comunicación del resultado de embarazo). El segundo objetivo aborda, mediante un diseño experimental y ensayo clínico, el efecto diferencial del tipo de TRA utilizada: fecundación *in vitro* (FIV) vs maduración *in vitro* (MIV) en la experiencia física, psicológica y relacional de las mujeres que las reciben, donde la FIV implica la administración endógena sobre la mujer de fármacos hormonales para la estimulación, desarrollo y maduración ovocitaria, mientras que en la MIV este proceso se realiza de forma exógena a partir de ovocitos de ovarios no estimulados o mínimamente estimulados. Por último, el tercer objetivo estudia los resultados clínicos de las TRA aplicadas. Las participantes son mujeres con historia de un año o más de infertilidad con morfología de ovario poliquístico.

En los resultados de esta investigación se ha observado que el ajuste emocional y la calidad de vida global de las mujeres infértiles disminuye a lo largo de las fases del tratamiento de (RA). Además, aunque los niveles promedios de ansiedad y depresión no difirieron significativamente respecto a la población normal, una parte considerable de las mujeres participantes presentaron trastornos clínicos para ansiedad y/o depresión. Por otro lado, el número de ciclos de RA previos, la edad de la mujer, el IMC y el resultado de embarazo fueron factores determinantes en deterioro del estado emocional, la calidad de vida y/o el aumento de las reacciones físicas adversas. Además, un peor estado emocional y un mayor deterioro de la relación de pareja durante el tratamiento se asociaron con una menor probabilidad de resultado de embarazo positivo. En relación al segundo objetivo, la FIV aumentó el número de reacciones físicas adversas en comparación con la MIV. Por otro lado, las mujeres bajo tratamiento FIV mostraron peor tolerancia a la TRA, una mayor alteración de su vida

Resumen

diaria, más síntomas mentales y físicos, y un mayor deterioro de los componentes de la relación de pareja al finalizar el tratamiento. Por último, en comparación con la FIV, la MIV presentó una tasa de embarazo menor pero aceptable y tras ser adecuadamente informadas, una proporción de mujeres infértiles con SOP eligió un tratamiento menos eficiente que la FIV, pero con una menor carga hormonal y menor interferencia bio-psico-social, como la MIV.

Estos resultados son de gran importancia debido al extenso uso de protocolos convencionales de estimulación ovárica y abren nuevas vías de investigación hacia el desarrollo de tratamientos de RA con menores cargas hormonales. Subrayan la necesidad de adoptar una atención sanitaria que reconozca la importancia del cuidado emocional de la mujer infértil y de establecer una adecuada comunicación equipo médico-paciente en la que la toma de decisiones sea el resultado de un consenso tras aportar información detallada, adecuada y suficiente sobre la situación clínica y las alternativas de tratamiento posibles. La adopción de esta perspectiva bio-psico-social, no solo mejorará la experiencia física, emocional y social de las personas que optan por ayuda médica especializada en su búsqueda de descendencia, sino también la eficiencia de las técnicas utilizadas en medicina reproductiva.

Palabras clave: infertilidad, impacto psicológico, calidad de vida, maduración in vitro, ovarios poliquísticos

INTEGRACIÓN DESDE LA PERSPECTIVA DE GÉNERO

INTEGRACIÓN DESDE LA PERSPECTIVA DE GÉNERO

El presente trabajo de investigación, dada la naturaleza de sus objetivos y las condiciones de su diseño experimental (las mujeres son las únicas receptoras de la estimulación hormonal de los tratamientos de reproducción asistida), se ha centrado únicamente en el estudio de un solo sexo, el de la mujer. No obstante, el género se ha tenido en cuenta en todo el ciclo de investigación, y se ha realizado un esfuerzo por ejercer una investigación sensible al género.

Por un lado, el presente proyecto ha sido desarrollado por mujeres investigadoras y el propio objeto de investigación aborda una necesidad específica de la mujer. Por otro lado, se ha considerado el género como una variable analítica y explicativa del área de conocimiento abordada, revisando la literatura e incluyendo un capítulo específico sobre la dimensión del género en el tema de investigación dentro del marco teórico. Además, entre las publicaciones científicas previstas fruto de la presente tesis, se incluye una revisión sistemática sobre infertilidad, reproducción asistida y género.

La redacción del documento utiliza un lenguaje inclusivo y en todas las referencias bibliográficas se ha incluido el nombre de pila de autores y autoras para dar visibilidad a las mujeres investigadoras y promover la igualdad de género en ciencia e investigación.

LISTA DE ABREVIATURAS

LISTA DE ABREVIATURAS

AMH: Hormona antimullerina (*Anti Müllerian hormone*)

ANOVA: Anaálisis de varianza

ASMR: Sociedad americana de medicina reproductiva (*American society of reproductive medicine*)

CC: Citrato de clomifeno

DERA: Cuestionario de desajuste emocional y recursos adaptativos en infertilidad

DGP: Diagnóstico genético Preimplantacional

DMG: Diabetes mellitus gestacional

DT: Desviación típica

EIP: Enfermedad inflamatoria pélvica

EOC: Estimulación ovárica controlada

ESHRE: Sociedad Europea de Reproducción Humana y Embriología (*European Society of Human Reproduction and Embryology*)

ETS: Enfermedades de transmisión sexual

FertiQoL: Fertility Quality of Life Tool *FertiQoL Questionnaire* (FertiQoL)

FIV: Fecundación in vitro

FPI: Fertility Problem Inventory

FSFI: Índice de Función Sexual Femenina (*Femenin Function Sexual Index*)

FSH: Hormona folículoestimulante (*Follicle-stimulating hormone*)

FTc: testosterona libre calculada (*Free testosterone calculated*)

GHQ: General Health Questionnaire

GnRH: Hormona liberadora de gonadotropinas (*Gonadotropin-releasinghormone*)

HADS: Escala hospitalaria de ansiedad y depresión (Hospital Anxiety and Depression Scale)

hCG: hormona gonadotropina coriónica humana (*human Chorionic Gonadotropin*)

hMG: gonadotropina menopáusica humana

HSCL: Cuestionario de síntomas de Hopkins (*Hopkins Symptom Checklist*)

IA: inhibidores de la aromatasa

ICMART: International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology

ICSI: Microinyección intracitoplasmática de espermatozoides (*Intracytoplasmic sperm injection*)

IIU: Inseminación intrauterina

IIU-C: Inseminación intrauterina conyugal

IIU-D: Inseminación intrauterina de donante

IMC: Índice de masa corporal

INE: Instituto Nacional de Estadística

LH: Hormona luteinizante (*Luteinizinghormone*)

MIV: Maduración in vitro de ovocitos

OMS: Organización Mundial de la Salud

PRL: Prolactina

RA: Reproducción asistida

REM: Recuperación de espermatozoides móviles

SCREENIVF: Screenivf Questionnaire

SEF: Sociedad Española de Fertilidad

SF-36: Short Form Health Survey 36

SF-36: Short Form Health Survey 12

SHGB: horma fijadora de las hormonas sexuales (*Sex hormone binding globulin*)

SHO: Síndrome de hiperestimulación ovárica

SOP: Síndrome de ovario poliquístico

TRA: Técnicas de reproducción asistida

TSH: Hormona estimulante de la tiroides (*Thyroid-stimulating hormone*)

WHOQoL-Bref: World Health Organization's Quality of Life Assessment

ÍNDICE

INDICE

RESUMEN.....	III
INTEGRACIÓN DESDE LA PERSPECTIVA DE GÉNERO	VII
LISTA DE ABREVIATURAS.....	XI
INDICE.....	XV

I MARCO TEÓRICO

1 REPRODUCCIÓN HUMANA	3
1.1 Fisiología reproductiva de la mujer	3
1.2 Fisiología reproductiva del hombre	5
1.3 Fecundación.....	6
2 INFERTILIDAD.....	11
2.1 Definición y conceptos asociados	11
2.1.1 Fertilidad, fecundabilidad y fecundidad	11
2.1.2 Infertilidad, esterilidad, infecundidad, subfertilidad y subfecundidad.....	12
2.2 Epidemiología de la infertilidad.....	15
2.2.1 Rendimiento reproductivo humano	16
2.2.2 Prevalencia de la infertilidad	19
2.3 Etiología de la infertilidad:	20
2.3.1 Factores causales de infertilidad	21
2.3.1.1 Factores de infertilidad femeninos.....	22
2.3.1.1.1 Factor ovulatorio	22
2.3.1.1.2 Factor uterino	25
2.3.1.1.3 Factor tubárico	26
2.3.1.1.4 Otros factores de infertilidad femeninos:	27
2.3.1.2 Factores de infertilidad masculinos.....	27
2.3.1.3 Factor mixto de infertilidad	28
2.3.1.4 Infertilidad de causa desconocida o idiopática	28
2.3.1.5 Infertilidad por causas sociales	29
2.3.2 Factores de riesgo de infertilidad.....	29
2.4 Perspectiva histórica.....	32
2.4.1 Edad Antigua	32
2.4.2 Edad Media.....	34
2.4.3 Edad Moderna y Contemporánea	35

3	TRATAMIENTO DE LA INFERTILIDAD: TÉCNICAS DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA.....	41
3.1	Evaluación y diagnóstico	41
3.1.1	Estudio de la Infertilidad en la mujer	42
3.1.2	Estudio de la Infertilidad en el hombre	43
3.2	Técnicas de Reproducción Asistida (TRA)	45
3.2.1	Coito Dirigido.....	46
3.2.2	Estimulación Ovárica Controlada (EOC)	46
3.2.3	Inseminación Intrauterina (IIU)	48
3.2.4	Fecundación In Vitro (FIV) e Inyección Intracitoplasmática (ICSI)	49
3.2.5	Maduración in vitro de ovocitos (MIV).....	53
3.2.6	Diagnóstico Genético Preimplantacional (DGP)	55
3.2.7	TRA con donación de gametos y adopción embrionaria	56
3.2.8	Transplante de útero y maternidad subrogada	59
3.2.9	Preservación de la fertilidad.....	61
4	HORMONAS Y REPRODUCCIÓN ASISTIDA	65
4.1	Fármacos hormonales en reproducción asistida	65
4.1.1	Estimuladores del desarrollo folicular:.....	66
4.1.1.1	Citrato de clomifeno (CC):	66
4.1.1.2	Inhibidores de la aromatasasa (IA)	67
4.1.1.3	Gonadotropinas.....	67
4.1.1.3.1	Gonadotropina menopáusica humana (hMG).....	68
4.1.1.3.2	Hormona folículo estimulante (FSH) y Hormona Luteneizante (LH)..	68
4.1.2	Supresores hipofisarios: Análogos de la GnRH	68
4.1.2.1	Agonistas de la GnRH	69
4.1.2.2	Antagonistas de la GnRH	70
4.1.3	Inductores de la ovulación.....	70
4.1.3.1	Gonadotropina coriónica humana (hCG).....	71
4.1.3.2	Agonistas de la GnRH	71
4.1.4	Soporte de la fase lútea	71
4.2	Protocolos de estimulación ovárica en Reproducción Asistida.....	72
4.2.1	Protocolos con Agonistas de la GnRH:.....	72
4.2.2	Protocolos con Antagonistas de la GnRH:	73
4.3	Protocolos de Maduración <i>in vitro</i>	73
4.4	Riesgos y complicaciones de los tratamientos hormonales.....	75
4.4.1	Riesgo materno.	76
4.4.2	Riesgo fetal	77
4.5	Efecto psicopatológico de los tratamientos hormonales de fertilidad.....	80
4.5.1	Estudios que comparan agonistas de la GnRH VS antagonistas de la GnRH	81
4.6	Estudios que comparan dos tipos diferentes de agonistas	83
4.6.1	Estudios que comparan análogos de la GnRH con el ciclo natural modificado	84
4.6.2	Estudios sobre el efecto de los tratamientos hormonales en la población psiquiátrica ..	85
5	IMPACTO DE LA INFERTILIDAD Y SU TRATAMIENTO.....	91
5.1	Impacto bio-psico-social de la infertilidad.....	92
5.1.1	Calidad de vida en infertilidad	94

5.1.2	Ansiedad, depresión y desajuste emocional en infertilidad.....	96
5.1.3	Limitaciones en el estudio del impacto de la infertilidad.....	99
5.2	Impacto del proceso de infertilidad.....	100
5.2.1	Antes del tratamiento de reproducción asistida.....	100
5.2.2	Durante el tratamiento de reproducción asistida.....	102
5.2.3	Después del tratamiento de reproducción asistida.....	103
5.2.4	Abandono del tratamiento de reproducción asistida.....	105
6	LA INFERTILIDAD DESDE LA PERSPECTIVA DE GÉNERO.....	109
6.1	Maternidad y paternidad: implicaciones conceptuales.....	109
6.2	Infertilidad y género.....	110
6.3	Reproducción asistida y feminismo.....	111
6.4	Perspectiva de género en la asistencia sanitaria de la infertilidad.....	113

II INVESTIGACIÓN EMPÍRICA

7	PLANTEAMIENTO DEL ESTUDIO.....	119
7.1	Justificación del estudio.....	119
7.2	Objetivos.....	120
7.2.1	Objetivo 1.....	120
7.2.2	Objetivo 2.....	121
7.2.3	Objetivo 3.....	122
8	MÉTODO.....	125
8.1	Diseño.....	125
8.2	Participantes.....	125
8.3	Instrumentos de medida.....	128
8.3.1	Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión.....	128
8.3.2	Cuestionario de Calidad de vida en infertilidad: FertiQoL.....	130
8.3.3	Cuestionario de Reacciones Físicas Adversas.....	131
8.3.4	Hoja de datos inicial.....	132
8.3.4.1	Variables sociodemográficas y datos personales.....	133
8.3.4.2	Variables médicas y de infertilidad.....	133
8.3.5	Hoja de datos final.....	133
8.4	Procedimiento.....	135
8.4.1	Fases de evaluación.....	137
8.4.2	Descripción de los protocolos de TRA.....	139
8.4.2.1	Protocolo FIV.....	139
8.4.2.2	Protocolo MIV.....	140

8.5	Análisis estadístico.....	142
8.5.1	Cálculo del tamaño muestral.....	142
8.5.2	Fiabilidad de los instrumentos y comparabilidad de los grupos experimentales.....	143
8.5.3	Análisis de datos según los objetivos planteados.....	143
9	RESULTADOS.....	147
9.1	Característica sociodemográficas, fiabilidad de los instrumentos y comparabilidad de los grupos experimentales.....	147
9.2	Primer objetivo: Desajuste emocional, reacciones físicas adversas y calidad de vida en mujeres infértiles con PCOS que inician un tratamiento de RA.....	159
9.2.1	Objetivo específico 1.....	160
9.2.2	Objetivo específico 2.....	166
9.2.3	Objetivo específico 3.....	168
9.2.4	Objetivo específico 4.....	171
9.3	Segundo objetivo. Efecto diferencial de la TRA aplicada (MIV vs FIV) en la experiencia física, psicológica y en la calidad de vida.....	172
9.3.1	Objetivo específico 1.....	172
9.3.2	Objetivo específico 2.....	175
9.3.3	Objetivo específico 3.....	177
9.4	Tercer objetivo. Resultados clínicos de las TRA.....	181
9.4.1	Objetivo específico 1.....	181
9.4.2	Objetivo específico 2.....	184
10	DISCUSIÓN.....	189
10.1	Primer objetivo. Desajuste emocional, reacciones físicas adversas y calidad de vida en mujeres infértiles con SOP que inician un tratamiento de RA.....	189
10.1.1	Objetivo específico 1.....	190
10.1.2	Objetivo específico 2.....	194
10.1.3	Objetivo específico 3.....	197
10.1.4	Objetivo específico 4.....	199
10.2	Segundo objetivo. Efecto de la TRA en la experiencia emocional, física y social.....	200
10.2.1	Objetivo específico 1.....	201
10.2.2	Objetivo específico 2.....	203
10.2.3	Objetivo específico 3.....	204
10.3	Tercer objetivo. Resultados clínicos de la TR.....	207
10.3.1	Objetivo específico 1.....	207
10.3.2	Objetivo específico 2.....	211
10.4	Limitaciones.....	213
10.5	Futuras líneas de investigación.....	214
10.6	Implicaciones clínicas.....	215
11	CONCLUSIONES.....	221
12	BIBLIOGRAFÍA.....	225

ANEXOS	285
ANEXO 1. Autorización del director del centro médico	285
ANEXO 2. Registro en clinicaltrials.gov	286
ANEXO 3. Autorización del comité de ética	289
ANEXO 4. Nº de registro de declaración de fichero y documento de seguridad.....	290
ANEXO 5. Consentimiento informado.....	291
ANEXO 6. Cuestionario HADS	309
ANEXO 7. Cuestionario FertiQoL.....	314
ANEXO 8. Cuestionario de reacciones físicas adversas	322
ANEXO 9. Hoja de registro inicial.....	324
ANEXO 10. Hoja de registro final	327

I. MARCO TEÓRICO

REPRODUCCIÓN HUMANA



1 REPRODUCCIÓN HUMANA

La reproducción sexual se caracteriza por la unión del óvulo con el espermatozoide (fecundación) para dar lugar al cigoto, su transporte y su desarrollo temprano hasta el lugar de implantación (el endometrio), y el posterior desarrollo del embrión hasta llegar al lactante viable (Faller, Adolf y Schünke, Michael; 2006). Así, de la unión entre el espermatozoide y el óvulo nace un nuevo ser vivo.

En este capítulo describiremos algunos aspectos centrales de la reproducción humana, las características de la fisiología reproductiva del hombre y la mujer, y el proceso de fecundación.

1.1 Fisiología reproductiva de la mujer

El aparato reproductor femenino está formado por diversos órganos que desempeñan un rol importante en la salud de la mujer, y sus funciones principales son la producción hormonal que determina los caracteres sexuales femeninos y la reproducción humana (fecundación, gestación y parto).

La edad reproductiva de la mujer está influenciada por el número de folículos primordiales que posea. Tras el nacimiento, una mujer cuenta con aproximadamente 300.000 folículos primordiales. Sin embargo, esta reserva va disminuyendo durante el crecimiento hasta la pubertad, donde se alcanzan los 200.000 (McGee, Elizabeth y Hsueh, Aaron; 2000). A partir de entonces, una mujer sana ovulará unos 400 ovocitos a lo largo de su edad fértil en ciclos de aproximadamente 28 días (Loneragan, Patrick y Fair, Trudee; 2016).

El ovocito maduro es aquel que está preparado a nivel celular para la fecundación y que es capaz de generar un embrión viable para el desarrollo embrionario y la implantación. Para poder llegar a este punto, el ovocito necesita salir del estado latente en el que se encuentra desde el nacimiento y pasar por un proceso de maduración que le permitirá adquirir las características necesarias para convertirse en un ovocito competente (maduración ovocitaria). Este proceso ocurre dentro del ovario, en los folículos, durante un proceso llamado foliculogénesis, y está regulado por el ciclo ovárico, también denominado ciclo menstrual (Le Vay, David; 2008).

La función reproductora está regulada, desde las primeras etapas del desarrollo, por una serie de mecanismos neuroendocrinos originados en el hipotálamo y la hipófisis, en respuesta a señales del medio interno y externo recibidas por el sistema nervioso central. El sistema hormonal femenino está compuesto por tres grupos de hormonas cuya interacción compone el eje hipotálamo-hipófisis-ovario. La primera de ellas es la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH; gonadotropin-releasing hormone), la cual es secretada por el hipotálamo y se encarga de inducir la liberación de la hormona foliculoestimulante (FSH; follicle-stimulating hormone) y la hormona luteinizante (LH; luteinizing hormone) en la hipófisis, las cuales conforman el segundo grupo del sistema hormonal femenino (hormonas adenohipofisarias). El tercer grupo lo componen las hormonas ováricas (estrógenos, progesterona e inhibina) que son secretadas por el ovario en respuesta a las hormonas adenohipofisarias. La secreción de estas hormonas varía según la fase del ciclo reproductivo, activándose e inhibiéndose unas a otras (Hill, Richard et al.; 2006).

El ciclo ovárico está determinado por los cambios cíclicos de las hormonas FSH y LH secretadas por la adenohipófisis (Figura 1). En la mujer logramos identificar tres fases en un ciclo menstrual que está, esencialmente, dirigido por la acción de las hormonas, conjugando los esfuerzos entre el hipotálamo, la hipófisis y los ovarios: el desarrollo de los folículos o foliculogénesis (que concluye con la maduración ovocitaria), la ovulación y la formación del cuerpo lúteo. En cada ciclo se da el crecimiento de varios folículos, aunque sólo uno llegará a convertirse en folículo maduro y desprenderá el ovocito (Olabarrieta, Estíbaliz; 2020).

En la fase folicular, la FSH estimula el desarrollo del folículo en uno de los ovarios. Cuando el óvulo está maduro, las células foliculares segregan estrógenos, preparando las alteraciones necesarias en la mucosa uterina para recibir a los espermatozoides y la proliferación endometrial para la futura anidación (Guerra-Díaz, Diana; 1998. Van Horn, Andrea S. y Reed, Susan A.; 2001). La LH provoca la fase ovulatoria, estimulando la salida del óvulo del ovario aproximadamente el 14º día del ciclo, dando inicio a la fase lútea, con la segregación de la progesterona necesaria para el desarrollo y mantenimiento del endometrio (fase secretora) (Guerra-Díaz, Diana; 1998).

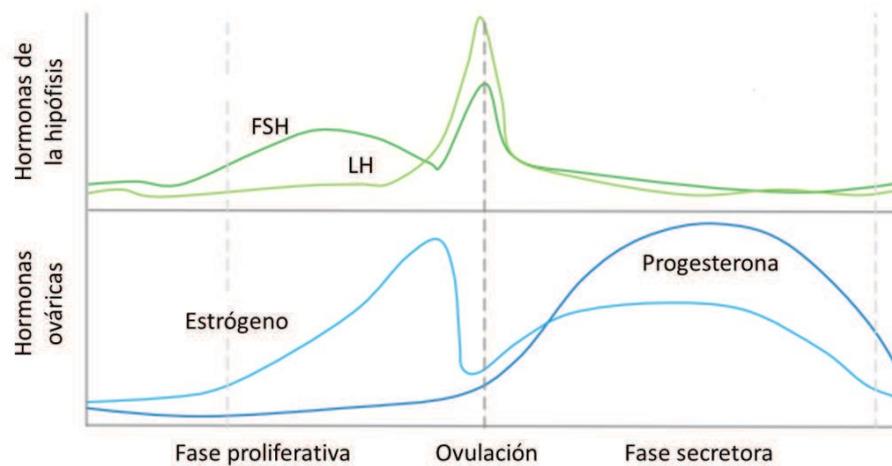


Figura 1. Representación de la fluctuación de hormonas hipofisiarias y ováricas durante el ciclo ovárico (Modificado de Mendes, Sara et al.; 2019).

Si en ese momento no se encuentran con los gametos sexuales masculinos, no tiene lugar la fertilización y el cuerpo lúteo es absorbido, verificándose la disminución de los niveles de estrógeno y progesterona. Cuando aparece el sangrado menstrual o menstruación, que es una situación fácilmente reconocible en las mujeres, se considera que existe una fase de regreso al punto de origen en lo hormonal y en lo orgánico, reiniciándose todo el proceso que conduce a una nueva ovulación y consecuentemente una nueva posibilidad de que ocurra un embarazo (Calhaz-Jorge, Carlos; 2000. Van Horn, Andrea S. y Reed, Susan A.; 2001).

1.2 Fisiología reproductiva del hombre

Mientras que el período fértil de la mujer dura aproximadamente 35 años, en los hombres este período es mucho más extenso, siendo la producción de espermatozoides prácticamente constante a lo largo de la vida (Calhaz-Jorge, Carlos; 2000).

Las tres principales funciones del aparato reproductor masculino son la espermatogénesis, con la producción de espermatozoides, la función sexual y la regulación de la producción de la hormona testosterona.

Las hormonas liberadas por el hipotálamo y por la glándula pituitaria regulan todo el sistema reproductor masculino y es la FSH la que tiene la función de estimular la producción de espermatozoides en los testículos, mientras que la LH se encarga de la producción de testosterona

(Van Horn, Andrea S. y Reed, Susan A.; 2001).

La espermatogénesis es un proceso complejo que se da en los túbulos seminíferos y que culmina en la producción del gameto masculino maduro (Neto, Filipe T. L. et al.; 2016). Durante la infancia, este proceso se mantiene latente y en la pubertad se inicia respondiendo a la producción de testosterona por las células de Leydig activadas por el aumento de las hormonas FSH y LH (Sadler, Thomas; 2016).

El espermatozoide es el gameto masculino y se produce en los testículos. Una vez producido se mantiene en un estado de quiescencia, inmóvil y sin capacidad de fecundar. Cuando el espermatozoide abandona el testículo, se encuentra cubierto de macromoléculas que se van perdiendo gradualmente a su paso por los tubos del epidídimo, adquiriendo así la capacidad de movimiento. Este proceso se conoce como maduración epididimal. El espermatozoide una vez eyaculado ya ha adquirido la capacidad de movimiento, pero aún no es capaz de fecundar. Para que sea completamente competente y pueda llevar a cabo la fecundación, el espermatozoide tiene que entrar en contacto con el tracto femenino donde se desarrollan los cambios moleculares, fisiológicos y bioquímicos que dan lugar a un proceso denominado capacitación (Tosti, Elisabetta y Ménéz, Yves; 2016).

1.3 Fecundación

La fecundación es el conjunto de procesos que se dan desde que el espermatozoide entra en contacto con el ovocito hasta que se da el intercambio genético entre ambos gametos (Moore, Keith et al.; 2008).

Al periodo de tiempo desde que el ovocito es fecundado hasta que se alcanza el estadio de blastocisto viable para la implantación se le denomina desarrollo embrionario preimplantacional o temprano (Figura 2) (Mihajlović, Aleksandar y Bruce, Alexander; 2017) y tiene lugar en el oviducto, el cual provee al embrión tanto de apoyo estructural como nutricional (Li Shuai y Winuthayanon, Wipawee; 2017). El óvulo fecundado, inicia su desarrollo mediante una segmentación en la que se divide repetidas veces. El blastocisto es un embrión de 5/6 días de desarrollo que presenta una estructura celular compleja formada por aproximadamente 200 células. La fase de blastocisto es el estadio de desarrollo previo a la implantación del embrión en

el útero materno.

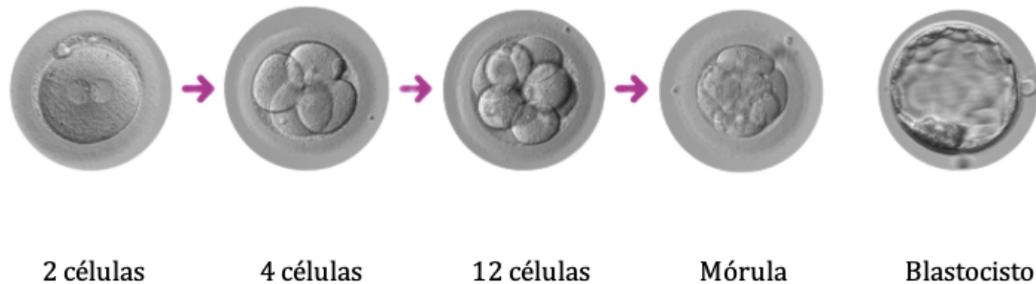


Figura 2. Desarrollo embrionario preimplantacional. Microfotografías representativas de los distintos estadios en embriones humanos. (Modificado de Carlson, Bruce; 2014).

El endometrio es la mucosa que tapiza la cavidad uterina (Simón, Carlos; 2009). Está regulado principalmente por la acción de las hormonas ováricas estrógenos y progesterona, sufriendo cambios a lo largo del ciclo menstrual (Figura 3). Estos cambios van a permitir que el endometrio adquiera el estado receptivo imprescindible para que se dé la implantación embrionaria y el subsiguiente desarrollo de la gestación.

La implantación es el proceso mediante el cual el blastocisto se adhiere al endometrio para continuar con su desarrollo embrionario (McGowen, Michael et al.; 2014). Este proceso ocurre durante un periodo de tiempo en el que el útero se encuentra en un estado receptivo. En humanos, el ciclo menstrual de la mujer dura aproximadamente 28 días por término medio y este estado de “recepción” uterina se daría entre los días 20 y 24 (Norwitz, Errol et al.; 2001). Este proceso es clave para que se lleve a cabo una gestación exitosa y su fallo es uno de los principales problemas en casos de infertilidad. En condiciones naturales sólo el 39 % de los embriones consiguen implantar (Simón, Carlos; 2009). En condiciones de reproducción asistida (RA), debido a la estimulación hormonal de la paciente, la receptividad del endometrio disminuye considerablemente y, con ello, la eficacia de implantación (Horcajadas, José et al.; 2007. Shapiro, Bruce et al.; 2011). De hecho, según el último informe publicado por la Sociedad Española de Fertilidad (SEF) solo el 35 % de las transferencias generan una gestación y de éstas solo el 26 % culminan en parto (SEF, 2021).

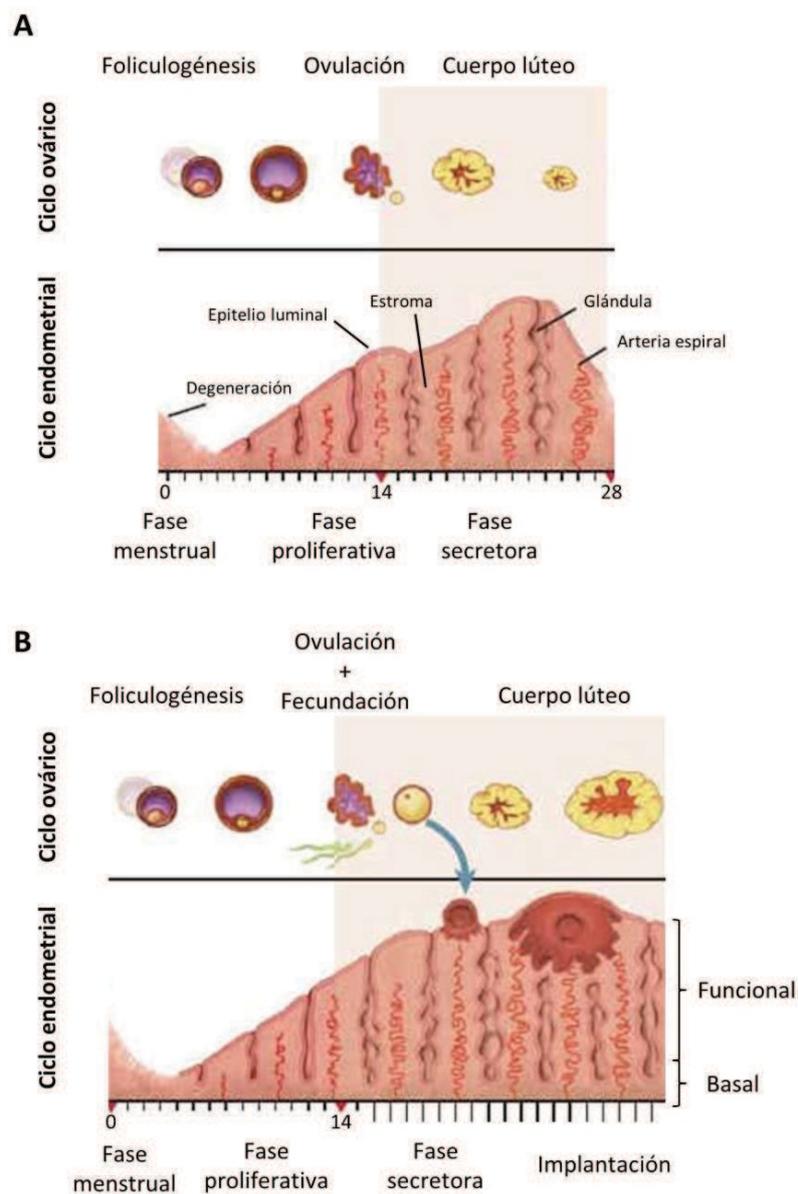


Figura 3. Dinámica del endometrio humano a lo largo del ciclo menstrual. A) Desarrollo del ciclo sin fecundación. El cuerpo lúteo y la capa funcional del endometrio se degeneran. B) Desarrollo del ciclo endometrial con fecundación. El cuerpo lúteo se mantiene una vez finalizada la implantación del embrión. (Modificado de Cunningham, Gary, 2018).



2 INFERTILIDAD

A lo largo de la historia y a través de las diferentes sociedades y culturas se ha entendido de forma clara y precisa qué era una pareja infértil. Sin embargo, gracias al desarrollo científico-tecnológico, la esterilidad humana representa una realidad compleja que requiere un esfuerzo conceptual cuando integramos los distintos factores implicados. Las causas que motivan la infertilidad, su severidad, su reversibilidad o no y su diagnóstico y tratamiento han ampliado el horizonte conceptual.

En este capítulo se presenta la definición de la infertilidad estableciendo diferencias entre conceptos afines. Del mismo modo, se muestra la clasificación de los diferentes tipos de infertilidad, los factores causales implicados en su origen y mantenimiento, y los datos epidemiológicos recientes. Finalmente se expone la evolución de los conceptos infertilidad y fertilidad desde una perspectiva histórica.

2.1 Definición y conceptos asociados

La fertilidad se define como la capacidad de un ser vivo para concebir y tener descendencia, por tanto, la infertilidad podría definirse como la incapacidad transitoria o permanente de concebir y llevar a término un embarazo.

Sin embargo, los conceptos «fertilidad» e «infertilidad» a menudo se mezclan con otros afines de forma imprecisa. Por un lado, desde el ángulo de la *ausencia de problemas* se produce una sinonimia entre los términos «fertilidad», «fecundidad» y «fecundabilidad». Por otro lado, desde el ángulo de la *presencia de problemas*, la sinonimia se produce entre los términos «infertilidad», «esterilidad», «infecundidad», «subfecundidad» o «subfertilidad». Será la medicina reproductiva la que intente fijar las fronteras entre unos y otros (Massé García, M^a del Carmen; 2018).

2.1.1 Fertilidad, fecundabilidad y fecundidad

Dentro del campo semántico de la fertilidad, la Sociedad Europea de Reproducción Humana y Embriología (ESHRE; European Society of Human Reproduction and Embryology) ha ofrecido algunas recomendaciones conceptuales para evitar la confusión terminológica incluso entre

profesionales de la medicina reproductiva. La ESHRE comprende la **fertilidad** como «la capacidad para conseguir un embarazo tras un año de exposición regular al coito»; y la diferencia del término **fecundidad** al definirla como «la capacidad para conseguir un feto vivo y viable en un ciclo menstrual con exposición al coito». A su vez, define la **fecundabilidad** como «la probabilidad de conseguir un embarazo durante un ciclo menstrual». No se trata, pues, de un término intercambiable con los anteriores, pero conviene tenerlo en cuenta en la lectura crítica de la bibliografía al respecto (ESHRE, 2001; Kazlauskas, Silvina et al.; 2009)

Según estas definiciones, una pareja puede ser fértil, pero no fecunda, siempre que antes de transcurrir un año con exposiciones regulares al coito, y sin mediar el uso de anticoncepción, haya conseguido una gestación, o incluso más de una, pero en ningún caso hayan conseguido un feto vivo y viable, como serían los casos de parejas sin descendencia que han sufrido abortos de repetición (Massé García, M^a del Carmen; 2018).

A lo largo del presente trabajo, la opción conceptual seguirá la terminología propuesta por la ESHRE, tratando con ello de evitar ambigüedades y controversias al respecto.

2.1.2 Infertilidad, esterilidad, infecundidad, subfertilidad y subfecundidad

Los conceptos relacionados con la imposibilidad, incapacidad o dificultad en la reproducción humana también han generado cierta confusión y ambigüedad tanto en el lenguaje como en la literatura científica. Las controversias conceptuales en este caso giran en torno a tres focos: la diferencia en las definiciones en función del idioma, la irreversibilidad o no de los problemas de fertilidad y el límite cronológico a partir del cual puede considerarse a una pareja infértil.

En relación a la controversia generada entre la diversidad de lenguas, encontramos que, en la bibliografía biomédica de lengua hispana, se define como **esterilidad** a la dificultad de lograr un embarazo, mientras que el término **infertilidad** (o **infecundidad**, aquí sí son sinónimos) se utiliza cuando existe embarazo, pero se interrumpe en algún momento; como sinónimo, por tanto, de abortos por repetición. En la literatura biomédica anglosajona, en cambio, el término infértil hace referencia la incapacidad para el embarazo, independientemente de que se deba a la imposibilidad de alcanzarlo por medios naturales (esterilidad), a cuando existe la posibilidad pero el embarazo no ocurre (**subfertilidad** o **subfecundidad** la literatura hispana), o a cuando el embarazo ocurre

pero no llega a término. El término «infertility» , por tanto, incluye los conceptos de esterilidad y subfertilidad de la lengua hispana y lo que en español se comprende como «infertilidad» es denominado «recurrent pregnancy loss» (abortos de repetición) en la literatura anglosajona (Cunningham, Gary et al.; 2018. Quintana, Annia et al.; 2019).

Para completar el panorama de complejidad conceptual del campo semántico de la infertilidad, en los últimos años, el vocablo «subfertilidad» (o «subfecundidad», que en esta ocasión sí son claramente sinónimos) ha sido utilizado en las publicaciones de la ESHRE, las bases de datos Cochrane y en las revistas de salud reproductivas más relevantes definido como «la capacidad para lograr un embarazo sin ayuda médica en un periodo superior a un año» (Kazlaukiskis, Silvina et al.; 2009).

El segundo foco de controversia en las definiciones se establece en torno a un cierto rango de severidad o de irreversibilidad, quedando reservado el término «esterilidad» para los casos severos e irreversibles y el término «infertilidad» como la «disminución o ausencia de la capacidad de producir descendencia, pero sin implicar la existencia de una condición irreversible (Stedman, Thomas; 1920. Navarro-González, Fernando; 2000).

El tercer ámbito de confusión conceptual es quizá el más controvertido y procede del límite cronológico, es decir, del periodo de tiempo estimado entre la exposición a relaciones sexuales sin uso de anticonceptivos y la posibilidad de concepción, a partir del cual puede ser considerada una pareja como infértil. Este dato será decisivo en las decisiones acerca de los pasos a seguir, tanto por parte de la pareja que no logra el embarazo, como por parte de los y las profesionales de la medicina reproductiva.

El rango clínicamente significativo se ha establecido entre seis meses y cinco años, siendo un año el límite estándar en la mayoría de la bibliografía especializada. Este periodo de tiempo está basado en un estudio, ya clásico, publicado en 1983 que evaluó la posibilidad de gestación de las parejas fértiles (Maruani, P. y Schwartz, Daniel; 1983). Sin embargo, algunos autores y autoras prefieren definir «infertilidad» como «la incapacidad para un embarazo a término tras de un tiempo razonable de mantener relaciones sexuales sin el uso de medidas anticonceptivas», y consideran «tiempo razonable» como variable en función de múltiples factores condicionantes (edad de la mujer, deseo de la pareja, existencia de enfermedad orgánica o transmisible, etc.)

(Brugo-Olmedo, Santiago; et al.; 2003. Gonçalves, Joaquim; 2005). Así, en parejas muy jóvenes, el tiempo puede prolongarse hasta dos años, pero cuando se trata de mujeres de más de 39 años el estudio de fertilidad debería comenzarse hacia los seis meses.

Ante esta situación de conflicto terminológico, la Organización Mundial de la Salud (OMS) y el International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology (ICMART) realizan un intento de consenso y en 2008 se redacta, bajo la dirección de sesenta y dos profesionales representantes de importantes instituciones médicas de salud reproductiva internacionales y nacionales, el “*Glosario de terminología en Técnicas de Reproducción Asistida*” (Zegers-Hochschild, Fernando et al.; 2009), que fue actualizado en 2017 (Zegers-Hochschild, Fernando et al.; 2017). En este documento, la infertilidad (o subfertilidad) es considerada como una enfermedad que se caracteriza, o bien por la incapacidad de obtener un embarazo tras un año de relaciones sexuales regulares y sin contracepción, o bien por el deterioro de la fertilidad, equivaliendo, por tanto, esterilidad a infertilidad (Zegers-Hochschild, Fernando et al.; 2017). La **infertilidad primaria** define a una mujer infértil que nunca ha sido diagnosticada con un embarazo clínico o a un hombre infértil que nunca ha generado un embarazo clínico. Si se produjo un embarazo previo en la historia de la paciente se define como **infertilidad secundaria**.

En el presente trabajo utilizamos el término infertilidad haciendo referencia tanto a la dificultad para concebir, como para llevar el embarazo a término, sin distinguir entre esterilidad e infertilidad y otros conceptos afines, tal y como es definida según los consensos mencionados.

Cuando la OMS define la infertilidad introduce una novedad conceptual que también ha generado cierta controversia: la consideración de enfermedad.

Algunos y algunas autoras afirman que llamar «enfermedad» a la ausencia de concepción en un período de un año, supone exceder los límites del concepto de enfermedad. Defienden que, al “carecer de síntomas” no representa un problema médico, señalando que se trataría más bien de una disfunción del aparato reproductor cuya única manifestación subjetiva (síntoma) y objetiva (signo) es la ausencia de gestación (Habbema, Dik et al.; 2004).

Otros autores y autoras (Hombrug, Roy; 2005) optan por interpretar que la «no concepción deseada» es, en sí misma, el síntoma por el que la pareja solicita atención médica. A partir de aquí, la decisión de comenzar un estudio e iniciar un tratamiento de fertilidad, deberá correr a cargo de

la unidad de medicina reproductiva, que tendrá que considerar cada caso y, consecuentemente, actuar: tratar cuando el pronóstico sea desfavorable, o bien observar y esperar cuando no lo sea.

Si una enfermedad se define normalmente por la existencia de una serie de síntomas o signos secundarios a alteraciones de algún órgano o sistema, la infertilidad es consistente con la consideración de enfermedad dado que la no obtención del embarazo sería el síntoma de algún tipo de alteración en el aparato reproductor u otros sistemas. La OMS, además, define salud como un estado de bienestar físico, mental y social independientemente de la presencia de un trastorno o enfermedad, por lo que las consecuencias psicológicas y sociales de la infertilidad no pueden ser ignoradas.

Las personas afectadas por la infertilidad muestran un gran dolor emocional, presentando reacciones emocionales de confusión, tristeza, culpa, baja autoestima, y falta de habilidades para afrontar el diagnóstico (Barra, Enrique y Vaccaro, M^a de los Ángeles; 2013. Moreno, Agustín y Guerra, Diana; 2009) y es indudable que la infertilidad ha de ser considerada como una enfermedad que, como tal, exige ser definida de forma clínicamente adecuada, comprendida suficientemente por las y los pacientes, valorada en su justa medida y tratada de forma legítima en todos los casos.

2.2 Epidemiología de la infertilidad

La prevalencia de la infertilidad resulta difícil de concretar. A pesar de que en la actualidad se conocen más datos epidemiológicos sobre los problemas de fertilidad, son muchos los factores que dificultan la obtención de datos precisos.

Por un lado, el tipo de fuente utilizada (normalmente los datos se extraen del censo poblacional o de centros de reproducción asistida) no alcanza a detectar el total de población afectada. Cuando los datos de prevalencia se basan en encuestas de censo poblacional, las tasas de respuesta de los y las encuestados son muy bajas, posiblemente debido a la naturaleza íntima que envuelve al proceso de infertilidad que a menudo es vivida con vergüenza prefiriéndose conservar la privacidad, o simplemente rechazando participar en las encuestas. Cuando la fuente utilizada para concretar la prevalencia se basa en el número de personas que solicitan atención médica, se produce una subestimación de los datos, puesto que no se consideran a las personas que nunca

llegan a consultar por su infertilidad, ya sea por motivos económicos, por temor a la exploración y a las intervenciones, por motivos religiosos, por desconfianza en las posibilidades de la técnica o, simplemente, porque no se desea tener descendencia (Boivin, Jacky et al.; 2007).

En otras ocasiones los cálculos de prevalencia tienen en cuenta el número de parejas que, manteniendo una relación sin métodos anticonceptivos durante al menos 12 meses, no tienen descendencia, pero este tipo de estimaciones tampoco discrimina bien la población afectada. Por un lado, se produce una sobreestimación de la prevalencia, dado que se incluye a quienes voluntariamente no desean un embarazo (“infertilidad voluntaria”); y por otro lado, se infravalora la población infértil, dado que quedan excluidos los casos de maternidad y paternidad por adopción, por embarazos extraconyugales, o tras recibir un tratamiento de fertilidad (Matorras, Roberto y Crisol, Lorena; 2011).

Otra limitación en el cálculo de la prevalencia se da cuando tras la exploración y las pruebas médicas pertinentes, no es posible encontrar las causas de los problemas de fertilidad, lo que comúnmente se denomina “infertilidad de origen desconocido”, “infertilidad sin causa aparente” o “infertilidad idiopática” (Matorras, Roberto y Crisol, Lorena; 2011).

2.2.1 Rendimiento reproductivo humano

La fertilidad está relacionada con el rendimiento reproductivo, con lo que, precisar el rendimiento reproductivo de la especie humana es importante para el estudio epidemiológico de la infertilidad humana.

El tiempo de no concepción no deseado es un factor clave para determinar qué parejas son infértiles. Se estima que la fertilidad mensual de una pareja joven (“fecundidad”) en cada ciclo es de aproximadamente un 20% (Nogueira, Daniela; 2010) y que la probabilidad fisiológica de concebir tras una sola relación sexual durante la ventana fértil del ciclo menstrual (“fecundabilidad”) es del 25%, aunque esta probabilidad es variable dentro de la población y disminuye particularmente con el aumento de la edad de la pareja femenina (Eijkemans, René y Habbema, Dik; 2000. Evers, Johannes, 2002) (Figura 4).

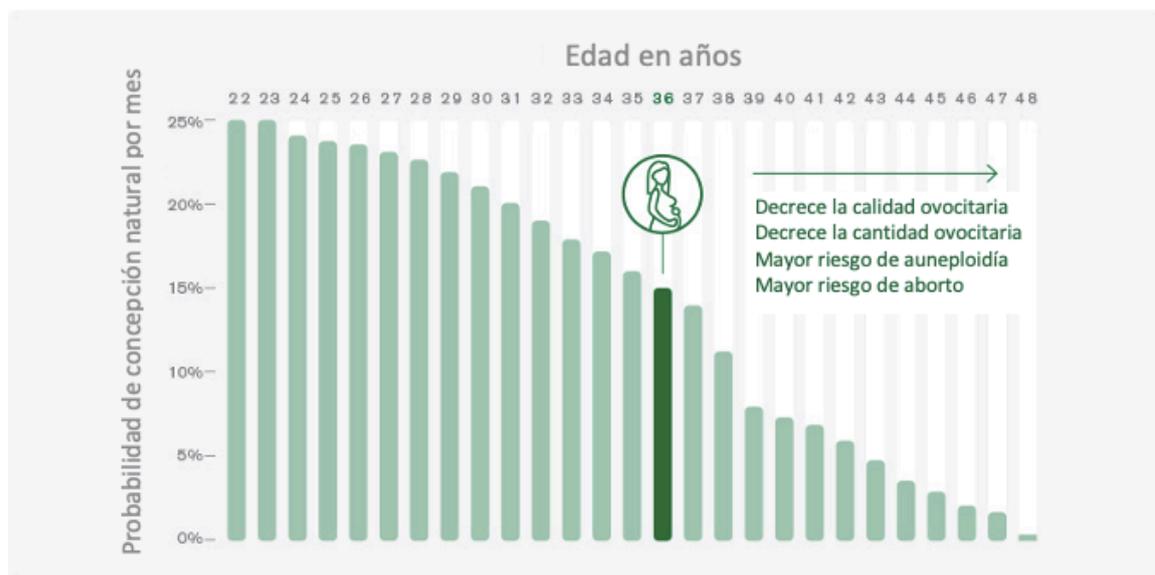


Figura 4. Fecundabilidad en función de la edad. Adaptado de *Female Infertility* [Fotografía], por Dr. Ying Li, 2021, Sydney. (<http://doctoryingli.com.au/trying-to-conceive/female-infertility/>) CC BY 2.0

En la mayoría de las poblaciones estudiadas el 80% de los embarazos se producen en los seis primeros meses y el 90% de las parejas conciben espontáneamente durante los primeros 12 meses, considerando infértiles al 10% restante. El 5% obtiene un embarazo durante el siguiente año pero, tras dos años, para un 5% de parejas la probabilidad de obtener un embarazo sin ayuda médica será casi nula (Vander Borgh, Mélodie y Wyns, Christine; 2018. Gnoth, Christian et al.; 2005).

La edad materna se asocia a una disminución fisiológica de la fertilidad, así como con un aumento de las complicaciones del embarazo. La fertilidad de la mujer comienza a descender en torno a los 25-30 años de edad. Especialmente en las sociedades occidentales, este aspecto de la biología humana entra en conflicto con las expectativas sociales, económicas y culturales de un número cada vez mayor de mujeres que aspiran a establecerse profesionalmente antes de tomar la decisión de ser madres, retrasando la maternidad, a menudo, después de los 35 años (Eijkemans, Marinus J.C. et al.; 2014). Por lo tanto, sería importante informar a las mujeres, desde una edad temprana, que retrasar la maternidad puede exponerlas a padecer problemas de fertilidad y que las técnicas de reproducción asistida (TRA) no pueden equilibrar completamente el descenso de la fertilidad asociado a la edad avanzada (Maheshwari, Abha et al.; 2008).

Por otro lado, cuando la infertilidad se relaciona con una enfermedad, se ve afectada la pareja

masculina o femenina independientemente de la edad, por lo que habitualmente se alude a factores tanto femeninos como masculinos como causa de infertilidad. No obstante, esta terminología binaria tiene algunas limitaciones, que se exponen con mayor detalle en el apartado relativo a la etiología.

En las parejas infértiles, un factor femenino está presente en alrededor del 60% de los casos y un factor masculino en el 55%-60% de los casos. Se comparten ambos factores en torno al 25%-30% de las parejas (Zegers- Hochschild, Fernando et al.; 2017. Gelbaya, Tarek et al.; 2014). Estos porcentajes parecen ser mayores en continentes como África y menores en otros, como América, Oceanía y Europa (Vander Borght, Mélodie y Wyns, Christine ; 2018. Gelbaya, Tarek et al.; 2014).

En algunos casos, por otra parte, la infertilidad no tiene explicación: se estima que una evaluación estándar de la fertilidad no identificará una anomalía en aproximadamente el 15-30% de las parejas infértiles (Gelbaya, Tarek et al.; 2014).

Por último, hay un 2%-3% de parejas que son capaces de concebir, pero que experimentan una pérdida recurrente de embarazos, una condición que perjudica la fecundidad de la pareja y sus posibilidades de tener descendencia, aunque esta condición no está debidamente incluida en la definición de infertilidad (La Marca, Antonio y Mastellari, Elisa; 2020).

En relación al rendimiento reproductivo en España, atendiendo a los últimos datos del Instituto Nacional de Estadística (INE, 2020), el número de mujeres en edad reproductiva va en descenso desde el año 2014, debido principalmente a que pertenecen a generaciones menos numerosas por un lado, y al descenso de la inmigración y aumento de la emigración por otro (García-Quintans, Lorena; 2017). Además, el número medio de hijos o hijas por mujer (*indicador coyuntural de fecundidad*) es el más bajo en los últimos 20 años, y la edad media de la maternidad ha aumentado en más de un año en la última década siendo de 32,3 años en la actualidad frente a los 31,2 años del año 2010 (Figura 5).

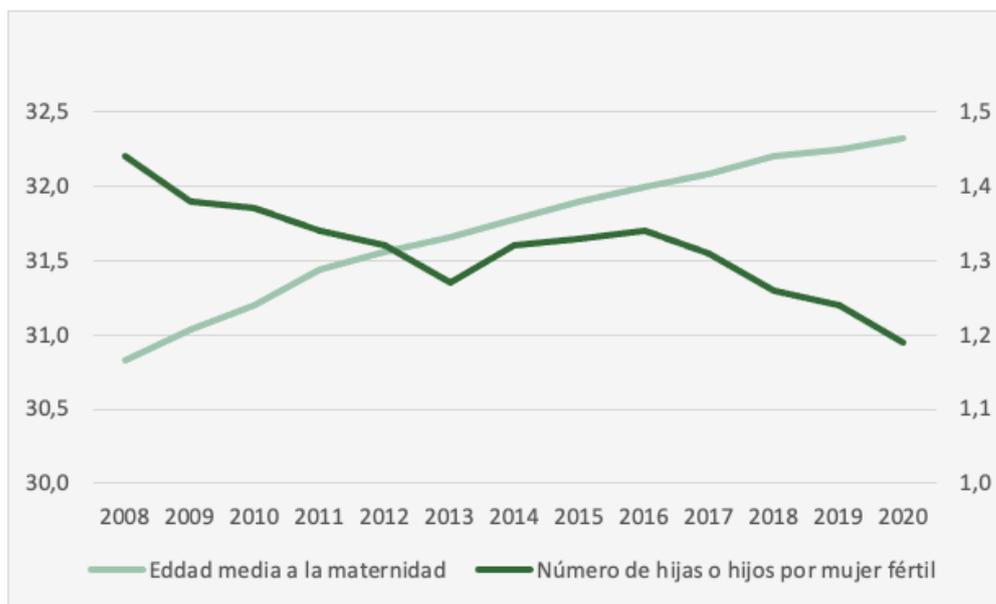


Figura 5. Indicador coyuntural de fertilidad en España (Fuente INE, 2020)

2.2.2 Prevalencia de la infertilidad

A pesar de las controversias para la precisión de los datos metodológicos, es importante partir de una cifra estimativa de prevalencia de la infertilidad en el mundo. Tomaremos como punto de partida el informe que la OMS publicó en 1992, en cuyo primer párrafo se lee: «*Aunque las estimaciones de prevalencia de la infertilidad no son muy precisas y varían de región a región, aproximadamente el 8-10% de las parejas experimentan algún tipo de problema de infertilidad durante su vida reproductiva. Cuando se extrapola a la población mundial, esto significa que 50-80 millones de personas pueden sufrir infertilidad (...)*» (OMS, 1992).

En la actualidad, se estima que la infertilidad afecta hasta el 15% de parejas en edad reproductiva en todo el mundo, siendo su prevalencia mayor en los países en desarrollo, donde la infertilidad se da básicamente en las mujeres y suele ser el resultado de enfermedades de transmisión sexual (ETS) no tratadas o de abortos ilegales (Limiñana-Gras, Rosa María; 2017).

Son numerosos los estudios que sugieren que la prevalencia de infertilidad está aumentando de forma global en el mundo, aunque la casuística varía de unas sociedades a otras. En las sociedades occidentales industriales, los mismos factores sociales y económicos que motivan el descenso de la natalidad, como el control anticonceptivo o el aplazamiento de la maternidad, son también los

factores responsables del aumento de la incidencia de infertilidad. En los países en vías de desarrollo, a pesar de que los datos demográficos apuntan a un intento de controlar y contener el crecimiento demográfico, la maternidad, lejos de posponerse voluntariamente, sigue siendo habitual a una edad temprana y las tasas de infertilidad continúan siendo altas, debido en gran parte a la dificultad para acceder a interrupciones voluntarias del embarazo seguras y legales y a las deficiencias sanitarias para el tratamiento de las ETS (Nachtigall, Robert; 2006).

Existe una preocupación creciente por los efectos que el estilo de vida, la contaminación ambiental y la exposición prolongada al estrés puedan estar ejerciendo sobre la fertilidad humana. El consumo de tabaco o alcohol, el estrés crónico, la obesidad o la falta de actividad física parecen tener un impacto negativo (Petraglia, Felice et al.; 2013. García-Quintans, Lorena; 2017). Sin embargo, es difícil establecer la repercusión que algunos factores ambientales pueden tener en la fecundabilidad conyugal, por lo que su impacto está siendo discutido. Por ejemplo, la influencia de las dioxinas en la espermatogénesis (Skakkebaeck, Niels y Giwercman, Alexander; 1994) y en el desarrollo de la endometriosis (Rier, Sherry et al.; 1993) es objeto de continuo debate y controversia.

A pesar de todos estos datos que sugieren un aumento de la prevalencia, no está del todo claro si es la tasa de infertilidad la que va en aumento o simplemente han aumentado el número de parejas que solicitan asistencia médica por problemas de fertilidad (Massé García, M^a del Carmen; 2018). Las TRA son hoy un recurso terapéutico más eficaz y mejor considerado socialmente y en general se dispone de más información acerca de estos tratamientos. Parece lógico suponer que se haya generado así una mayor frecuencia de consulta. De esta manera, infertilidades que antes pasaban desapercibidas, ahora “aflorarían”, solicitando atención casos que antes no demandaban asistencia. A su vez, otras causas de infertilidad han disminuido espectacularmente, especialmente por el descenso de las ETS en los países desarrollados, como la tuberculosis genital y las secuelas de la gonococia (Matorras, Roberto y Crisol, Laura; 2011).

2.3 Etiología de la infertilidad:

Para abordar la etiología de la infertilidad es necesario atender tanto a las condiciones biológicas que interfieren en la capacidad de concebir (*factores causales*) como a los factores en los ámbitos biológico, psicológico y ambiental asociados a una disminución de la fertilidad (*factores de riesgo*).

Los términos factor femenino y factor masculino son comunes en el lenguaje epidemiológico y médico cuando se habla de la etiología de la infertilidad. Sin embargo, cabe subrayar que esta terminología alude a la simplificación binaria hombre-mujer y acentúa directamente las diferencias entre hombres y mujeres y no los factores fisiológicos, anatómicos o genéticos, de los cuales algunos están directamente relacionados con las diferencias de sexo y otros no. Además, esta clasificación de las causas de infertilidad se basa en el contexto de una pareja heterosexual infértil. Incluso en el caso de la evaluación de una pareja heterosexual infértil, ésta no sería muy funcional con una etiología de múltiples factores si están involucrados miembros de ambos sexos. Además, su uso podría provocar una simplificación de los hallazgos, contribuyendo al desarrollo de estereotipos de género a la hora de atribuir las causas diagnósticas de la infertilidad. No obstante, y dado que su uso es tan mayoritario, es esta clasificación binaria la que se ha abordado en este trabajo para no dificultar la comprensión.

2.3.1 Factores causales de infertilidad

En función de los resultados obtenidos en las pruebas diagnósticas de las parejas que presentan problemas de fertilidad, la causa de la infertilidad se atribuye a condicionantes biológicos femeninos, masculinos o mixtos. En otras ocasiones, sin embargo, no es posible identificar un factor causal. Por ello, generalmente se describen cuatro factores involucrados: factor femenino, factor masculino, factor mixto y factor desconocido o idiopático.

Históricamente, la etiología de los problemas de infertilidad estaba casi exclusivamente relacionada con factores femeninos, aunque hoy en día se cree que los factores masculinos explican en torno al 40-60% de los casos y en el 10-30% de las parejas co-existen dos o más factores mixtos explicativos de la causa de infertilidad (Agarwal, Ashok et al.; 2016. Adamson, David y Baker, Valerie; 2003. Burt, Vivien y Hendrick, Victoria; 2005).

Sin embargo, estos porcentajes varían ostensiblemente de unos estudios a otros. Ante tal disparidad porcentual y con una tecnología diagnóstica en continuo desarrollo la tendencia es pensar que en la mayoría de los casos no hay un único factor etiológico, sino que se combinan simultáneamente tanto factores masculinos como femeninos (Massé García, M^a del Carmen; 2018).

2.3.1.1 Factores de infertilidad femeninos

2.3.1.1.1 Factor ovulatorio

La principal causa de infertilidad entre las mujeres son los **trastornos ovulatorios**, que representan aproximadamente el 30% de los casos de infertilidad (Barbieri, Robert; 2019). Los trastornos ovulatorios más comunes son la anovulación, la oligoovulación, el agotamiento de la reserva folicular y el envejecimiento del folículo ovárico, que da lugar a una mala calidad de los ovocitos (Broekmans, Frank et al.; 2009). La anovulación se asocia típicamente con la amenorrea, y la oligoovulación con la oligomenorrea (duración del ciclo >35 días). El agotamiento de la reserva folicular y el envejecimiento de los folículos ováricos se asocian a una mala función ovocitaria, lo que comúnmente es definido bajo el término *reserva ovárica disminuida*, un trastorno ovulatorio que se refiere a la capacidad reducida del ovario para producir un óvulo.

Los trastornos ovulatorios pueden estar motivados por diversas causas. Las causas más comunes de alteraciones ovulatorias con inicio en la edad adulta son: la **disfunción ovárica** (50% de los casos), la **disfunción hipotalámica** (35%) y la **enfermedad hipofisaria** (15%) (Reindollar, Richard et al., 1986. Laufer, Marc et al.; 1995).

Entre las causas más comunes de la disfunción ovárica están la insuficiencia ovárica (agotamiento de la reserva de ovocitos) y el hiperandrogenismo ovárico como, por ejemplo, el **síndrome de ovario poliquístico (SOP)** en el que profundizaremos al ser la condición médica presente en las mujeres de la muestra de la parte empírica del presente trabajo.

El SOP es un trastorno endocrino-metabólico cuya principal base fisiopatológica es un exceso de producción de andrógenos de origen ovárico y suprarrenal, que se traduce en alteraciones dermocosméticas, reproductivas y metabólicas (Ortiz-Flores, Andrés et al.; 2019). Se trata de una afección muy infradiagnosticada en las mujeres pero que aumenta el riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares, diabetes de tipo 2 y cáncer y sus síntomas incluyen períodos irregulares o ausentes, falta de ovulación, aumento de peso, acné, y exceso de vello facial (Esselstrom, Linnea; 2014).

El SOP es la disfunción endocrino-metabólica más prevalente en mujeres de edad reproductiva, y

su incidencia varía, según los criterios diagnósticos utilizados, entre un 5 a un 15% de las mujeres. Las manifestaciones clínicas del SOP son muy variadas, por lo que su definición ha requerido varios consensos y es aún motivo de controversia (Pérez, Jose Miguel y Maroto, Karen Eudolia; 2018).

En un intento de consensuar una definición más inclusiva, se ha ampliado el espectro de pacientes a aquellas mujeres con disfunción ovulatoria y morfología poliquística ovárica sin hiperandrogenismo. En este sentido, la ESHRE y la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva (ASMR; American Society of Reproductive Medicine) publicaron en el año 2003 los conocidos como “criterios de Róterdam” (ESHRE, Rotterdam; 2014), que en la actualidad siguen siendo los criterios recomendados por las sociedades científicas y médicas. Acorde con esta definición, el SOP exige la presencia de 2 de las siguientes situaciones: 1) hiperandrogenismo clínico y/o bioquímico; 2) disfunción ovulatoria; y/o 3) MPO en la ecografía transvaginal, en ausencia de otras enfermedades que pudiesen simular síntomas y signos clínicos característicos del SOP (Azziz, Ricardo et al.; 2016. Escobar-Morreale, Héctor; 2018). Esto ha permitido identificar 4 fenotipos clínicos de la enfermedad, cada uno de ellos con una repercusión clínica diferente en términos de gravedad (National Institute of Health, 2018) (Tabla 1).

Tabla 1. Definición del SOP según los criterios establecidos por el Consenso de Róterdam.
(Adaptado de Ortiz-Flores, 2018)

<i>Disfunción ovulatoria</i>			
<ul style="list-style-type: none"> - Oligomenorrea: ciclos > 35 días, valorable a partir del tercer año de la menarquía hasta la menopausia - Menos de 8 ciclos menstruales en el año - Amenorrea: ciclos > 90 días habiendo descartado un embarazo - Polimenorrea: ciclos menstruales < 21 días - Ciclos menstruales regulares (26 a 35 días) en ausencia de ovulación 			
<i>Hiperandrogenismo clínico y/o bioquímico</i>			
<ul style="list-style-type: none"> - Datos clínicos: hirsutismo, alopecia androgenética, acné - Datos bioquímicos: elevación de testosterona total y libre calculada y/u otros andrógenos (Δ4A, DHEAS) 			
<i>Morfología poliquística ovárica (al menos en uno de los 2 ovarios) ¹</i>			
<ul style="list-style-type: none"> - Recuento folicular antral > 25, contando todos los folículos de 2 a 9 mm de cada ovario, en ausencia de quiste folicular o cuerpo lúteo - Volumen ovárico > 10 ml 			
<i>Exclusión de otras situaciones clínicas que puedan justificar los síntomas anteriores</i>			
<ul style="list-style-type: none"> - Hiperplasia suprarrenal congénita no clásica, tumor productor de andrógenos, hiperprolactinemia, disfunción tiroidea, síndrome de Cushing, fármacos con actividad androgénica 			
<i>Fenotipos</i>	<i>Sinonimia</i>	<i>Criterios diagnósticos</i>	<i>Asociaciones metabólicas ²</i>
Fenotipo I	Fenotipo clásico	Hiperandrogenismo + Oligoovulación + MPO	+++
Fenotipo II	Fenotipo clásico	Hiperandrogenismo + Oligoovulación + MPO	+++
Fenotipo III	Fenotipo ovulatorio	Hiperandrogenismo + MPO	++
Fenotipo IV	Fenotipo no hiperandrogénico	Oligoovulación + MPO	±
Δ 4A: Δ 4androstendiona; DHEAS: sulfato de hidroepiandrosterona; MPO: morfología poliquística ovárica.			
¹ Acceso por vía transvaginal utilizando un transductor sonográfico con frecuencia > 8 MHz. Si no se cumplen estas condiciones se recomienda aplicar el criterio de volumen ovárico.			
² La asociación con alteraciones metabólicas está determinada en mayor medida por la hiperandrogenemia que por el hiperandrogenismo clínico; a mayor concentración de andrógenos circulantes, mayor expresión fenotípica y mayor correlación con desórdenes metabólicos.			

La etiología del SOP es multifactorial, incluye procesos neurológicos, suprarrenales, ováricos, metabólicos, ambientales y genéticos, aunque la interrelación entre ellos aún no se logra aclarar de manera específica (Pérez Rojas, Jose Miguel y Maroto Fernandez, Karen Eudolia; 2018).

En relación a las causas de disfunción hipotalámica, las más comunes son las anomalías de peso y composición corporal, el estrés y el ejercicio extenuante. Los trastornos hipofisarios que causan anovulación son el prolactinoma, el síndrome de la silla turca vacía, el síndrome de Sheehan, la enfermedad de Cushing, la acromegalia y otros tumores hipofisarios. Ocasionalmente, la enfermedad tiroidea puede estar asociada a la anovulación (Barbieri, Robert; 2019).

La insuficiencia hipofisaria es un trastorno poco frecuente en el cual la hipófisis no produce una o más hormonas, o bien la cantidad que produce es insuficiente. Estas deficiencias hormonales pueden afectar las diversas funciones habituales del cuerpo, como el crecimiento, la presión arterial o la reproducción. En las mujeres, la deficiencia disminuye la producción de óvulos y estrógenos de los ovarios. En los hombres, la deficiencia disminuye la producción de esperma y testosterona de los testículos. Las mujeres y los hombres pueden experimentar un menor deseo sexual, infertilidad o fatiga (Marrero, Quintana et al.; 2019).

Por otro lado, la edad avanzada en la mujer implica un envejecimiento germinal de los folículos y una disminución de la reserva ovárica, por lo que es otro factor que afecta a la fertilidad (Hendershot, Gerry et al.; 1982. Leridon, Henri; 2004). Otros factores congénitos, médicos y quirúrgicos o un fallo ovárico prematuro (el cese de la menstruación antes de los 40 años) pueden ser causa de trastornos en la ovulación. Aunque la causa del fallo ovárico prematuro suele ser desconocida, hay ciertos factores que se asocian a la menopausia precoz, como las enfermedades del sistema inmunitario y ciertas condiciones genéticas como el síndrome de Turner, portadores del cromosoma X frágil, así como el tratamiento con radiación o quimioterapia.

2.3.1.1.2 Factor uterino

Los **factores uterinos** incluyen anomalías en el útero que afectan a la capacidad de la mujer para concebir y llevar a término un embarazo. El útero anormalmente desarrollado puede deberse a razones congénitas, o ser adquirido por una cirugía o una infección.

Otra causa común de infertilidad de factor femenino es la **endometriosis**, una condición en la que el tejido que compone el revestimiento uterino se encuentra fuera de la cavidad uterina y que provoca una reacción inflamatoria crónica como consecuencia de su actividad hormono-dependiente. Las lesiones pueden implicar potencialmente a todas las estructuras pélvicas (ovarios, trompas, peritoneo, estructuras de soporte del útero, intestino y uréteres) y en ocasiones también extrapélvicas (Ozkan, Sebiha et al.; 2008. Koch, Juliette et al.; 2012). Los mecanismos patogénicos que podrían relacionar la endometriosis y la infertilidad son la inflamación crónica de la pelvis, las adherencias pélvicas y la distorsión de la anatomía pélvica (en particular de las trompas), la adenomiosis, el daño de los quistes endometriósicos en el tejido ovárico, la dispareunia y el daño iatrogénico en el tejido ovárico en caso de cirugía para la extirpación de

endometriomas. Todos estos factores juntos conducen a una reducción de la función tubárica, a una alteración de la foliculogénesis y de la calidad de los ovocitos, a una alteración del microambiente uterino con una reducción de la receptividad endometrial y a un obstáculo para la progresión de los espermatozoides (Somigliana, Edgardo et al.; 2017).

Entre el 30 y el 50% de las mujeres con endometriosis sufren infertilidad (Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine; 2013). La endometriosis representa el 10% de las indicaciones de tratamientos de fertilidad (Somigliana, Edgardo et al.; 2017). Sin embargo, muchas pacientes con endometriosis son capaces de lograr la concepción espontánea. Por esta razón, no se puede determinar una relación causal y los mecanismos de la infertilidad relacionados con la endometriosis aún no se han comprendido del todo (Koch, Juliette et al.; 2012).

2.3.1.1.3 Factor tubárico

La infertilidad por **alteraciones tubáricas** surge cuando las trompas de Falopio de una mujer están bloqueadas o dañadas. Las trompas de Falopio desempeñan un papel importante en la fertilidad femenina, ya que son las responsables de la captación del ovocito, el transporte y capacitación de los espermatozoides y el transporte del embrión al útero una vez que se ha producido la fecundación (La Marca, Antonio y Mastellari, Elisa; 2020). Las enfermedades tubáricas, es decir, la obstrucción de las trompas o las alteraciones funcionales, son responsables del 25-35% de la infertilidad por factor femenino, representando ésta una de las etiologías más frecuentes de la infertilidad femenina (Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine, 2015). Varios factores pueden afectar a la función tubárica. Las infecciones pélvicas representan la causa más frecuente, pero también prevenible, de afectación de las trompas y son atribuibles a ETS no tratadas. Diferentes gérmenes pueden ascender desde el tracto genital inferior y afectar así al útero, las trompas de Falopio y los ovarios, dando lugar a la enfermedad inflamatoria pélvica (EIP). La EIP induce una respuesta inmunitaria proinflamatoria en los epitelios de las trompas de Falopio humanas que puede provocar la obstrucción de las trompas y al daño de los cilios de las trompas de Falopio con resultados adversos para la salud reproductiva, incluidos el embarazo ectópico y la infertilidad (Vander Borgh, Mélodie y Wyns, Christine; 2018. Tsevat, Danielle et al.; 2017). El embarazo ectópico o extrauterino se refiere a la implantación de un blastocisto en desarrollo que se produce fuera de la cavidad endometrial del útero. La mayoría de los embarazos ectópicos ponen en peligro la vida de la madre y pueden representar una urgencia hospitalaria por

riesgo de hemorragia. En la actualidad, el embarazo ectópico representa aproximadamente el 2% de todos los embarazos reconocidos, y se reporta una incidencia mayor (2-11%) en los embarazos resultantes de la fecundación *in vitro* (FIV) (Marion, Laura y Meeks, George; 2012).

2.3.1.1.4 Otros factores de infertilidad femeninos:

El **defecto de la fase lútea** también puede contribuir a la dificultad para concebir en las mujeres. Esto ocurre cuando el endometrio no está preparado para la implantación del embrión, debido a una secreción insuficiente de progesterona por parte del ovario o a la falta de respuesta del endometrio a la progesterona (Barbieri, Robert; 2019).

Otras consideraciones adicionales son la infertilidad secundaria debida a anomalías cromosómicas, tratamientos médicos como la quimioterapia para el cáncer, problemas inmunológicos y otras afecciones médicas graves (La Marca, Antonio y Mastellari, Elisa; 2020).

2.3.1.2 Factores de infertilidad masculinos

La infertilidad masculina está presente cuando existen alteraciones en el aparato reproductor masculino que dificultan la fecundación de un óvulo en condiciones normales. Generalmente en la infertilidad por factor masculino se ve implicada la calidad del espermatozoide, como por ejemplo la *azoospermia* (ante ausencia de espermatozoides en el líquido seminal), la *oligozoospermia* (que implica una baja concentración de espermatozoides en el semen), la *astenozoospermia* (cuando los espermatozoides presentan anomalías de desplazamiento o velocidad) o la *teratozoospermia* (presencia de anomalías morfológicas en los espermatozoides) (García-Quintans, Lorena; 2017). Estas alteraciones en los espermatozoides se deben a muy diversas causas (endocrinas, morfológicas, genéticas, etc.) y están más presentes cuanto mayor es la edad. La fertilidad de los hombres desciende a partir de los 35 años alrededor de un 23% al año (Matorras, Roberto y Crisol, Laura; 2011).

Otros factores biológicos que contribuyen a la infertilidad por factor masculino son las anomalías estructurales del sistema reproductivo, las alteraciones eyaculatorias y los trastornos inmunológicos (Barbieri, Robert; 2019). Los trastornos eyaculatorios incluyen la impotencia, la incapacidad de desarrollar o mantener una erección, así como la eyaculación retrógrada, que se

produce cuando el esperma entra en la vejiga durante la eyaculación. El uso de esteroides anabólicos también se asocia a una disminución de la fertilidad en los hombres y normalmente se resuelve después de suspender el uso de esteroides anabólicos (Choy, Jeremy y Ellsworth, Paloma; 2012).

2.3.1.3 Factor mixto de infertilidad

La infertilidad de etiología mixta se produce cuando en el estudio de la pareja infértil se detectan alteraciones en ambos componentes de la pareja, es decir, cuando los factores masculino y femenino se presentan simultáneamente.

La probabilidad de identificar más de un factor causal en el estudio de una pareja depende del rigor con el que se apliquen los criterios de diagnóstico y de la necesidad de identificar trastornos adicionales una vez hallado un factor determinante. Según diferentes fuentes, la existencia de más de un diagnóstico puede variar entre el 20% y el 60% de los casos (SEF, 2012).

2.3.1.4 Infertilidad de causa desconocida o idiopática

El diagnóstico de infertilidad de origen desconocido lo reciben, de forma inicial, alrededor de un 15-30% de las parejas que acuden a una clínica de reproducción asistida. Antes de este diagnóstico se realiza un estudio de la fertilidad, cuyo objetivo es analizar la reserva ovárica de la mujer, el estado de sus trompas y útero y la calidad del semen de su pareja. Si tras realizar todas las pruebas no existen evidencias que justifiquen las dificultades para conseguir un embarazo, se diagnostica infertilidad por causa desconocida, también llamada idiopática o sin causa aparente. Se trata, por lo tanto, de un diagnóstico de exclusión (Fritz, Marc; 2012).

Muchas de estas parejas conciben posteriormente de forma espontánea (subfertilidad) por lo que no en pocas ocasiones se trata de un diagnóstico provisional. Ante el diagnóstico de infertilidad idiopática resulta imposible realizar un tratamiento etiológico pero los dos factores pronósticos más importantes en la infertilidad por causa desconocida son la edad de la mujer y la duración de la infertilidad; cuanto más altos son, más se reducen las posibilidades de embarazo espontáneo (Gelbaya, Tarek et al.; 2014).

2.3.1.5 Infertilidad por causas sociales

En los últimos años se ha producido una ampliación en la definición de infertilidad incluyendo los factores sociales más allá de los factores fisiológicos. Las leyes de RA de muchos países contemplan el derecho de las mujeres sin pareja masculina (solteras, homosexuales, divorciadas o separadas legalmente) a recurrir a TRA bien para lograr el estado de gestación o bien para preservar su fertilidad.

Así, cuando la dificultad para concebir viene determinada por las relaciones y las circunstancias de una persona más que por un diagnóstico puramente fisiológico, se considera una causa de infertilidad que la OMS ha calificado de *infertilidad social*, considerando que es posible ser fisiológicamente fértil y socialmente infértil (Hardy, Ellen y Makuch, Maria Yolanda; 2002).

2.3.2 Factores de riesgo de infertilidad

Existen múltiples factores de riesgo asociados a la infertilidad en los ámbitos biológico, psicológico y ambiental pero el que más se asocia con el deterioro de la fertilidad es la edad. La fertilidad disminuye naturalmente en hombres y mujeres a medida que envejecen.

Como hemos mencionado en el punto sobre la fisiología femenina del capítulo “1.1. Reproducción humana”, la mujer nace con todos los óvulos que producirá naturalmente en su vida. La cantidad y la calidad de los óvulos disminuye a lo largo de la vida provocando cambios en los niveles hormonales que reducen la fertilidad de la mujer. La causa de la menopausia es el agotamiento de la reserva ovárica. Cuando una mujer atraviesa la menopausia, no es posible obtener un embarazo de forma natural. La menopausia es definida por la OMS como “*el cese permanente de la menstruación tras 12 meses consecutivos de amenorrea*”. Es decir, es un periodo fisiológico de la mujer en el que se produce la finalización definitiva de la ovulación y, por tanto, del ciclo menstrual, ya sea de forma natural o por otras causas, como por ejemplo su inducción mediante una intervención quirúrgica. Es un estado que comienza doce meses tras la última menstruación de la mujer. La edad media en la que suele acontecerse se encuentra en los 51 años; se considera menopausia precoz cuando ocurre antes de los 40 años, y tardía cuando se produce después de los 55 años. Dicho periodo se incluye dentro del *climaterio*, que comienza años antes que la menopausia, y engloba todas las transiciones que se van produciendo hasta llegar a la misma,

entre las que se encuentran alteraciones hormonales, y puede prolongarse años después del inicio de la menopausia (Torres Jiménez, Ana Paola y Torres Rincón, Jose María; 2018. Sanz, Silvia et al.; 2014).

Por otro lado, la elevación de la edad de la mujer también aumenta el riesgo de ciertos problemas que pueden contribuir a una pérdida de la fertilidad como los fibromas uterinos, la enfermedad tubárica, la endometriosis y alteraciones genéticas de los óvulos restantes, que pueden hacerlos menos viables o aumentar la probabilidad de que un bebé tenga afecciones cromosómicas (Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine, 2013). A medida que la mujer envejece, pues, aumenta el riesgo de aborto espontáneo y de tener un embrión con cromosomas anormales, lo cual puede conducir a problemas del desarrollo del embrión y pérdida del embarazo (Buck Lousie, Germaine et al.; 2016).

En los hombres, la edad reduce la calidad de los espermatozoides, afectando su capacidad de llegar a un óvulo o de fertilizarlo. Además, los hombres producen menos espermatozoides a medida que envejecen. Otras causas de reducción de la fertilidad relacionadas con la edad en hombres son: alteraciones genéticas en los espermatozoides, disfunción eréctil, hipertensión o cambios en los tejidos o los órganos reproductivos. Algunos ejemplos de cambios en los tejidos o en los órganos reproductivos relacionados con la edad del hombre son el volumen testicular, que disminuye con la edad, y el agrandamiento de la próstata. Ambos pueden producir problemas para eyacular y por tanto dificultades para concebir (Massé García, M^a del Carmen; 2018).

Por otro lado, como hemos mencionado en el punto acerca de la etiología de la infertilidad, la edad a menudo se combina con otros factores ambientales relacionados con el estilo de vida disminuyendo significativamente la fertilidad.

Los factores conductuales y ambientales que pueden afectar a la fertilidad incluyen el tabaquismo, el consumo excesivo de alcohol, una alimentación inadecuada, la práctica de sexo sin protección, las variaciones extremas de peso (sobrepeso y bajo peso), el entrenamiento deportivo intenso o la ausencia de ejercicio y la exposición prolongada a determinadas sustancias químicas (Castro de Pita, Francisco José y Moreno-Rosset, Carmen; 2009. Soules, Michael; 2003).

Las mujeres que no fuman tienen una probabilidad significativamente mayor de quedarse embarazadas y en los hombres el tabaquismo reduce la producción de esperma (Lynch, Courtney

et al.; 2014).

La dieta también debe tenerse en cuenta, ya que las deficiencias nutricionales como la vitamina B12, el zinc, el ácido fólico y el hierro pueden interferir con los ciclos reproductivos normales.

Las personas que mantienen relaciones sexuales sin protección corren un mayor riesgo de contraer ETS, algunas de las cuales afectan a la fertilidad tanto en los hombres como en las mujeres, como la clamidia y la gonorrea.

La falta de ejercicio contribuye a la obesidad, que aumenta el riesgo de infertilidad. Con menos frecuencia, los problemas de ovulación pueden estar asociados a un ejercicio intenso y siendo más frecuente en mujeres que no tienen sobrepeso.

Los riesgos ambientales, incluidos los productos químicos, la radiación y las altas temperaturas, también pueden reducir la fertilidad en hombres y mujeres (Barbieri, Robert; 2019).

Entre los factores de riesgo del ámbito psicológico, numerosos estudios observacionales informan de que el estrés está asociado a la infertilidad. A su vez, el tratamiento de la infertilidad puede causar estrés. Reducir el estrés antes de iniciar los tratamientos intensivos de fertilidad puede mejorar la capacidad de la pareja o de la mujer para completar con éxito los tratamientos recomendados (Campagne, Daniel; 2006). Por ejemplo, en un estudio de Klonoff-Cohen, Hillary et al. (2001) se sometió a 151 mujeres a una prueba estandarizada para evaluar su estado de ánimo, su sentido del optimismo, sus redes de apoyo social, el estrés auto percibido y sus métodos de afrontamiento antes de someterse a FIV. Niveles elevados de estrés inicial se asociaron a un menor número de ovocitos recuperados y fecundados y a un menor número de embriones (Klonoff-Cohen, Hillary et al.; 2001). Ningún ensayo clínico definitivo demuestra que la reducción del estrés antes del tratamiento de la infertilidad mejore las tasas de embarazo. Sin embargo, en un pequeño ensayo clínico, Domar, Alice et al. (2000) informaron que el tratamiento de las mujeres infértiles con un grupo de apoyo o un programa de relajación estructurado se asoció con mejores tasas de embarazo con el tratamiento de la infertilidad que las observadas en un grupo de control.

2.4 Perspectiva histórica

La fertilidad ha sido considerada a lo largo de todas las civilizaciones como un ideal, una meta a alcanzar que simbolizaba la prosperidad y la “perduración” tanto a nivel social como individual. Desde los albores de la civilización, la infertilidad se ha vivido como una amenaza para la supervivencia, por lo que los problemas de fertilidad siempre han sido una preocupación constante. Las dificultades que plantea hoy en día a nivel médico, social, científico, político y religioso dan testimonio de esta importancia, pero también de lo complicado que es tratar y comprender la infertilidad.

Por otro lado, este desarrollo histórico inevitablemente ha condicionado el rol e imagen de la mujer en la sociedad. Debido a su capacidad reproductiva, a lo largo de la historia y sus diferentes civilizaciones, la mujer ha sido siempre el símbolo de la fertilidad. En tiempos antiguos, se pensaba que la infertilidad era una maldición enviada por los dioses que solo las mujeres sufrían y durante milenios, las tribus y las culturas creían que cualquier dificultad con la concepción era puramente secundaria a la condición femenina, sin prestarle atención al papel crucial que juegan los hombres en la reproducción. De hecho, no fue hasta finales del siglo XIX cuando la fertilización y la reproducción sexual se entendieron completamente (Morice, Phillippe et al.; 1995).

En este apartado examinamos la evolución de las ideas acerca de la infertilidad y de los tratamientos aplicados desde la antigüedad hasta la época actual, además de las repercusiones que ha supuesto desde el punto de vista social y cultural a las personas infértiles, y en concreto, los efectos sobre el lugar que ocupan las mujeres infértiles en la sociedad.

2.4.1 Edad Antigua

Situaremos el inicio del desarrollo histórico de la infertilidad en el antiguo Egipto dada la escasez de información sobre civilizaciones más antiguas (García-Quintans, Lorena; 2017).

Aunque la medicina egipcia se basaba en concepciones mágico religiosas, la civilización egipcia fue pionera en el intento de describir y asentar las bases clínicas del proceso de reproducción natural. Su conocimiento sobre anatomía era incompleto, pero ya utilizaban un centenar de nombres

anatómicos relacionados con la reproducción y destacan `por realizar los primeros intentos de diagnóstico precoz del embarazo (Ghalioungui, Paul et al.;1963). La técnica consistía en que las mujeres orinaran sobre una mezcla de trigo y cebada combinada con arena y dátiles. Si los granos germinaban, que sucedía por la acción de la hormona gonadotropina coriónica humana (hCG; human chorionic gonadotropin), se consideraba el embarazo: si sólo crecía el trigo el hijo sería varón, si sólo crecía la cebada sería mujer. Este método, que tenía una precisión del 40%, estuvo en boga durante mucho tiempo, fue adoptado por Hipócrates y los médicos medievales y se utilizó en algunas partes del mundo hasta el siglo XIX (Mendiola, Jaime et al.; 2005). A diferencia de otras civilizaciones, la egipcia consideraba la infertilidad como una enfermedad en lugar de como un castigo de los dioses, e invirtió esfuerzos en el desarrollo de métodos para su diagnóstico. Realizaban a las mujeres exploraciones mediante la observación de signos clínicos como vómitos y flatulencias, puesto que consideraban a los órganos genitales como una continuidad del tracto digestivo, aunque no pudieron ofrecer ningún tratamiento satisfactorio. De este modo, la medicina egipcia, aunque se basaba en gran medida en recetas mágicas, prestó una atención considerable al problema de la infertilidad y a su diagnóstico (Morice, Phillipe et al.; 1995).

La medicina occidental tiene sus orígenes en la época griega con la aparición de la escuela de Hipócrates. La ruptura real con la medicina más cercana a concepciones mágicas imperante de la época, llega con el intento de Hipócrates por construir un sistema médico más coherente con el racionalismo de la filosofía griega, y basado en el diagnóstico y tratamiento a través de la evaluación y la exploración (Mendiola, Jaime et al.; 2005).

A Hipócrates se le atribuye la autoría de 60 tratados médicos, incluyendo a algunos libros sobre patologías ginecológicas y obstétricas en los que se mostraba familiarizado con la infertilidad y las técnicas diagnósticas del mundo egipcio. Para Hipócrates la infertilidad podría deberse a distintas causas: deformación o mala disposición del cérvix, alteraciones en la cavidad interna de origen congénito o adquirido tras una mala cicatrización de úlceras, amenorrea debida a una obstrucción del orificio uterino, flujo menstrual excesivo (considerando que esto incapacitaba al útero para “fijar la semilla”) o prolapso uterino. Los tratamientos que propuso fueron diversos y variopintos, destacando la dilatación del cérvix mediante una mezcla especial compuesta por comino, resina y miel. Una variante de esta técnica consistía en insertar una sonda de plomo por la vagina de la mujer para verter sustancias emolientes a su útero (Hipócrates, trad. Sanz, Lourdes; 1988). A pesar de que estos esfuerzos terapéuticos tuvieran resultados inciertos, su aplicación representa una

aproximación valiosa al desarrollo de una clínica terapéutica de la infertilidad.

En las épocas romanas y bizantina, el papel de los dioses en la conceptualización de la fertilidad, era aún tan importante como en Grecia. La mayoría de los médicos de la época (no hay constancia de que hubiera mujeres médicos) de la Roma imperial eran, de hecho, griegos formados en la Escuela de Alejandría, considerada la primera escuela de anatomía (Edelstein, Ludwig; 1935). Es el caso de Soranos de Éfeso (98-177), considerado como uno de los obstetras más importantes de la antigüedad. En su obra *Ginecología*, el único libro que ha llegado intacto hasta hoy (Soranos, trad. Temkim, Owsei; 1956), abarcaba anatomía, fisiología, obstetricia y patologías ginecológicas (Drabkin, Israel; 1951). Sus hipótesis consideraban que la fecundación sucedía justo tras la menstruación porque en el período previo a la misma el útero de la mujer esta “sobrecargado” y no podía ser fértil. A pesar de que sus hipótesis no estaban exentas de errores, es notable el intento de Soranos por alejar su obra de los métodos mágicos y religiosos tan arraigados en la práctica médica de la época.

En la civilización hebrea, las concepciones relacionadas con la fertilidad se ven fuertemente influenciadas por la religión y la Biblia, predominando la idea del pecado original. La infertilidad es entendida como un castigo divino, y el embarazo como un don de Dios. La civilización hebrea no contemplaba la existencia de un origen masculino para la infertilidad y las mujeres incapaces de concebir podían ser despreciadas por sus maridos. La mujer infértil era, por tanto, considerada fisiológicamente inferior a la fértil y suponía una deshonra para la familia hasta el punto de que podía usarse como causa justificada para deshacer el matrimonio, quedando “autorizado” el hombre a contraer otro matrimonio (Morice, Phillipe et al.; 1995).

2.4.2 Edad Media

Con el declive de la era bizantina las naciones árabes confirmaban su dominio tanto en el ámbito militar como en el científico, surgiendo la escuela árabe (750 – 850) de medicina, en gran medida inspirada en la griega, pero con un alto nivel de razonamiento científico. Uno de los médicos más prestigiosos y destacados de la escuela árabe fue Avicena (980-1037) cuyos tratados médicos marcaron toda la práctica médica medieval. Relacionaba la infertilidad con la anormalidad de los “espermias” producidos por el hombre o la mujer o alteraciones en su tracto genital, y contemplaba la melancolía como un posible factor etiológico.

La Edad Media fue una época de progreso artístico y cultural, sin embargo, en el campo de la medicina, en gran medida inspirada la Antigua Grecia no se produjo un progreso real hasta el Renacimiento con el desarrollo de la anatomía y las ciencias médicas. El acercamiento médico a la infertilidad se aproximaba más a los ritos que a una postura científica, con lo que, para entender las repercusiones de la infertilidad en esta época, es necesario prestar atención a las variadas ideas en torno a la concepción, fuertemente influenciadas por el cristianismo y Santo Tomás de Aquino, el teólogo del siglo XIII más influyente en el pensamiento medieval (Morice, Phillipe et al.; 1995).

La procreación se consideraba una necesidad, la principal justificación del matrimonio cristiano y la única motivación para mantener relaciones sexuales. La infertilidad, por tanto, era un temido castigo divino consecuencia de la transgresión de las leyes matrimoniales y/o cristianas: infidelidad, blasfemia, relaciones sexuales que no buscaban la procreación... y solo podía revertirse mediante el ayuno y la oración (Laurent, Sylvie; 1989).

Para el diagnóstico de la infertilidad se realizaban técnicas variopintas, en ocasiones heredadas de la medicina egipcia, como introducir dientes de ajo en la vagina: si el olor del ajo podía después detectarse en el aliento de la mujer, significaba que era fértil. Las hipótesis para explicar el origen de la infertilidad eran también singulares. Barajaban la obesidad de la mujer como una posible explicación en la que “la grasa acumulada asfixiaba la semilla del hombre”. La humedad o el calor excesivo ambiental era otra causa probable considerando que con la humedad el espermatozoide se sofocaba y que con el calor se quemaba. Un tamaño desproporcionado de los genitales se barajaba como otra de las razones argumentando que entonces el orificio del útero era demasiado estrecho, demasiado abierto o demasiado grande para concebir (DeVilleneuve, Annie; 1512).

En cuanto a los intentos de combatir la infertilidad, las aproximaciones médicas utilizaban compuestos de origen animal con vísceras y sangres o remedios a base de plantas. La religión encomendaba a la oración, a santos y santas y a ritos con aguas sagradas. Persistían igualmente ritos paganos, algunos aún vigentes, como la tradición de frotarse contra piedras o menhires (Morice, Phillipe et al.; 1995).

2.4.3 Edad Moderna y Contemporánea

Desde el Renacimiento hasta nuestros días los progresos en el campo de la medicina reproductiva

son enormes y la Tabla 2 muestra un cuadro resumen de la evolución cronológica del concepto de infertilidad y sus principales definiciones, causas y tratamientos (Tabla 2). Pero dado que todo lo referente a la concepción y sus dificultades ha estado tan estrechamente ligado a la responsabilidad y libertad de la que gozan en la sociedad los individuos en general, y la mujer en particular, cabe mencionar algunos hitos históricos en este sentido.

El Renacimiento marca un periodo de innegable progreso científico. Provocados por la guerra, las epidemias y el hambre surge el escepticismo y el cuestionamiento de los preceptos religiosos característicos de la época, que junto al “descubrimiento” de la anatomía, fueron el motor ya no sólo de la evolución de la medicina como ciencia, sino también de una mejor integración social de la mujer, al resolverse poco a poco los misterios del cuerpo femenino.

Durante el Siglo XVIII, con el paso de las observaciones médicas al nacimiento del razonamiento científico, la medicina avanza a pasos agigantados. La mujer se convierte en fuente de interés médico continuo. Por un lado, se la compadece y es objeto de intentos de tratamiento eficaz; por otro lado, ésta toma de conciencia debilita su posición, se le considera débil y sensible y, por lo tanto, no apta para participar en la vida pública y profesional; obligándosele a vivir encerrada y a llevar una vida dependiente y subyugada. Esta dualidad también era evidente en las actitudes de la sociedad hacia las mujeres infértiles: se avanzaba en la comprensión de los orígenes de la infertilidad, pero la aparente constitución de fragilidad de la mujer implicaba que ella era automáticamente culpable cuando la pareja era infértil (Kniebiehler, Yvonne; 2001).

Con el surgimiento de los tratamientos farmacológicos y el progreso inmenso de la medicina en los siglos XIX y XX , los avances de la medicina reproductiva han sido enormes. Además, poco a poco, la mujer infértil es considerada como una paciente de pleno derecho, en lugar de una curiosidad que vive en un mundo de silencio e incomprensión. Ha pasado de la ignorancia a la integración y la comprensión por parte de la sociedad, que la rechazó durante tanto tiempo.

Año	Autores	Definiciones / Descubrimientos médicos
Edad Media	Médicos medievales	La Infertilidad: Castigo de Dios por incumplimiento de los votos matrimoniales y/o cristianos, o por el sexo sexual de la pareja;
	Villeneuve	Técnica pionera de la antigüedad egipcia: insertar un diente de ajo en la vagina de la mujer. Si se exhala el aroma a ajo entonces era fértil.
	Villeneuve e Rhazes	Los factores de Infertilidad eran la obesidad, pues esta sofocaba la simiente del hombre. El tratamiento consistía en la administración de plantas medicinales y de hígado o testículos de jóvenes liebres o de adulto.
1543		Publicó un atlas con un capítulo dedicado a la anatomía femenina.
1552	Eustachio	Delineó el útero, sus venas y arterias. Se puede considerar el padre de la idea de la inseminación recomendando a los hombres la colocación de su dedo en la vagina de su mujer para facilitar la concepción.
1585	Paré	Cirujano que recomendaba la dilatación del cérvix para el tratamiento de la infertilidad. Fue el primero en cortar la membrana divisoria vaginal en una mujer infértil.
1651	Harvey	Presenta una nueva teoría del desarrollo humano, siguiendo el pensamiento aristotélico basado en la Teoría de la Epigénesis, definiendo que todo deriva del huevo.
1672	De Graaf	Rechaza las teorías aristotélicas sobre la fertilización y describe el ovario y la función folicular.
1707	Naboth	Publica un tratado sobre la infertilidad, defendiendo que las causas estaban relacionadas con la estructura ovárica y los bloqueos de las trompas.
1751	Mouperthus	Presentó la primera prueba científica sobre la transmisión hereditaria de un rasgo humano, confirmando la posibilidad de transmisión de características hereditarias de ambos los progenitores.
1759	Wolff	En sus estudios con gallinas afirma que la constitución genética del huevo fertilizado determina la organización de las estructuras del organismo.
1780	Morgani	Identificó como causa de infertilidad la ausencia de folículos.
1780	Spallanzani	Desarrolló técnicas de inseminación artificial en canes, identificando el proceso de reproducción descubriendo la necesidad del semen, de su transporte y del óvulo. Investigó sobre los efectos de temperaturas bajas en el esperma humano.
1791	Hunter	Primeras tentativas de inseminación humana, consiguiendo el nacimiento de un bebé.
1865	Dehaut	Primera presentación científica sobre el tema.
1866	Sims	Constató que la infertilidad y la dismenorrea poseen el mismo origen, la constricción cervical y el tratamiento pasaría por dilatar el cérvix. Acreditó que una posición defectuosa del útero también contribuía a la infertilidad. Realizó inseminaciones artificiales, pero con una tasa de éxito muy baja y se centró en el período fértil de la mujer.
1875	Hertwing	Estudios sobre la reproducción en erizos-marinos concluyeron que la fertilización en animales y en plantas consiste en la unión física de los núcleos de ambos progenitores.
1876	Schenk	Primeras tentativas experimentales en mamíferos de la técnica de fecundación in vitro (FIV).
1884	Pancoast	Realizó la primera inseminación con semen de dador. El dador fue su mejor alumno de su curso residente en el embarazo de la mujer de una pareja infértil.
1886	Girault	Publica los resultados de la primera serie de diez casos exitosos. Fue el primero en transferir esperma a la cavidad uterina.
1890	Dickinson	Empleó a esperma de donante en sus inseminaciones, pero manteniendo un fuerte secretismo.
1891	Heape	Fue el primero en obtener un embrión de un oviducto de un conejo e implantarlo en otro de "acoger" donde se desarrolló normalmente.
1949	Polge	Desarrolló las técnicas de crío preservación en la práctica veterinaria.
1930-40		Avances en la endocrinología reproductora permiten la identificación de las hormonas y de su papel en la reproducción.
1951	Chang	Demostroaron que el espermatozoide tenía que sufrir alteraciones para conseguir fecundar el óvulo.
1965-69	Edwards	Inició el arduo trabajo en el estudio y suceso de las técnicas FIV en seres humanos. Publicación de los primeros casos de fecundación en ovocito humano.

Tabla 2. Evolución histórica del concepto de infertilidad y sus tratamientos (Adaptado de Nogueira, 2010)

TRATAMIENTO DE LA INFERTILIDAD: TÉCNICAS DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA



3 TRATAMIENTO DE LA INFERTILIDAD: TÉCNICAS DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA

En el presente capítulo se muestra el abordaje de la infertilidad desde el enfoque médico-clínico desde el proceso de evaluación y diagnóstico hasta su tratamiento. Se describen las diferentes fases y técnicas del estudio de la fertilidad en el hombre y en la mujer y se exponen las principales técnicas y tratamientos médicos disponibles en la actualidad en el campo de la medicina reproductiva.

3.1 Evaluación y diagnóstico

El proceso de infertilidad, en el caso de las parejas heterosexuales, se inicia cuando después de un tiempo intentando concebir no se produce el embarazo. Como hemos visto en el capítulo relacionado con la etiología de la infertilidad, las dificultades para un embarazo se deben a problemas de salud en la mujer, en el hombre o en ambos. Pero también existen causas sociales que impiden la procreación, como la homosexualidad o las mujeres sin pareja que recurren a centros de fertilidad con deseo reproductivo.

En el caso de las parejas heterosexuales, es con la experiencia fallida, y con la evidencia, mes tras mes, del fracaso en la concepción ante la llegada de la menstruación, cuando se empieza a tomar conciencia de que “algo no va bien” y se solicita ayuda médica, generalmente en atención primaria. En el caso de la Sanidad Pública, en nuestro país, una pareja puede pasar dos años de espera desde que se realiza la derivación profesional al servicio especializado de Reproducción Humana hasta que se recibe tratamiento. Además, existe un límite de edad máxima para poder acceder a tratamiento (que generalmente fluctúa entre los 38 y los 40 años) por lo que cada vez son más las parejas o mujeres que acuden a centros privados, suponiendo un gran coste económico al que no todas las parejas o mujeres pueden hacer frente.

Una vez en la unidad de medicina reproductiva, las y los pacientes reciben una evaluación inicial, que incluye recogida de información y diferentes pruebas de estudio diagnóstico para determinar las causas que originan el problema y poder así acceder al tratamiento adecuado.

Las pruebas médicas en la unidad de atención especializada incluyen la historia clínica, una exploración de salud general y ginecológica, ecografía, analítica y un seminograma (Bruna, Isidoro

et al.; 2009). Aunque el estudio de fertilidad suele realizarse de forma simultánea en ambos miembros de la pareja, describiremos el estudio de fertilidad por separado, dado que existen circunstancias sociales o procesos diagnósticos y de tratamiento en los que las mujeres son las únicas receptoras (García-Quintans, Lorena; 2017).

3.1.1 Estudio de la Infertilidad en la mujer

En circunstancias normales, la evaluación de la infertilidad se realiza tras un año de relaciones sexuales con coito no protegido en mujeres menores de 35 años, y después de seis meses en mujeres mayores de 35 años (Kuohung, Wendy y Hornstein, Marc; 2018). Sin embargo, en presencia de enfermedades o alteraciones que puedan comprometer la fertilidad, el estudio puede iniciarse antes.

Anamnesis. Se recogen datos acerca del desarrollo (menarquía y pubertad), historia sexual, antecedentes médicos, antecedentes familiares (relacionados con la infertilidad o alteraciones genéticas), hábitos de vida, enfermedades de transmisión sexual (ETS) y exposición a agentes ambientales.

También se recaba información sobre la historia ginecológica (embarazos previos, abortos, enfermedades ginecológicas) y sobre la historia de infertilidad (duración de infertilidad y resultados de evaluaciones y tratamientos de fertilidad anteriores).

Historia menstrual. Se exploran las señales de una ovulación anormal, irregular o ausente, así como la presencia de amenorrea (la ausencia de menstruación durante 6 meses seguidos) u oligomenorrea (intervalos de más de 35 días entre sangrados menstruales) (Guo; Mary et al.; 2012).

Exploración física. Normalmente incluye una revisión física general y una exploración pélvica para identificar posibles anomalías del tracto reproductivo. Se presta atención a señales que puedan implicar alteraciones de los niveles hormonales (acné, caída de cabello, etc.). Se evalúa el Índice de Masa Corporal (IMC), la distribución de la grasa, las variaciones bruscas de peso y la tensión arterial.

Análisis general y perfil hormonal. Además del estudio bioquímico básico y un hemograma

completo, a través de una analítica de sangre se obtiene información de los niveles hormonales implicados en la fertilidad de la mujer. El perfil hormonal básico incluye el estudio de los niveles de la hormona folicloestimulante (FSH), luteneizante (LH), prolactina (PRL), y progesterona, pero también suele solicitarse información sobre los niveles de estradiol, hormona estimulante de la tiroides (TSH; Thyroid-Stimulating Hormon) y la hormona antimulleriana (AMH; Anti-Müllerian hormone) que junto al recuento de folículos antrales se considera el mejor indicador bioquímico del estado de la reserva ovárica. El aumento en el nivel de progesterona y de la hormona LH son indicadores de ovulación (Lambalk, Cornelis; 2015).

Exploración ginecológica y otras pruebas diagnósticas. Por medio de la ecografía transvaginal se explora el endometrio, el útero y los ovarios y para el recuento de folículos antrales. Según la necesidad de la paciente, se pueden realizar otros procedimientos diagnósticos como la histerosalpingografía que informa de la permeabilidad de las trompas y la histeroscopia para observar posibles anomalías en la cavidad uterina (SEF, 2016).

Pruebas genéticas. Son recomendadas bien cuando existen sospechas de anomalías cromosómicas o genéticas que estén afectando a la fertilidad, o bien cuando no se haya encontrado causas que justifiquen los problemas de fertilidad en el conjunto de evaluaciones y pruebas diagnósticas. Cuando se detectan causas genéticas la pareja ha de ser informada sobre los riesgos y tratamientos existentes que evitan la transmisión (De la Fuente, Alonso; 2011).

3.1.2 Estudio de la Infertilidad en el hombre

Las causas que afectan la fertilidad masculina normalmente se relacionan con el funcionamiento del hipotálamo, la hipófisis y los testículos. El estudio de la infertilidad en el hombre incluye el análisis de los antecedentes personales y familiares, una exploración física, y un seminograma para valorar la calidad del semen y el recuento espermático. En algunos casos se puede solicitar una evaluación endocrina, una biopsia testicular o un estudio genético.

Anamnesis. Como en el estudio de la infertilidad en la mujer, la consulta inicial recaba datos acerca del desarrollo y la historia sexual, antecedentes médicos y familiares, hábitos de vida y exposición a ciertos agentes medioambientales e historia previa de infertilidad. Del mismo modo se exploran otros datos que pueden ser relevantes en la infertilidad masculina como las ETS, traumas en la

zona pélvica, paperas, e infecciones del tracto genitourinario.

Exploración física. En la exploración física de los hombres, además de observar la salud general, se explora la distribución de los músculos y la grasa, y los signos físicos de desequilibrios hormonales que pueden evidenciarse en la piel, el cabello o el tamaño de los testículos. De igual forma, se suele realizar una inspección visual de los genitales y las mamas para determinar si existe un desarrollo imperfecto o enfermedades que afecten la maduración o el transporte de los espermatozoides.

Se debe realizar una ecografía para visualizar el escroto, los testículos, la próstata y las vesículas seminales si se sospecha de tumores testiculares, crecimiento deficiente de los conductos deferentes o inflamación de las glándulas accesorias.

Seminograma. La realización de un seminograma básico es primordial en el estudio de la infertilidad masculina. Junto con la prueba de recuperación de espermatozoides móviles (REM) proporciona información sobre el recuento, la morfología, la motilidad y viabilidad de los espermatozoides e informa sobre las propiedades físicas y bioquímicas del semen. Para realizarse se requieren dos días de abstinencia de eyaculación, y si los indicadores no se equiparan a los valores establecidos por la Organización Mundial de la Salud (OMS), generalmente se repite después de 10-12 semanas salvo que se sugiera mayor gravedad y sea necesario proceder de forma más urgente.

Estudio endocrino. Cuando el seminograma presenta alteraciones del recuento espermático se estudia la correlación entre el nivel de la FSH y la Inhibina B con el fin de determinar si se trata de origen pre-testicular, testicular o post-testicular, que será fundamental en la toma de decisiones del enfoque terapéutico. Los niveles de LH, testosterona y prolactina pueden ser necesarios en pacientes con disfunción eréctil o libido baja. La implementación de los estudios hormonales debe adaptarse a cada paciente paso por paso (SEF, 2016).

Estudio genético. En caso de azoospermia u oligoastenoteratozoospermia es necesario solicitar un cariotipo para descartar anomalías cromosómicas (De la Fuente, Alonso; 2011) recomendándose, en su presencia, consejo genético antes de iniciar tratamiento con RA.

Otras pruebas. La biopsia testicular es recomendable en los casos de azoospermia, y si se sospecha obstrucción en el tracto reproductivo, se puede solicitar un ultrasonido transrectal (Basas, Lluís et al., 2007).

3.2 Técnicas de Reproducción Asistida (TRA)

Una vez que se han identificado una o más causas de infertilidad, se puede implementar un tratamiento dirigido, a eliminar la causa y superar los factores reversibles. El objetivo del tratamiento curativo, que puede ser farmacológico o quirúrgico, es restaurar la fertilidad corrigiendo de forma temporal o permanente las alteraciones que causan la infertilidad, recuperando así la capacidad de concebir sin necesidad de una TRA (Stilley, Julie et al., 2012).

Además, se recomiendan cambios en el estilo de vida como evitar el tabaco, reducir la ingesta de alcohol, realizar ejercicio físico y mantener relaciones sexuales con la frecuencia adecuada, que se estima entre 10 y 15 veces al mes (Kuohung, Wendy y Hornstein, Marc; 2018).

Si existe una condición médica incompatible con el embarazo o con los fármacos utilizados para estimular los ovarios, la reproducción asistida (RA) puede estar contraindicada, por lo que en caso de sospecha previa de contraindicaciones, se requiere un informe del o la especialista que corresponda para que valore los riesgos y autorice o el tratamiento y/o embarazo.

Las TRA son tratamientos sintomáticos, y su finalidad es aumentar al máximo la posibilidad de obtener un embarazo viable. Se caracterizan por manipular los gametos y los embriones en condiciones de laboratorio, externas al cuerpo humano. En el caso de técnicas complejas como la fecundación *in vitro* (FIV) mediante inyección intracitoplásmica (ICSI; Intracytoplasmic sperm injection) se identifican cuatro fases principales: la estimulación ovárica controlada (EOC), la extracción de ovocitos con punción, la fertilización en laboratorio y la transferencia de embriones (Van Horn, Andrea S. y Reed, Susan A.; 2001).

A continuación, se describen las principales TRA sus características.

3.2.1 Coito Dirigido

El coito dirigido, también denominado coito programado, es una técnica simple, económica y de bajo riesgo que consiste en dirigir, bajo supervisión ginecológica, las relaciones sexuales durante los momentos más fértiles del ciclo menstrual, alrededor de la ovulación. Es la primera intervención recomendada para aquellas mujeres menores de 35 años que presentan infertilidad de origen desconocido o idiopática.

Consiste en la pauta sencilla de medicamentos hormonales de administración oral o inyectable en dosis muy bajas, bien para estimular la ovulación en mujeres con ovulaciones irregulares o ausentes, o bien para controlar la ovulación en mujeres con ciclos normales. De esta forma, se tiene un mayor control sobre la ovulación y se puede informar a las parejas del momento ideal para mantener relaciones sexuales. En algunas ocasiones también se puede indicar medicación para preparar el endometrio.

Normalmente se lleva a cabo un control ecográfico del proceso y cuando en la ecografía se observan uno, dos o hasta 3 folículos de más de 18 mm se pauta a la mujer una inyección que desencadena la ovulación por lo que la pareja debe mantener relaciones sexuales 24, 36 y 48 horas tras la administración de la inyección. En la mayoría de los casos, las parejas pueden realizar los siguientes ciclos sin monitorización médica, siguiendo las indicaciones ofrecidas por su especialista, lo que permite reducir el estrés asociado al control.

La probabilidad de concebir a través de esta técnica se sitúa alrededor del 15% por ciclo, debiéndose optar por otra TRA si tras 6 ciclos no se objetiva embarazo. En líneas generales se trata de un tratamiento sencillo y bien tolerado pero es necesaria una vigilancia médica para valorar la respuesta a la medicación y el riesgo de un embarazo múltiple.

3.2.2 Estimulación Ovárica Controlada (EOC)

Si bien muchas de las TRA se pueden llevar a cabo con el ciclo natural de la mujer, la tendencia es asociar la EOC como primer paso a la hora de realizar tratamiento de RA, ya sea una inseminación intrauterina (IIU) o una FIV. Además, también es una técnica utilizada cuando la mujer quiere vitrificar sus óvulos para preservar la fertilidad, o en aquellas mujeres que decidan donar óvulos.

La finalidad de la EOC es lograr la maduración de varios folículos a la vez en los ovarios. De este modo, se consigue aumentar el número de ovocitos para fecundar, maximizando el número de embriones y los resultados de la TRA seleccionada.

Uno de los principales fármacos utilizados en la estimulación son las gonadotropinas exógenas, particularmente la FSH, a la que se añade la acción de la LH cuando las mujeres presentan una edad avanzada. El número de folículos en cada ciclo ovárico depende de la estimulación de FSH durante la fase folicular. Se requiere una cantidad mínima de FSH para estimular cada folículo. La respuesta ovárica es el grado de desarrollo polifolicular alcanzado por la estimulación hormonal que está directamente relacionado con la reserva ovárica (Mitwally, Mohammed y Casper, Robert; 2003).

La estimulación ovárica se controla mediante ecografía transvaginal, que permite el recuento y medición de cada folículo en desarrollo, y con analíticas para determinar los niveles de estrógenos y progesterona. La duración de la estimulación ovárica varía en cada mujer y suele comenzar al segundo o tercer día de la menstruación y finalizar cuando al menos tres folículos tienen un diámetro promedio de 18 mm. Los folículos no se desarrollan de forma sincronizada, y los más avanzados corren el riesgo de ovular espontáneamente impidiendo la continuación del proceso. Para evitar esta ovulación espontánea se administra a la mujer previamente agonistas o antagonistas del GnRH bloqueando la actividad de la hipófisis y los picos de la LH.

Los fármacos utilizados actúan únicamente sobre las células que poseen receptores, por lo que no se producen efectos secundarios. Sin embargo, el desarrollo folicular implica sustancias con efectos sistémicos que pueden causar el Síndrome de Hiperestimulación Ovárica (SHO) que, en formas graves, es potencialmente mortal. El riesgo de SHO se puede prevenir cancelando el ciclo de FIV antes o después de la administración de hCG, la hormona que lo desencadena. Si se cancela antes no se podrán recuperar los ovocitos. Si se cancela después, es posible recuperarlos mediante punción folicular y proceder con su fertilización y vitrificar los embriones resultantes para transferirlos en otro ciclo sin riesgo de sobreestimulación (Abad Villavicencio, Ruth Elizabeth; 2021).

3.2.3 Inseminación Intrauterina (IIU)

La IIU es el tratamiento de elección en los casos de infertilidad de origen desconocido o de factor masculino leve y moderado, aunque también puede utilizarse en casos de disfunción ovulatoria, endometriosis de baja gravedad, mujeres sin pareja con deseo reproductivo, o en casos de dificultad mecánica para el coito.

El procedimiento (Figura 6) consiste en introducir una muestra de semen, previamente procesado en laboratorio, en el interior del útero de la mujer, sin mediar relación sexual, con el objetivo de aumentar la posibilidad de fecundación facilitando el encuentro del óvulo con los espermatozoides. A través del canal cervical se introduce un catéter que deposita los espermatozoides en el fondo de la cavidad uterina, evitando así el pH ácido de la vagina o alteraciones del moco endocervical que puedan obstaculizar su recorrido (Buxaderas, Rosario y Coroleu, Buenaventura; 2009).

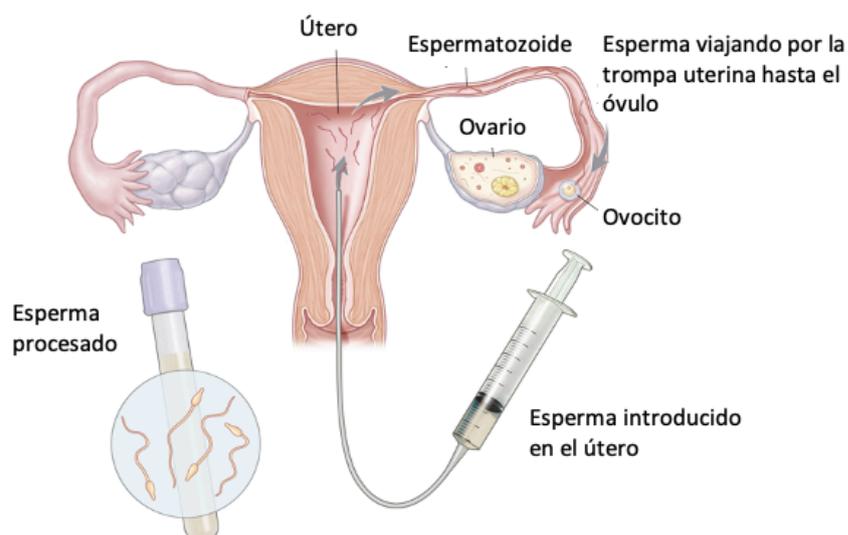


Figura 6. Procedimiento de Inseminación intrauterina. Adaptado de *BabyCenter* (Fotografía). Recuperado el 14 de mayo de 2022 (https://www.babycenter.com/gettingpregnant/fertility/fertility-treatment-intrauterine-insemination-iui_4092)

Si los espermatozoides utilizados en el proceso corresponden a la pareja masculina de la mujer se denomina inseminación intrauterina conyugal (IIU-C). Si se recurre a espermatozoides de donante se denomina inseminación intrauterina de donante (IIU-D) y deberá realizarse un cariotipo para evitar

la transmisión de patologías genéticas, y conservarse congelado al menos durante seis meses para la prevención de ETS (Castro de-Pita y Moreno-Rosset, 2009).

La IIU se puede llevar a cabo en un ciclo natural o con EOC en función del criterio médico. El día en que se programa se recoge una muestra de espermatozoides, que será centrifugada en laboratorio con medios de cultivo para maximizar el número de espermatozoides con la morfología y motilidad adecuada y “limpiarlos” de prostaglandinas y proteínas que no deben penetrar en el útero. Durante el desarrollo de este procesado, los espermatozoides se ven sometidos al proceso de capacitación que sufrirían de manera fisiológica en condiciones naturales.

La inseminación se realiza en el momento de la ovulación y en la IIU-C se utiliza semen conyugal fresco, aunque puede utilizarse semen congelado en los casos en los que se necesite almacenamiento de eyaculados o cuando no es posible sincronizar la ovulación y la inseminación (Buxaderas, Rosario y Coroleu, Buenaventura; 2009).

3.2.4 Fecundación *In Vitro* (FIV) e Inyección Intracitoplasmática (ICSI)

La técnica de FIV representa el tratamiento más importante y eficaz para abordar la infertilidad. La ICSI surgió inicialmente para facilitar la fecundación en casos de factor masculino severo pero en los últimos años su uso se ha extendido y se considera una variante de la FIV.

El procedimiento técnico de la FIV (Figura 7) consta de 6 etapas: la EOC, la aspiración de folículos, la fertilización de los gametos *in vitro*, el cultivo de los embriones preimplantacionales, su transferencia al útero y la etapa de resultados. Es posible realizar esta técnica sin estimulación ovárica, lo que se conoce como “ciclo natural de FIV”, aunque es poco habitual. En el caso de la ICSI el proceso consta de las mismas fases que la FIV, la diferencia radica en que la fertilización *in vitro* no ocurre de forma espontánea, sino que los espermatozoides son seleccionados e introducidos mecánicamente en el óvulo mediante una microinyección (Castro de-Pita y Moreno-Rosset, 2009).

EOC:

La EOC es el procedimiento utilizado en FIV para maximizar el número de ovocitos que favorezca un número mayor de embriones aumentando así la probabilidad de embarazo. Se inicia con la

administración subcutánea de gonadotropinas y su duración oscila entre los 8 y los 12 días. El proceso se monitoriza a través de analíticas que informan del nivel de estrógenos en sangre y mediante ecografías sucesivas que evalúan el crecimiento folicular y el grosor del endometrio que deberá ser mayor de 8mm para considerarse apto para transferencia embrionaria (Guerra-Díaz, Diana; 1998).

Comprobada la madurez folicular, se administrará hormona gonadotropina coriónica humana (hCG) para que los ovocitos puedan ser recuperados, y para considerar exitosa la EOC al menos han de obtenerse tres folículos maduros de un tamaño aproximado a los 18mm (Almeida, Vasco; 2005).

La EOC supone una de las fases más exigentes para la mujer en tratamiento, que deberá inyectarse diariamente por vía subcutánea la medicación hormonal indicada además de tener que acudir sucesivamente al centro médico para control ecográfico y analítico.

Punción folicular:

Aproximadamente 36 horas después de la administración de la hCG, se realiza en quirófano mediante ecografía transvaginal y con la mujer bajo anestesia o sedación, la punción para la aspiración de los folículos maduros. Al finalizar la punción, que dura cerca de 30 minutos, la mujer debe permanecer en reposo durante aproximadamente 20 a 30 minutos para su recuperación. Las complicaciones del procedimiento son poco frecuentes aunque puede darse un sangrado ligero y dolor pélvico los días posteriores a la intervención. Tras la punción folicular se prescribe progesterona por vía vaginal que habitualmente deberá mantenerse durante el primer trimestre si se consigue el embarazo.

Fecundación de ovocitos:

Tras la punción folicular, se examina en el laboratorio el material folicular aspirado y se seleccionan espermatozoides mediante centrifugado. Tras unas horas, los ovocitos maduros pueden fecundarse bien espontáneamente en el medio de cultivo junto a los espermatozoides (FIV) o bien mediante inyección intracitoplasmática (ICSI) del espermatozoide. Entre 16 y 18 horas después se evalúa la fecundación. Si se han generado cigotos, éstos se colocan nuevamente en medio de cultivo para su desarrollo embrionario hasta su transferencia al útero de la mujer (Pons-Gatell, M^a

Carmen y Grossman -Camps, Mark; 2000).

Cultivo in vitro embrionario:

El cultivo *in vitro* de embriones puede llevarse hasta el estadio de mórula (días 2–3 de desarrollo), o blastocisto (días 5-6-7), pero en los últimos años la mejora en los medios de cultivo y el desarrollo tecnológico de incubadores (Kalleas, Dimitriou et al.; 2020) ha extendido la práctica del cultivo hasta el estadio de blastocisto, que permite observar más tiempo los embriones en el laboratorio, recopilar más información y evaluar con mayor precisión cuál es el potencial de cada embrión para conseguir un embarazo (Zhang , Xiaodong et al., 2019).

No obstante, no siempre es posible alcanzar en laboratorio el estado de blastocisto y será el equipo de embriología quien valore el momento adecuado para la transferencia embrionaria.

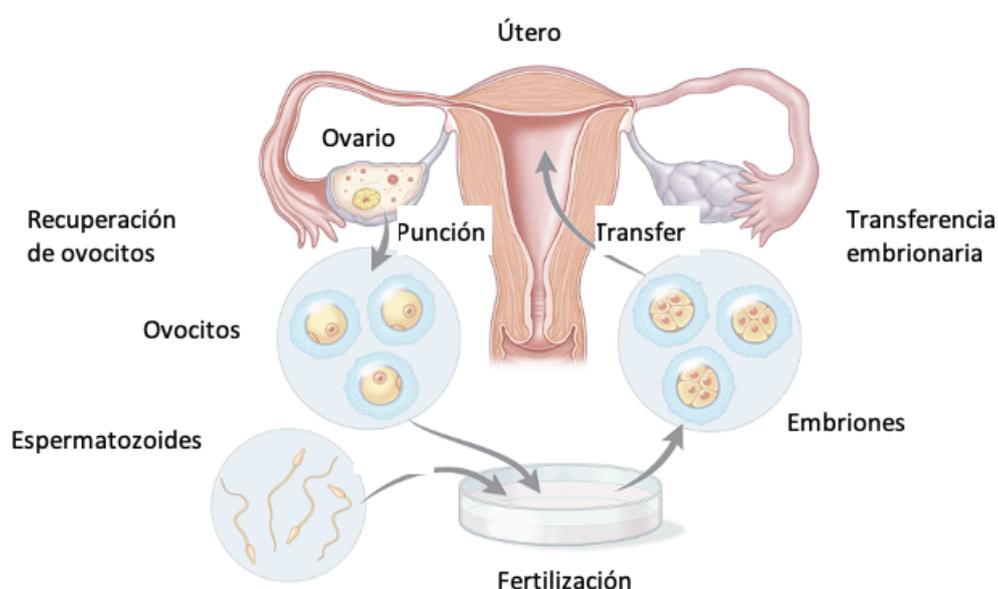


Figura 7. Procedimiento de Fecundación *in vitro* (FIV). Adaptado de *BabyCenter* (Fotografía). Recuperado el 14 de mayo de 2022 (https://www.babycenter.com/getting-pregnant/fertility/fertility-treatment-in-vitro-fertilization-ivf_4094)

Transferencia embrionaria:

Tras el cultivo de embriones en laboratorio, el siguiente paso es la transferencia de embriones en la cavidad uterina.

El número de embriones a transferir ha sido objeto de debate. Hasta hace poco la práctica habitual era transferir entre dos y tres embriones para aumentar las probabilidades de embarazo, pero se generaban muchos embarazos múltiples. En un intento por reducirlos, desde las sociedades científicas se ha hecho un esfuerzo por informar y concienciar a los profesionales de la medicina reproductiva acerca de los riesgos de la transferencia múltiple de embriones y de las complicaciones de los embarazos múltiples. La Sociedad Europea de Reproducción Humana y Embriología (ESHRE), por ejemplo, clasifica en 2002 a la gestación múltiple como una complicación del embarazo, y establece que el objetivo de los tratamientos de RA no debe ser únicamente la obtención de un embarazo, sino el nacimiento de un único o única bebé sana (Land, Jolande y Evers, Johannes; 2003). Además, con las mejoras en la tecnología de laboratorio, las tasas de embarazo y nacimiento de bebé sano o sana se han equiparado (Heino, Anna et al.; 2016) y la transferencia embrionaria única es, en la actualidad, la opción mayoritaria en los centros de medicina reproductiva. En cualquier caso, esta decisión también está condicionada por otros muchos factores, como la calidad embrionaria, las circunstancias médicas de la mujer en tratamiento y por supuesto de la preferencia de los y las pacientes.

Tras la selección embrionaria, los embriones viables que no van a ser transferidos se criopreservan, y el embrión o embriones seleccionados para su transferencia se colocan con un catéter en el útero de la mujer mediante ecografía transabdominal. Por lo general, es un procedimiento sencillo que no genera efectos adversos, ni requiere de sedación o anestesia. El destino de los embriones criopreservados dependerá de la decisión de las y los pacientes, y podrán ser utilizados en un nuevo tratamiento, donados a investigación o desechados si se da por concluido el proyecto reproductivo.

Espera de resultados:

Entre 12 y 14 días después de la transferencia embrionaria, se realiza una analítica de sangre que detecta y mide la concentración de hCG para detectar el embarazo. A este periodo se le denomina *betaespera* y supone una montaña rusa emocional para la pareja o mujer en tratamiento. La comunicación del resultado de la analítica se realiza generalmente por vía telefónica. Cuando hay

embarazo se programa una ecografía vaginal para valorar la evolución, normalmente a las tres semanas post-transferencia, momento en el que por norma general se puede observar la presencia del saco gestacional y detectar el latido del embrión. Cuando no se detecta embarazo, se supervisan los resultados y se valoran las opciones para un nuevo tratamiento.

La tasa de embarazo por ciclo se sitúa alrededor de un 27% (Paulson, Robert y Ho, Jacqueline; 2022) y aunque es una tasa razonable, el proceso de FIV tiene ciertos inconvenientes, como el riesgo potencial de los fármacos utilizados, la posibilidad de embarazo múltiple, o el elevado coste económico de los tratamientos, si no se tiene acceso a la cobertura de la sanidad pública. Además, el procedimiento resulta psicológica y emocionalmente agotador (Abad Villavicencio, Ruth Elizabeth; 2021).

3.2.5 Maduración *in vitro* de ovocitos (MIV)

Como hemos descrito, la EOC se asocia a las técnicas FIV/ICSI para aumentar la probabilidad de embarazo, sin embargo, esta previa estimulación hormonal, disminuye a su vez la receptividad del endometrio tras el inicio de varios ciclos y con ello la tasa de gestación (Horcajadas, José et al. 2007; Shapiro, Bruce et al. 2011). Por otro lado, en algunas pacientes este procedimiento no puede realizarse, ya que en casos de preservación de la fertilidad, en cánceres con componente hormonal, o en ciclos en mujeres con SOP, la administración hormonal no está recomendada por el riesgo de SHO o la alteración de estas patologías. Con el objetivo de aumentar las tasas de éxito, y evitar la estimulación hormonal, para que la técnica sea en las condiciones más parecidas a las naturales, se ha desarrollado un procedimiento alternativo o previo a la FIV e ICSI: la maduración *in vitro* de ovocitos (MIV) (Chang, Eung Mi et al., 2014).

La MIV consiste en la extracción de ovocitos inmaduros desde los folículos ováricos antrales sin utilizar estimulación hormonal, o realizando una estimulación mínima con gonadotropinas, para su maduración en laboratorio en medios de cultivo controlados y con suplementos nutricionales que generalmente incluyen una fuente de proteína y otra energética (De Vos, Michel et al., 2016a). Los métodos de FIV/ICSI comienzan con la etapa de fertilización cuando los ovocitos han madurado (Smitz, Johan et al.; 2011).

La técnica de MIV fue utilizada por Gregory Pincus y E.V. Enzmann en 1935 por primera vez, y

descrita después por Robert Edwards, en 1969. Kwang Yul, Cha obtiene el primer embarazo humano por medio de esta técnica en 1991. Dado que no se requiere estimulación con gonadotropinas, o es mínima cuando se utiliza, la MIV se ha convertido en una alternativa para un importante número de pacientes que presentan alto riesgo de desarrollar SHO o que no consiguen llevar el embarazo a término debido principalmente a problemas relacionados con la maduración de los óvulos y la ovulación.

Algunas de las indicaciones más frecuentes para la MIV son:

Morfología de ovario poliquístico: dado que estas pacientes suelen presentar una baja respuesta a la EOC, tienen un numeroso recuento de folículos y presentan un riesgo elevado de padecer SHO, la MIV representa una alternativa adecuada respecto a la FIV convencional (Griesinger, George et al.; 2006. Nader, Shahla; 2010).

Disfunción ovulatoria o anovulación: en estos casos la posibilidad de obtener ovocitos maduros en los tratamientos convencionales es escasa aunque se utilice estimulación, y la maduración de los ovocitos en medios de cultivo puede ayudar a mejorar las posibilidades de éxito (Luciano, Antony et al. 2013).

Reserva ovárica baja o disminuida: en estas pacientes, la calidad de las células germinales, que es determinante para conseguir un embarazo, se encuentra normalmente disminuida y es frecuente que un ciclo convencional de FIV se cancele debido a una baja respuesta ovárica. La obtención de ovocitos inmaduros y su MIV puede ser una alternativa a la cancelación.

Diagnóstico de infertilidad sin causa aparente: en los casos en los que no se pueda descartar que la causa de infertilidad se deba a dificultades en la maduración ovocitaria (Coticchio, Giovanni et al. 2013).

Preservación de la fertilidad: La MIV es la indicación adecuada para la preservación de la fertilidad de mujeres que van a iniciar tratamiento oncológico o aquellas que padecen alguna condición médica que es incompatible con la EOC (por ejemplo, los tumores hormonodependientes). Incluso cuando es posible realizar EOC, la MIV es una intervención útil en aquellos ovocitos que no han alcanzado la maduración tras la estimulación e incluso puede realizarse en la preservación de tejido ovárico (Nikseresht, Mohsen et al.; 2015).

Pacientes que prefieren evitar la EOC para reducir el riesgo y el coste económico asociado a los fármacos utilizados en la estimulación.

La MIV podría suponer también una alternativa mucho más amable para cualquier mujer que acude a tratamientos de RA. El coste por ciclo de tratamiento es menor, y se evitan la aparición de efectos secundarios desagradables a diferentes niveles que implica la EOC (Cousineau, Tara y Domar, Alice; 2007).

A pesar de que la tecnología de la MIV no es nueva y se ha practicado durante décadas, aún sigue considerándose un procedimiento experimental. Aunque la evidencia hasta la fecha sugiera que es un procedimiento seguro para las mujeres y su descendencia, su uso es limitado en las clínicas de RA (De Vos, Michel et al.; 2021). Con los protocolos de MIV disponibles actualmente, los resultados clínicos son inferiores a los de la estimulación ovárica convencional en la mayoría de las mujeres, motivo que explica en gran parte su escasa aplicación, que no supera el 0,1% de los ciclos anuales. Según los últimos reportes de la ESHRE, en Europa solamente el 0,06% de los tratamientos de fertilidad incluyeron esta técnica (Wyns, Christine et al.; 2021).

Sin embargo, dado que la MIV es un enfoque suave y poco intervencionista de las TRA, para algunas mujeres infértiles, y tras un asesoramiento adecuado, el beneficio aportado por la seguridad y simplicidad del procedimiento podría compensar su menor eficacia (De Vos, Michael et al.; 2021). Por otro lado, la preservación de la fertilidad ha ampliado el espectro de los trastornos de la fertilidad al ofrecer una serie de tratamientos que han evolucionado en la última década. La MIV ha servido y seguirá sirviendo a esta población de pacientes que necesitan estrategias alternativas a las TRA convencionales para ser padres o madres (De Vos, Michael et al.; 2014. De Vos, Michael et al.; 2016b).

3.2.6 Diagnóstico Genético Preimplantacional (DGP)

El Diagnóstico Genético Preimplantacional (DGP) es una técnica que detecta anomalías cromosómicas o genéticas en los embriones obtenidos previamente mediante FIV. Se realiza en cada uno de los embriones mediante biopsia embrionaria, análisis del ADN extraído y valoración de resultados respecto a la viabilidad del embrión (Schattman, Glenn; 2019).

Está indicado cuando los progenitores presentan enfermedades genéticas o se sospecha riesgo de transmisión de enfermedades a la descendencia. Otras indicaciones son los abortos de repetición, fallos continuados en la implantación, fracaso en varios ciclos de FIV o mujeres de edad avanzada.

Supone una alternativa al diagnóstico prenatal dado que permite seleccionar los embriones viables y evitar la transferencia de aquellos con anomalías, aumentando así la probabilidad de descendencia sana (Bustamante-Aragonés Ana et al.; 2016. Alcaide, Antonio et al.; 2018).

Dependiendo de la finalidad diagnóstica se distinguen dos conceptos asociados:

Diagnóstico Genético Preimplantacional. Se realiza cuando los progenitores padecen o son portadores de enfermedades transmisibles genéticamente (como por ejemplo la distrofia muscular, el Síndrome X-frágil o la enfermedad de Huntington). Se analizan los embriones para detectar si presentan la alteración y se seleccionan los embriones sanos para su transferencia en el ciclo de tratamiento.

Cribado Genético Preimplantacional o Screening de aneuploidías. Se lleva a cabo para descartar de alteraciones cromosómicas como por ejemplo el Síndrome de Down (Alcaide, Antonio et al.; 2018).

El DGP es una técnica que ha generado un debate similar al del aborto. Por una parte por lo que supone desechar un embrión, y por otra por la deriva que puede tomar la selección embrionaria. Así, en muchos países su práctica no está legalizada y en los países en que se permite generalmente se contemplan ciertas restricciones relacionadas con la selección embrionaria, ante el riesgo de utilizar el procedimiento para concebir “bebés a la carta” (Schattman, Glenn; 2019. SEF, 2011. SEF, 2012).

3.2.7 TRA con donación de gametos y adopción embrionaria

La RA con donación de gametos es el camino elegido cuando se tienen dificultades para engendrar con las propias células, o bien si existen riesgos de transmitir alguna enfermedad genética de gravedad a la descendencia. En función del gameto donado se tratará de una FIV con donación de ovocitos (también llamada ovodonación), una IIU o FIV con espermatozoides de donante, o FIV con doble donación si el tratamiento requiere que ambos gametos procedan de donante. Constituye una de

las técnicas con más altas tasas de éxito, por lo que es una práctica habitual en RA.

Para realizar técnicas con donación de gametos, se deben firmar una serie de consentimientos informados específicos, donde se informa a las parejas que la descendencia será legalmente de ambos miembros de la pareja independientemente del gameto que haya sido donado.

Para la elección de donante, las clínicas deben seguir unas pautas, buscando siempre la máxima compatibilidad entre el o la donante y la pareja receptora. Es imprescindible que tengan un grupo sanguíneo que concuerde, y a partir de ahí, tomar en consideración las características fenotípicas (color de ojos, piel, pelo, complexión corporal...). Además, es necesaria una valoración psicológica, la realización de serologías que demuestren que el o la donante no tienen ninguna enfermedad de transmisión sexual, y un cribado de enfermedades genéticas.

Las muestras de semen, suelen pedirse a bancos especializados, y están criopreservadas. La donación de óvulos, suele realizarse directamente en la clínica donde la paciente receptora está en tratamiento, debido a que los centros suelen tener sus propias donantes. Esta donación de óvulos, se puede hacer con óvulos en fresco, es decir, se estimula a la paciente y la donante al mismo tiempo, y una vez extraídos los ovocitos de la donante, se fecundan y cultivan antes de ser transferidos a la receptora. Otra opción es que los óvulos estén vitrificados, por lo tanto solo sería necesario preparar el endometrio de la receptora y desvitrificar los ovocitos para iniciar la técnica.

La donación de semen está indicada principalmente en dos casos: con mujeres sin pareja masculina (ya sea por orientación sexual o por no tener pareja en ese momento) o cuando el varón presenta graves alteraciones en el seminograma o sea portador de alguna alteración genética y la pareja decida acudir a semen de donantes en lugar de al análisis genético de embriones.

Una vez aceptada la donación de semen, la mujer será sometida a la TRA que más se adapte a su perfil reproductivo, ya IIU o FIV.

La TRA con donación de óvulos está indicada cuando la mujer presenta alguna alteración que disminuya la calidad de sus óvulos. Normalmente, esta técnica se recomienda en mujeres de edad avanzada, mayores de 38 años, que tengan un bajo recuento folicular, fallos previos en ciclos de FIV-ICSI o una alteración genética. También se emplea cuando la mujer ha sufrido algún tratamiento oncológico que pueda afectar al desarrollo ovocitario, o cuando se han perdido los

ovarios por algún tipo de intervención quirúrgica.

En el caso de la donación de ovocitos, la técnica a realizar, independientemente de las características reproductivas de la pareja, sería la FIV-ICSI, debido a que los ovocitos deben extraerse de la donante para transferirlos a la receptora tras la fecundación en el laboratorio (SEF, 2012; SEF 2016).

La adopción de embriones es una opción de tratamiento en la que se utilizan embriones criopreservados procedentes del ciclo FIV de una pareja que decide donarlos, bien porque no desean más descendencia o bien porque han abandonado su proyecto reproductivo por otros motivos (divorcio, fallecimiento, etc.) (SEF, 2016).

Supone la alternativa reproductiva ante la imposibilidad de utilizar gametos propios, como por ejemplo, cuando ambos miembros de la pareja presentan alteraciones, en mujeres con problemas de fertilidad sin pareja masculina, ante fracasos previos con gametos propios en ciclos de FIV, cuando hay riesgo de transmisión de enfermedades genéticas a la descendencia, o en los casos de abortos de repetición. En todas las situaciones mencionadas puede recurrirse igualmente a la doble donación de gametos, pero ésta representa una alternativa más compleja y costosa (SEF, 2016).

Cabe señalar algunas cuestiones ético-legales respecto al anonimato de los y las donantes de gametos. La legislación española (Ley 14/2006 sobre TRA) establece el anonimato de los y las donantes indicando que, ni las receptoras de gametos, ni los hijos e hijas nacidas mediante este tipo de RA, pueden conocer la identidad del o de la donante, exceptuando aquellas situaciones en las que exista un riesgo vital en la salud de la descendencia. Por otro lado, la ley también recoge el derecho a la intimidad y la confidencialidad de las TRA, lo que permite a padres y madres solicitar ocultar de la historia médica de su descendencia los datos relacionados con su concepción.

Muchas de las personas concebidas mediante estas técnicas son ya adultos, y de sus demandas y experiencia se han generado ciertos interrogantes, no exentos de controversia, que están teniendo implicaciones jurídicas, como el derecho a conocer la filiación genética, si ante el hallazgo de una enfermedad genética grave se debe advertir a la persona donante y su descendencia, o si se puede decidir la información qué debe contener la historia clínica (Théry, Irene; 2009).

La ley española opta por el anonimato, pero la tendencia jurídica actual aboga por reconocer el derecho a conocer el origen genético. Cada vez son más los países que legislan eliminando el anonimato y preservando el derecho de revelar la identidad del o la donante cuando la persona concebida mediante gameto donado alcanza la mayoría de edad. Países como Noruega (2003), Países Bajos (2004), Reino Unido (2005) y Finlandia (2006) han realizado cambios jurídicos en este sentido. Otros como Alemania, Austria y Suiza permiten la identificación de los o las donantes aunque no prohíben el anonimato. Portugal (2018) considera anticonstitucional el anonimato y en Estados Unidos depende del o la donante mantener o no su condición anónima (Riaño-Galán, Isolina et al.; 2021). Muy recientemente Francia (2022) ha anunciado el levantamiento parcial del anonimato de los y las donantes. Las personas que donan gametos deberán prestar su consentimiento para que su identidad sea divulgada si los hijos o hijas concebidos gracias a su donación así lo solicitan cuando sean mayores de edad, aunque no ofrece garantías, dado que llegado el momento el o la donante podrán negarse a que su identidad sea relevada.

Junto a las modificaciones de la legislación, también se ha producido un cambio en la actitud de la sociedad. Hasta hace relativamente pocos años, las personas que han logrado ser madres o padres a través de este tipo de técnicas, ocultaban a su descendencia los detalles de su concepción, pero en la actualidad, profesionales de la medicina reproductiva y la psicología hacen un esfuerzo por educar en la necesidad de una comunicación más sincera y respetuosa (Frith, Lucy; 2020).

3.2.8 Transplante de útero y maternidad subrogada

Los últimos avances de la tecnología reproductiva han devuelto a las TRA al centro de la polémica y controversia en los últimos años. El transplante de útero y la maternidad subrogada son ejemplos de cómo la tecnología reproductiva vuelve a colocarse en el debate por las implicaciones sociales y éticas derivadas de su uso.

Estas técnicas serían las opciones principales para parejas de hombres homosexuales (para el caso de la maternidad subrogada), para mujeres que por deformación congénita no poseen útero, mujeres histerectomizadas o cuando el útero de una mujer presenta malformaciones que imposibilitan el embarazo. En todas estas situaciones se dispone normalmente de gametos sanos, pero no es posible procrear sin la cesión o trasplante del útero sano de una mujer (Ber, Rosalie; 2000).

El **trasplante de útero** se considera en la actualidad una técnica experimental. El procedimiento se inicia con la identificación y emparejamiento de donante - receptora y continúa con la realización de ciclo FIV en la mujer receptora criopreservando los embriones resultantes del ciclo para su posterior transferencia. El paso siguiente consiste en realizar una histerectomía a la donante para realizar inmediatamente el trasplante de útero. Tras el trasplante, la mujer receptora recibe tratamiento inmunosupresor para prevenir el rechazo y pasados entre 6 y 12 meses se realiza la transferencia de los embriones previamente criopreservados. Si se confirma el embarazo y su evolución es la adecuada, el parto siempre deberá realizarse mediante cesárea. Culinado el deseo reproductivo, el útero trasplantado deberá ser extraído para que la medicación inmunosupresora no sea necesaria de forma permanente (Brännström, Mats y Díaz-García, César; 2019).

La maternidad subrogada es una TRA que involucra a una mujer ajena para la gestación de un embarazo generalmente concebido por FIV con los gametos de los padres y/o madres intencionales. En el caso de las parejas de hombres homosexuales o ante la imposibilidad de utilizar los gametos de la parte intencional implicada, también se puede recurrir a gametos donados de una tercera persona.

Aunque la maternidad por subrogación gana popularidad de forma exponencial, su práctica implica cuestiones polémicas de muy diversa índole, y supone una práctica compleja y costosa. Se necesita asesoramiento legal, médico y psicológico para todas las partes implicadas y durante todas las fases del proceso, incluyendo el parto y la lactancia.

Las cuestiones éticas de estos procedimientos giran alrededor de diferentes aspectos. Por un lado, existen alternativas disponibles para satisfacer la demanda reproductiva, por ejemplo, a través de la adopción. Por otro lado, estas técnicas redefinen el concepto de "familia" comúnmente asociado al vínculo genético, gestacional y social, y el enorme coste económico asociado es considerado por una parte de la sociedad como "comerciar con bebés". Además, son potencialmente elevados los riesgos y peligros (bien físicos o emocionales) para todas las partes, y su práctica puede considerarse como una forma de perpetuar la opresión a la mujer (Brännström, Mats y Díaz-García, César; 2019).

Por todas estas cuestiones, en los últimos años ha surgido legislación para su prohibición o para

establecer algunos límites. La gestación subrogada es legal en países como Australia, Ucrania, Rusia, Canadá, Grecia, Georgia y algunos estados de EEUU. En otros países como Inglaterra, Sudáfrica, Tailandia e India se restringe a residentes nacionales para evitar el turismo reproductivo y a parejas heterosexuales casadas que no pueden concebir de otro modo, pero no se permite en parejas homosexuales. En el resto de países continúa sin estar regulada (Abad Villavicencio, Ruth Elizabeth; 2021).

3.2.9 Preservación de la fertilidad

La medicina reproductiva ha ofrecido diversas opciones para la preservación de la fertilidad generalmente relacionadas con la congelación de gametos. En el hombre estas técnicas han tenido siempre un porcentaje elevado de éxito, pero al tratarse el óvulo de una célula más grande y compleja, los resultados de este tipo de técnicas han sido pobres para las mujeres, puesto que los ovocitos se malograban en un porcentaje elevado en el momento de su descongelación. Con el desarrollo de las técnicas de vitrificación de óvulos, se ha obtenido un gran avance en este sentido, y en la actualidad, las técnicas de preservación de la fertilidad ofrecen resultados satisfactorios tanto en hombres como en mujeres.

Las principales indicaciones de preservación de la fertilidad se relacionan con tratamientos oncológicos, o de otra especialidad médica, que comprometan la calidad de los gametos, pero su uso se está extendiendo, en el caso concreto de la fertilidad femenina, a mujeres que por cuestiones sociales no contemplan un embarazo a medio plazo y optan por preservar su material genético (Camus, Adela; 2010).

HORMONAS Y REPRODUCCIÓN ASISTIDA



4 HORMONAS Y REPRODUCCIÓN ASISTIDA

Como se explicó en el capítulo sobre reproducción humana, durante el ciclo menstrual, del conjunto de ovocitos que comienzan a madurar en el ovario dentro de los folículos, sólo uno se desarrolla completamente y se convierte en folículo pre-ovulatorio. Los ovocitos restantes sufren un proceso de atresia (proceso de degeneración y reabsorción de folículos ováricos). Todo esto está orquestado por la hipófisis que secreta las hormonas foliculoestimulante (FSH) y luteneizante (LH) respondiendo a la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) que produce el hipotálamo. La acción de estas hormonas dirige el desarrollo folicular y permite la ovulación hacia la mitad del ciclo (Royo, Cristina; 2014).

Sin embargo, en reproducción asistida (RA), se fuerza la maduración de varios folículos mediante la estimulación ovárica controlada (EOC), incrementando de este modo la probabilidad de embarazo. Para conseguirlo, la mujer recibe fármacos que hiperestimulan a los ovarios y hacen posible la maduración de toda la cohorte folicular. De esta forma, los folículos que en condiciones naturales se degeneran, logran desarrollarse y generar óvulos maduros fecundables.

En el presente capítulo describiremos los tipos de fármacos utilizados en la EOC de las técnicas de reproducción asistida (TRA), los diferentes protocolos de medicación hormonal utilizados en RA, analizaremos los riesgos y complicaciones de los tratamientos hormonales de RA y revisaremos el efecto psicopatológico de los tratamientos hormonales de fertilidad.

4.1 Fármacos hormonales en reproducción asistida

La mayoría de los fármacos hormonales que se administran a la mujer en tratamiento de RA se utilizan para favorecer la estimulación ovárica, sin embargo, a lo largo del proceso se manejan otros fármacos que no forman parte de la EOC, con el fin de permitir la preparación endometrial y facilitar la implantación.

Los fármacos habitualmente utilizados en TRA pueden agruparse, en general, en cuatro categorías: estimuladores del desarrollo folicular, supresores hipofisarios, inductores de la ovulación y soporte de la fase lútea. En función de la técnica utilizada y de las particularidades de cada caso surgen diferentes combinaciones y protocolos de estimulación (Martínez-Navarro, Luis y Romero,

Bárbara; 2019).

4.1.1 Estimuladores del desarrollo folicular:

Los estimuladores del desarrollo folicular se utilizarán con diferentes objetivos dependiendo de la técnica que se realice. En el coito dirigido, para el desarrollo de un único folículo y la inducción de la ovulación, y en la fecundación in vitro (FIV), para un desarrollo folicular múltiple que permita la obtención de un número mayor de ovocitos.

4.1.1.1 Citrato de clomifeno (CC):

El citrato de clomifeno (CC) altera la comunicación entre los ovarios y el eje hipotálamo-hipofisario bloqueando los receptores de estrógeno. En respuesta a este bloqueo, la hipófisis detecta menores niveles de estrógeno en sangre y aumenta la secreción de FSH, que estimula los ovarios. En mujeres anovulatorias o con oligomenorrea, el uso de CC facilita el crecimiento y desarrollo de un folículo dominante y su consecuente ovulación en el 70% de los casos (Imani, Babak et al., 2002). En las pacientes que requieren TRA más complejas, su aplicación facilita el desarrollo folicular múltiple.

Al funcionar como una sustancia antiestrogénica, también afecta a la acción que el estrógeno produce en el endometrio (prepara su revestimiento, disminuye su grosor y secreta moco cervical) aunque su efecto puede contrarrestarse aumentando la producción de estrógeno durante la EOC.

El protocolo con CC se inicia generalmente dos o tres días después del sangrado menstrual a dosis bajas (50 mg) y durante un máximo de cinco días, y se monitoriza mediante ecografía. Cuando no se obtiene la respuesta esperada se aumenta la dosis, cuyo máximo se ha establecido en 150 mg, en los siguientes ciclos (Escudero, Luis Ernesto; 2012).

Aunque el CC es utilizado de forma amplia, en algunos casos (resistencia a la insulina, obesidad, hiperandrogenismo o altos niveles de LH) no produce el efecto deseado y se debe recurrir a otro tipo de medicación hormonal (Imani, Babak et al.; 2002).

4.1.1.2 Inhibidores de la aromatasa (IA)

Aunque estos agentes se utilizan principalmente en los tratamientos oncológicos de tumores de mama, también tienen aplicación en medicina reproductiva. Los inhibidores de la aromatasa (IA) se han mostrado eficaces en la inducción de la ovulación de pacientes con síndrome de ovario poliquístico (SOP) y mejoran la acción de la FSH en mujeres con baja respuesta ovárica.

La aromatasa es la enzima encargada de convertir los andrógenos en estrógenos. Los IA funcionan bloqueando su acción, de forma que aumenta la secreción de FSH favoreciéndose el desarrollo folicular. Al no ejercer efecto en los receptores de estrógenos, los IA no presentan los efectos adversos de la acción antiestrogénica del CC sobre el moco cervical y el endometrio.

El protocolo con IA es similar al utilizado con el CC, iniciándose entre tres y cinco días después de la menstruación y variando las dosis en función de la respuesta. El fármaco utilizado con más frecuencia es el letrozol y su equivalencia con el clomifeno es de 50mg de CC = 2,5 mg de letrozol (Mitwally, Mohammed y Casper, Robert; 2011).

4.1.1.3 Gonadotropinas

Durante el ciclo menstrual, las gonadotropinas, como la FSH y LH, son las hormonas responsables de asegurar el crecimiento de un único folículo en el ovario de la mujer, liberando en la ovulación un óvulo maduro. A través de las trompas de Falopio el óvulo maduro será recolectado y podrá suceder su fecundación.

Los fármacos utilizados para estimular los ovarios contienen gonadotropinas para realizar esta misma tarea a gran escala. Dentro de esta familia existen varios tipos de medicamentos siendo la gonadotropina menopáusica humana (hMG) y las gonadotropinas recombinantes (r-FSH y r-LH) los más empleados.

El uso de gonadotropinas es frecuente en tratamientos complejos, como la FIV o la inyección intracitoplasmática (ICSI) y su monitorización es de extrema importancia, puesto que un uso descontrolado puede causar reacciones excesivas y generar un síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO) con importantes efectos adversos asociados (Bellver, José; 2003).

4.1.1.3.1 Gonadotropina menopáusica humana (hMG)

La Gonadotropina menopáusica humana (hMG) es una hormona obtenida, mediante un proceso de purificación y tratamiento, de las hormonas presentes en la orina de mujeres menopáusicas. Contiene cantidades equivalentes de FSH y LH (75UI). Su parte de FSH facilita una mayor obtención de folículos y estimula su desarrollo. Su parte LH favorece la maduración de los folículos pero sin llegar a producir la ovulación, dado que es administrada de forma constante, no sucediendo así el pico de LH necesario para desencadenar ésta.

4.1.1.3.2 Hormona folículo estimulante (FSH) y Hormona Luteneizante (LH)

La FSH se emplea en la mayoría de protocolos disponibles de EOC y se han desarrollado diferentes fármacos para su uso en medicina reproductiva. Algunos se han obtenido purificando orina (FSH-u, FSH-hp). Otros productos se obtienen procesando una proteína en laboratorio utilizando tecnología recombinante (r-FSH) (Escudero, Luis Ernesto; 2012).

Para imitar la condición natural del ciclo reproductivo en la EOC, se utiliza la LH de forma combinada a la FSH, salvo en mujeres cuyo nivel basal de LH sea alto, como por ejemplo el SOP.

En mujeres con hipogonadismo hipogonadotropo, cuya hipófisis secreta un nivel insuficiente de LH para la estimulación ovárica, o en pacientes con supresión hipofisaria, se utiliza LH recombinante (r-LH) de forma combinada con r-FSH.

Toda EOC emplea este tipo hormonas, bien solas, o bien asociadas a un análogo de la GnRH.

4.1.2 Supresores hipofisarios: Análogos de la GnRH

Los análogos de la GnRH son fármacos sintetizados en laboratorio reemplazando aminoácidos en la GnRH natural e imitando su forma. Su administración se realiza por inyección subcutánea, puesto que no son eficaces si se toman por vía oral.

Los fármacos análogos de la GnRH reconocen a los receptores de esta hormona y se unen a ellos de manera competitiva. Al unirse a los receptores naturales de GnRH, éstos no son capaces de

transmitir información a la hipófisis, que queda "bloqueada" y no responderá secretando FSH y LH. De este modo, se consigue el **frenaje de la hipófisis**, que permite al equipo médico controlar un desarrollo folicular de crecimiento homogéneo y determinar el momento adecuado para la ovulación (Martínez-Navarro, Luis y Romero, Bárbara; 2019).

Existen dos tipos de análogos de la GnRH con distintos mecanismos de acción:

4.1.2.1 Agonistas de la GnRH

Los agonistas de GnRH son estructuralmente similares a su hormona análoga natural y actúan a través de un sistema de desensibilización. Como poseen una alta afinidad con los receptores de la GnRH de la hipófisis, se unen a ellos provocando una liberación repentina de gonadotropinas (efecto flare-up). Tras varios días de administración continua, se produce la desensibilización de las células gonadotropas hipofisarias, y se bloquea la secreción de gonadotropinas.

Su ventaja principal es que son de manejo sencillo durante el ciclo de estimulación ovárica. En la mayoría de los ciclos se administran entre una y dos semanas antes del fin del ciclo menstrual, ya que la liberación de gonadotropinas naturales liberadas durante el efecto flare-up, es de utilidad en los inicios de la foliculogénesis del ciclo siguiente. Su éxito radica en impedir que, en el momento de la administración de la hCG para desencadenar la ovulación, no aumenten los niveles de progesterona (Ubaldi, Filippo et al.; 1995).

Entre sus desventajas se encuentra el prolongado número de días que la mujer ha de inyectarse el fármaco, dado que, al actuar por desensibilización, es necesaria una acción de entre una a dos semanas.

Existen diferentes protocolos de tratamiento y, aunque en todos se emplea el fármaco diariamente, varían en las dosis y en el momento de iniciar su administración. En los protocolos largos, el agonista suele iniciarse el día 21 del ciclo previo al tratamiento y se mantiene hasta el final de la EOC. Cuando se utilizan protocolos cortos, la administración del agonista comienza el primer o segundo día del ciclo, y a los tres días, o bien se interrumpen (protocolos ultracortos), o bien se reduce su dosis a la mitad y se mantienen hasta el final de la EOC (Escudero, Luis Ernesto; 2012).

4.1.2.2 Antagonistas de la GnRH

Los antagonistas se han desarrollado más recientemente y presentan un efecto inhibitor más directo e inmediato que los agonistas, logrando bloquear la hipófisis pocas horas después de su administración sin mediar efecto flare-up. De este modo, se reducen las dosis de medicación necesarias, resultando un procedimiento más amable para la mujer al reducirse el número de inyecciones que debe administrarse.

La finalidad de estas hormonas es evitar el aumento brusco de la LH que desencadenaría la ovulación, ya que, de suceder espontáneamente, los ovocitos no podrían extraerse en la punción ovárica de la FIV, ni sería posible establecer el día idóneo para la inseminación intra-uterina (IIU). Evitando este aumento abrupto de la LH también se evita su efecto adverso sobre el endometrio. De este modo, el uso de antagonistas está indicado cuando el tratamiento requiere una preparación del endometrio, como, por ejemplo, cuando se transfieren embriones criopreservados, o en la FIV con donación de óvulos (Olivennes, François; 2002).

El uso de antagonistas de la GnRH tiene aplicaciones más allá de la medicina reproductiva y se utiliza en el tratamiento de enfermedades como la endometriosis, o tumores hormonales (Moghissi, Kamran; 2000).

4.1.3 Inductores de la ovulación

La ovulación se induce generalmente con hCG o con agonistas de la GnRH. Durante la EOC se monitoriza el crecimiento folicular mediante ecografía, y la observación de al menos dos o tres folículos de aproximadamente 18mm, indica del momento para inducir la ovulación. Los niveles de estradiol en plasma también son un indicador importante, dado que se producirán entre 200 y 300 pg/mL de estradiol por cada folículo del tamaño adecuado.

Debido al efecto de los inductores de la ovulación, se produce la maduración final del óvulo y su liberación hacia la trompa de Falopio (Martínez-Navarro, Luis y Romero, Bárbara; 2019).

4.1.3.1 Gonadotropina coriónica humana (hCG)

La hCG es una hormona que favorece el desarrollo normal del óvulo en el ovario de la mujer y estimula su liberación durante la ovulación. La hCG durante la EOC se utiliza para la maduración final de los ovocitos y provocar la ovulación. Tras la administración de la hCG, por vía subcutánea mediante una única inyección, la ovulación sucederá aproximadamente 36 horas después. En los ciclos FIV/ICSI, la punción folicular deberá programarse alrededor de 34 horas después de la inyección de hCG para poder recuperar los óvulos antes de que sean liberados.

4.1.3.2 Agonistas de la GnRH

Los agonistas de la GnRH únicamente se utilizan para la inducción de ovulación si se emplea un antagonista de la GnRH para el frenado hipofisario. Su empleo con esta finalidad ha demostrado eficacia en la disminución del riesgo de SHO al mostrar un perfil hormonal más fisiológico comparado con otros fármacos (Tay, Clement; 2002).

4.1.4 Soporte de la fase lútea

Durante la reproducción asistida, los fármacos utilizados para la estimulación de los ovarios provocan un defecto en la fase lútea, ya que el cuerpo lúteo es incapaz de producir suficiente progesterona. La progesterona prepara al endometrio para el embarazo, y dado que un nivel bajo de progesterona puede reducir las posibilidades de implantación, es necesario apoyar la fase lútea.

Por otro lado, para posibilitar el embarazo, se necesita una delicada comunicación entre el blastocisto y el endometrio durante un tiempo específico del ciclo. Este período, denominado "*ventana de implantación*", se produce durante la fase lútea y está controlado por estrógenos y progesterona.

Por estas razones, en los tratamientos de RA se requiere la administración de hormonas, generalmente progesterona, y ocasionalmente también estrógenos, hCG o agonistas de la GnRH GnRH-a durante la fase lútea, para apoyar la implantación y el desarrollo temprano del embrión (van der Linden, Michelle; 2015).

Para facilitar este soporte y preparar adecuadamente el endometrio, la medicina reproductiva suele utilizar progesterona oral, vaginal o intramuscular, hCG (dado que estimula la producción de progesterona) o agonistas de la GnRH (que favorecen la fase lútea).

Además de los fármacos previamente citados, hay que mencionar que en ocasiones los tratamientos reproductivos precisan **anticonceptivos orales** previamente, como en el caso de mujeres con ciclos irregulares. En estos casos, se realiza una ecografía tras el sangrado menstrual para confirmar el estado del útero y los ovarios. Se pauta anticonceptivo desde el primer, segundo, e incluso tercer día de sangrado. Normalmente se utiliza unos 12-14 días, pero hay casos en los que es preciso prolongarlo más tiempo, incluso varias semanas. El objetivo del fármaco es bloquear la función natural del ovario, que se confirma mediante ecografía y/o analítica hormonal, y tenerlo “en reposo” para empezar en cualquier momento el tratamiento.

Pasados los días necesarios, se retira el anticonceptivo y, tras un período de aproximadamente 5 días, se iniciará la estimulación ovárica controlada con gonadotropinas vía subcutánea. Para ello se puede realizar ecografía de control, aunque no es absolutamente necesario (Pérez-Peña, Efraín; 2010).

4.2 Protocolos de estimulación ovárica en Reproducción Asistida

Como hemos mencionado en el punto anterior, casi todas las mujeres en tratamiento con RA reciben algún tipo de EOC. Los protocolos de estimulación ovárica favorecen el desarrollo folicular múltiple y ofrecen control sobre el crecimiento folicular y su maduración, mejorando significativamente los resultados del tratamiento.

4.2.1 Protocolos con Agonistas de la GnRH:

Estos fármacos se administran de forma continua, provocando una supresión hipofisaria que genera una caída en la secreción de la FSH y LH, evitando los picos precoces de la LH en los ciclos de estimulación ovárica.

Protocolo largo de agonistas: El protocolo de frenación hipofisaria con agonistas de la GnRH más habitual es el llamado “protocolo largo”, en el que el agonista se inicia a dosis fijas diarias en la

fase lútea del ciclo anterior (entorno al día 21 del ciclo), y se mantiene hasta la administración de hCG en medio del ciclo siguiente. La estimulación ovárica se inicia tras la regla de la paciente, después de comprobar ecográficamente, o mediante el estradiol en sangre, la quiescencia ovárica.

Protocolo corto de agonistas: el análogo se inicia al principio del ciclo de estimulación con gonadotropinas, lo que permite conseguir un doble objetivo: aprovechar el efecto inicial de los análogos de liberación endógena de gonadotropinas que contribuirá al reclutamiento folicular (efecto flare up), y bloquear posteriormente el pico endógeno de LH.

4.2.2 Protocolos con Antagonistas de la GnRH:

Producen una supresión hipofisaria profunda e inmediata, evitando el pico prematuro de LH.

Protocolo fijo de antagonistas: se comienza con el antagonista el 5º-6º día de estimulación.

Protocolo flexible de antagonistas: la administración del antagonista se inicia cuando los folículos alcanzan 14mm de diámetro, el estradiol ha superado los 300-600pg/dl, o el endometrio tiene aspecto trilaminar.

Si comparamos las ventajas y los inconvenientes entre el uso de agonistas y antagonistas, el tratamiento con antagonistas destaca por una duración menor, existe una menor exposición a gonadotropinas, el riesgo de SHO es menor y las tasas de recién nacidos similares. Por otro lado, los protocolos con agonistas permiten una mayor flexibilidad de programación.

4.3 Protocolos de Maduración *in vitro*

Como se ha descrito previamente, la maduración *in vitro* (MIV) se distingue, en su forma original, por la recuperación de ovocitos inmaduros de los folículos antrales sin el uso de gonadotropinas artificiales. Tras la punción folicular, se utilizan medios de cultivo en laboratorio para estimular su desarrollo y crecimiento hasta metafase II (MII), que es el estado en el que los ovocitos alcanzan la maduración.

Según los datos del último informe estadístico publicado de la SEF, la tasa de embarazo por

transferencia con este tipo de protocolos de MIV sin estimulación, se sitúa en torno al 30%, que supone una tasa baja respecto a los protocolos con estimulación ovárica (35%) (SEF, 2021). Con la finalidad de mejorar la tasa de embarazo, así como el número de ovocitos y su calidad, algunos protocolos de MIV incluyen una mínima estimulación con gonadotropinas artificiales (FHS, hCG o una combinación de ambas) de forma previa a la punción folicular, denominada *priming* o preparación (Chian, Ri-Cheng et al.; 2000).

Los principales protocolos de MIV pueden agruparse en cuatro tipos: MIV estándar, MIV bifásica, MIV con hCG y MIV de rescate (De Vos, Michel et al.; 2021). En la figura 8 podemos observar su representación gráfica.

MIV estándar: los ovocitos inmaduros son madurados *in vitro* en un único paso. Las pacientes pueden recibir o no una estimulación previa de FSH ya que en cualquier caso todos los ovocitos se encuentran en estado inmaduro en la punción ovárica.

MIV bifásica: El protocolo de MIV bifásica introduce una pequeña variación a la MIV estándar, añadiendo un paso adicional de cultivo previo de los ovocitos antes de la MIV. Tras la recuperación ovocitaria se detiene deliberadamente la meiosis de los ovocitos inmaduros durante unas 24 horas, antes de trasladar los ovocitos a un medio que promueva la meiosis y facilite su maduración. Las pacientes pueden recibir una estimulación previa con FSH.

MIV con hCG: Las pacientes previamente estimuladas con FSH, reciben una inyección de hCG antes de la punción ovárica. De este modo, no todos los ovocitos que se recogen son inmaduros. Una proporción de ovocitos se recogen en el estadio MII (entre el 10% y el 20%). Por ello, las diferentes etapas de la meiosis requieren un tratamiento diferente en el laboratorio: Los ovocitos en estadio MII requieren ser fecundados el mismo día de su recuperación, mientras que los ovocitos maduros en metafase I (MI) e inmaduros requieren cultivo de MIV. Como este procedimiento incluye un inductor de la ovulación, no se le considera íntegramente MIV, y también se le denomina FIV truncada.

MIV de rescate: este protocolo se aplica a los ovocitos inmaduros recogidos en ciclos de FIV convencionales que generalmente suelen desecharse en la mayoría de centros de fertilidad por considerar que no pueden ser utilizados (Jie, Huiying et al.; 2021).

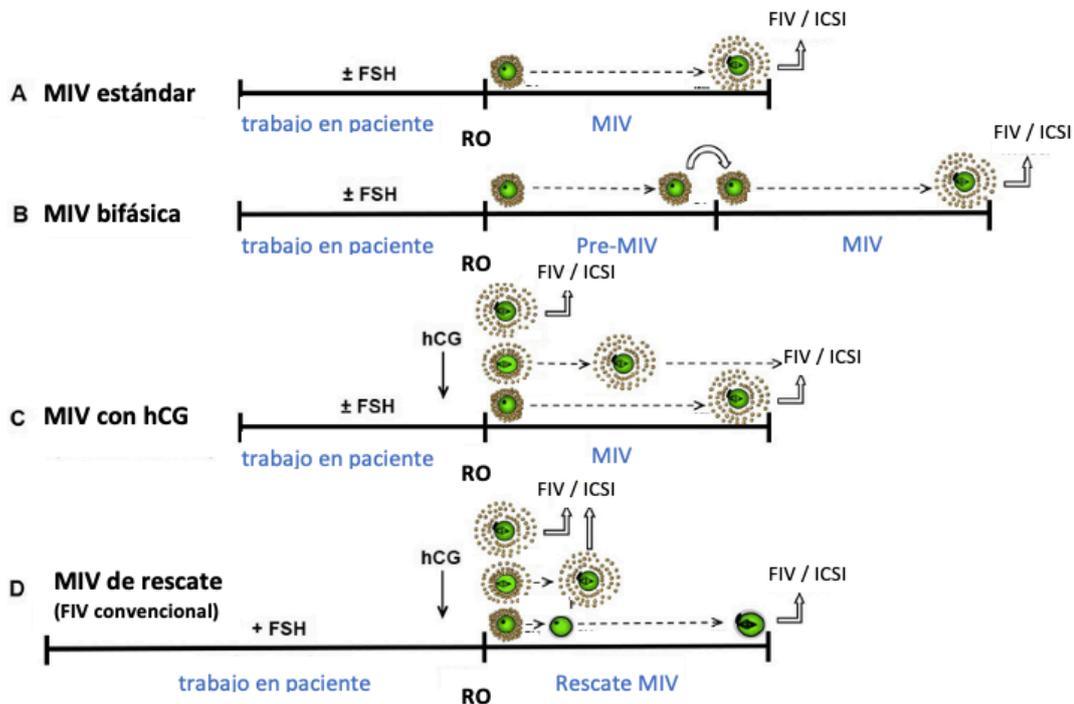


Figura 8. Principales protocolos de MIV. Adaptado de De Vos (2021)

A pesar de su largo recorrido histórico, el uso de la MIV en los centros de medicina reproductiva es muy poco habitual debido, en gran parte, a su baja eficacia comparada con la FIV. Este hecho puede explicarse por dos razones principales. En primer lugar, las tasas de recuperación y maduración de ovocitos tras la MIV no son tan buenas como las de la EOC. En segundo lugar, la competencia de los ovocitos desarrollados en los medios de cultivo actuales, es generalmente inferior a la de los ovocitos madurados en el entorno folicular (Walls et al.; 2015).

Sin embargo, en la actualidad, la MIV está atrayendo cada vez más la atención de los especialistas en fertilidad por su seguridad, comodidad y rentabilidad. En los últimos años, se han realizado algunos avances importantes, como el desarrollo de la MIV bifásica, que han mejorado la eficacia y la aplicación de la MIV (Gong, Xueqi et al.; 2021).

4.4 Riesgos y complicaciones de los tratamientos hormonales

A pesar del aumento constante del tratamiento médico de la infertilidad con TRA, la evidencia sobre su seguridad, tanto materna como fetal, sigue siendo tenue. En comparación con otros tratamientos de TRA, el tratamiento de FIV predispone a mayores riesgos y complicaciones

maternas, ya que durante la FIV se produce una alteración del desarrollo fisiológico normal del embarazo. El uso de agentes estimulantes puede afectar negativamente con la aparición de quistes ováricos, un agrandamiento de los ovarios o SHO (ASRM, 2018).

Pero además del riesgo que pueden suponer los agentes de la EOC, los factores relacionados con los procedimientos de los tratamientos de fertilidad pueden conferir riesgos para la salud en la descendencia de las TRA. Por ejemplo, la inducción artificial de la ovulación puede producir cambios en el entorno del folículo y en la estructura de los ovocitos. La exposición de los gametos y embriones a entornos *in vitro*, o procedimientos como la congelación de embriones, pueden modificar la función natural del embrión (Ertzeid, Gudvor y Storeng, Ritsa; 2001. Terada, Yukihiro et al.; 2000).

4.4.1 Riesgo materno.

Algunas de las complicaciones maternas y obstétricas del embarazo concebido mediante FIV, son el aborto espontáneo, la hemorragia vaginal, la hospitalización frecuente, la diabetes mellitus gestacional (DMG), la hipertensión gestacional y el parto prematuro (Kathpalia, Sukesh et al.; 2016; Zhu, Linling et al.; 2016). Sin embargo, existe cierta controversia en la literatura sobre el riesgo real de resultados obstétricos y maternos adversos con la FIV (Cousa, Ayla et al.; 2020).

En las mujeres que realizan ciclos de tratamiento de RA, el embarazo ectópico es dos veces más frecuente, y la pérdida del embarazo pasado el primer trimestre es más habitual en los embarazos concebidos mediante FIV (Källén, Bengt et al.; 2005). Entre el 24% y el 30% de los embarazos logrados por FIV resultan en aborto espontáneo (Ezra, Yosef y Schenker, Joseph, 1995), cifra superior a los embarazos por concepción natural, que se sitúa en torno al 20%. Tan, Seang Ling et al., (2002) detectaron una aneuploidía (alteración cromosómica en el embrión, que consiste en un desequilibrio en el número de cromosomas) de los cromosomas X, 22, 21, 13 y 4 en casi la mitad de los embriones concebidos por FIV que habían sido abortados espontáneamente. Una de las razones de estas tasas más elevadas puede estar relacionada con que las mujeres que realizan FIV son categorizadas como de "alto riesgo", ya que suelen presentar una edad avanzada, un elevado índice de masa corporal (IMC > 30 kg/m²) o una afección médica preexistente como SOP (Ramsay, Margartet y Parameshwaran, Shobhana; 2017). Sin embargo, al comparar embarazos de mujeres con obesidad y/o SOP (bien concebidos naturalmente o bien concebidos por FIV) la prevalencia de

abortos espontáneos sigue siendo mayor en los embarazos concebidos mediante FIV (Tian, Li et al.; 2007).

Los embarazos múltiples representan el 25% de los embarazos concebidos mediante FIV (Wright, Victoria et al.; 2005). Sin embargo, aunque los embarazos gemelares y de trillizos tienen una mayor tasa de complicaciones en el embarazo en comparación con los embarazos únicos (como preeclampsia, DMG, tromboembolismo y parto prematuro), las tasas de complicaciones son similares entre los embarazos concebidos por FIV y los concebidos espontáneamente (Kozinszky, Zoltán et al.; 2003. Long, Ling et al.; 2017).

La cesárea también es más frecuente en los embarazados concebidos por FIV, pero es posible que el motivo no sea una necesidad médica, sino que las mujeres que han logrado el embarazo mediante FIV, elijan la cesárea para evitar las complicaciones de un parto natural, por el mayor valor que puedan dar al embarazo después de muchos años de infertilidad (Ensing, Sabine et al.; 2015). En un gran estudio retrospectivo realizado por Kozinszky et al., los datos no mostraron un aumento de las tasas de complicaciones obstétricas con el embarazo concebido con FIV (Kozinszky, Zoltán et al.; 2003).

En comparación con los embarazos concebidos espontáneamente, las mujeres con embarazos de FIV tienen más probabilidades de desarrollar DMG. Esta asociación se mantiene incluso después de ajustar la edad materna y gestacional (Ombelet, Willen et al.; 2016). Sin embargo, es posible que el mayor riesgo de DMG en los embarazos concebidos mediante FIV se deba a la asociación con la obesidad prenatal, por el efecto de la EOC de la FIV en la acumulación de grasa corporal, o el SOP materno (condiciones que no siempre se especifican) (Dayan, Natalie et al.; 2018).

La FIV también puede asociarse con un mayor riesgo de cáncer de mama y de ovario, aunque esta asociación sigue estando mal descrita y son necesarios más estudios para aclararla (Kessous, Roy et al.; 2016).

4.4.2 Riesgo fetal

Aunque el riesgo de malformaciones congénitas se asocia con la FIV, especialmente en el caso de los embarazos múltiples, los efectos de la FIV sobre los resultados fetales resultan contradictorios.

Algunos estudios sugieren que la FIV predispone a un retraso del crecimiento intrauterino del embrión, a anomalías fetales, a defectos de nacimiento y a mortalidad perinatal (Shevell, Tracy et al.; 2005. Schieve, Laura et al.; 2007). Otros estudios, sin embargo, no muestran diferencias en los resultados fetales entre los embarazos espontáneos y los concebidos mediante FIV (Ochsenkühn, Robert et al.; 2003. Levi Setti, Paolo et al.; 2016).

Varias publicaciones informaron de un mayor riesgo de **defectos congénitos** en los niños y niñas nacidas con TRA en comparación con aquellos y aquellas concebidas espontáneamente (Bonduelle, Maryse et al.; 2005). Hansen, Michele et al. (2002) sugirieron que los niños y niñas concebidas mediante TRA tenían más probabilidades de presentar múltiples defectos congénitos importantes. Stromberg, Bo et al. (2002) compararon las tasas de problemas neurológicos en niños o niñas nacidas mediante TRA con niños y niñas nacidas mediante concepción natural y encontraron una asociación entre la parálisis cerebral y el uso de TRA.

Algunos estudios demostraron que las TRA pueden provocar un deterioro del **metabolismo de la glucosa y resistencia a la insulina** en la descendencia (Ceelen, Manon et al.; 2008. Tamashiro, Kellie et al.; 2002. Scott, Kare et al.; 2010). Ceelen, Manon et al. (2008) informaron que los y las adolescentes concebidas mediante FIV presentaban niveles elevados de glucosa en ayunas en comparación con los controles, independientemente de los factores asociados al estilo de vida o de las características de sus progenitores. En la misma línea, Chen, Miaoxin et al. (2011), encontraron una mayor predisposición, en niños y niñas concebidas mediante FIV, a desarrollar en la edad adulta alteraciones como la obesidad, la resistencia a la insulina, diabetes mellitus de tipo 2 e incluso enfermedades cardiovasculares.

En modelos animales con ratones, la FIV se asocia con la intolerancia a la glucosa (Simbulan, Rhodel et al.; 2016). En comparación con los ratones adultos concebidos de forma natural, los ratones concebidos por TRA tenían una respuesta hiperinsulinémica a la prueba de tolerancia a la glucosa intraperitoneal, a pesar de tener un peso corporal similar (Scott, Karen et al.; 2010). Estos resultados indican que los ratones adultos nacidos por TRA, incluida la FIV, eran resistentes a la insulina, independientemente de la obesidad. Sin embargo, los datos de muestras humanas sobre los efectos de la FIV en la homeostasis de la insulina y la glucosa durante las fases tempranas del embarazo aún son limitados.

Varios estudios sugieren que las TRA pueden aumentar el riesgo de **enfermedades cardiovasculares**. En modelos animales, Watkins, Adam et al. (2007) descubrieron un aumento de la presión arterial sistólica a las 21 semanas de embarazo en crías de ratones derivadas de FIV, en comparación con controles concebidos de forma natural y en condiciones de igual tamaño de camada. Wang, Li-Ya et al. (2013) informaron que los tratamientos de TRA afectaban a la composición de los ácidos grasos en el tejido adiposo y al hígado de los ratones macho.

En humanos, los niveles de presión arterial sistólica y diastólica eran más elevados en los niños y las niñas concebidas por FIV que en los niños y las niñas del grupo control concebidos naturalmente por padres y/o madres subfértiles, independientemente de los factores de la vida temprana y de las características de los padres y madres (Ceeling, Manon et al.; 2008). La obesidad, por otro lado, se asocia con la resistencia a la insulina, las enfermedades cardiovasculares y la diabetes de tipo 2. En este sentido, Ceelen, Manon et al. (2007) informaron de un aumento de la grasa corporal (evaluada por el grosor de los pliegues cutáneos) en los niños y las niñas concebidas por FIV, respecto a los niños y niñas concebidas de forma natural del grupo control.

Los estudios sobre los efectos de los anticonceptivos orales en el perfil lipídico informan de datos contradictorios con respecto a los cambios en el nivel de las lipoproteínas de baja densidad, pero ofrecen datos consistentes con respecto al aumento de los niveles de triglicéridos (Diamanti-Kandarakis, Evanthia et al.; 2003. Kowalska, Katarzyna et al.; 2018). Un nivel elevado de estrógenos desencadena la síntesis hepática de lípidos, con un aumento de los niveles séricos de triglicéridos y colesterol total (Sahu, Suchanda et al.; 2009. Oubeid, Wasan et al.; 2017). Por lo tanto, se asume que la hipertrigliceridemia está relacionada con la dosis de estrógenos (McLachlan, Kylie et al.; 2006). Sin embargo, la literatura es deficiente en cuanto a los datos reportados sobre el efecto de las terapias hormonales de la FIV en el perfil lipídico, y si éste aumenta el riesgo cardiovascular del embarazo.

Las TRA también pueden alterar la **función tiroidea**, puesto que la GnRH afecta a los niveles de las hormonas tiroideas (probablemente a través de la estimulación indirecta de la liberación de gonadotropina y el aumento de la producción de estrógeno) (Gizzo, Salvatore et al.; 2016). En modelos animales Rerat, Michel et al. (2005) informaron de menores concentraciones en suero de T3, T4 y potasio al nacer, en los terneros procedentes de embriones fecundados *in vitro* en comparación con los procedentes de inseminación intrauterina, aunque no se observaron

diferencias cuatro meses después. En humanos, Sakka, Sophia et al. (2009) estudiaron los niveles de la hormona estimulante de la tiroides (TSH) en niños y niñas de entre 4 y 14 años observando niveles significativamente más elevados en los niños y las niñas fecundadas *in vitro* respecto a las concebidas de forma natural. Sin embargo, apenas se disponen de datos sobre el estado de la tiroides en los embarazos de FIV. Dada la posibilidad de que se produzcan efectos acumulativos de la disfunción tiroidea relacionada con los estrógenos durante los embarazos concebidos mediante FIV, esta cuestión debería ser objeto de futuras investigaciones.

Algunos autores y autoras han estudiado la relación entre las TRA y la **inestabilidad genómica** (Zhu, Linling et al.; 2016. Ensing, Sabine et al.; 2015), aunque no está claro si la inestabilidad está relacionada con la EOC y/o las condiciones de cultivo *in vitro* o es un reflejo del problema de infertilidad de base (Ensing, Sabine et al.; 2015). En este sentido, Zhu, Linling et al (2016), diseñaron un estudio prospectivo para encontrar una asociación entre las TRA y la frecuencia de la mutación dinámica de repetición de trinucleótidos. Sus resultados indicaron un ligero aumento de la inestabilidad de las mutaciones dinámicas en los hijos y las hijas concebidas mediante TRA en comparación con la descendencia concebida de forma natural, incluso cuando sus progenitores tenían una espermatogénesis y unos antecedentes genéticos normales.

A pesar de las numerosas evidencias que indican un mayor riesgo de complicaciones a corto y largo plazo tras las TRA, no hay consenso sobre sus causas. No está claro si la TRA es la culpable de las complicaciones o si los resultados adversos son atribuibles a factores relacionados con la pareja infértil que se somete al tratamiento de TRA.

4.5 Efecto psicopatológico de los tratamientos hormonales de fertilidad

Las personas con problemas de fertilidad sufren una carga psicológica importante y experimentan esta situación clínica de forma muy estresante (Rooney, Kristin y Domar, Alice; 2018). La relación entre las tecnologías de RA y el malestar emocional es compleja, y exige un examen cuidadoso de la dirección de los efectos entre ambas variables (Bloch, Miki et al.; 2011. Stanhiser, Jaime y Steiner, Anne; 2018).

Por otro lado, es difícil establecer si el impacto bio-psico-social de la infertilidad es atribuible a las TRA o depende de otros factores. Las consecuencias para la salud mental pueden explicarse

parcialmente por factores psicológicos, por la historia previa de infertilidad (número de tratamientos previos, duración de la infertilidad, abortos previos, etc), por la etiología de la infertilidad, o por factores biológicos derivados de la naturaleza bioquímica de los compuestos del tratamiento (Stanhiser, Jaime y Steiner, Anne; 2018). Sin embargo, la asociación entre los fármacos utilizados en los tratamientos de infertilidad y los trastornos emocionales ha sido poco abordada. La gran mayoría de los estudios sobre los efectos de los tratamientos hormonales de las TRA han investigado los resultados del tratamiento y sus complicaciones (tasas de embarazo, SHO, tasas de cancelación de ciclo, embarazos múltiples, etc.), sin embargo, los síntomas psicopatológicos y emocionales o el impacto de los fármacos hormonales en la calidad de vida de las personas infértiles, han sido ampliamente ignorados.

Con el fin de contribuir al conocimiento sobre el efecto de los tratamientos hormonales de fertilidad en el estado emocional de las personas infértiles, hemos revisado la literatura que compara diversos protocolos farmacológicos utilizados en RA.

4.5.1 Estudios que comparan agonistas de la GnRH VS antagonistas de la GnRH

En un ensayo aleatorio de Stenbaek, Dea et al. (2018), con un total de 83 mujeres en tratamiento por infertilidad, se evaluaron síntomas del estado de ánimo y rasgos de neuroticismo. Las pacientes fueron asignadas al azar a un protocolo de antagonistas de la GnRH (que incluía inyecciones diarias con tratamiento de r-FSH), y a un protocolo de agonistas de la GnRH (que se administraban por vía intranasal). El neuroticismo se asoció con puntuaciones más altas en el malestar psicológico, independientemente del protocolo recibido, pero las mujeres del protocolo de agonistas de la GnRH mostraron más síntomas depresivos que las mujeres que recibieron el protocolo de antagonistas de la GnRH, aunque los tamaños del efecto eran muy pequeños (Gonzalez-Rodriguez, Alexandre et al.; 2020).

Mamata, Deenadayal et al. (2015) llevaron a cabo un ensayo entre 12 centros FIV en la India y dividieron a las participantes en dos grupos según el tipo de tratamiento que recibieron: antagonistas de la GnRH y agonistas de la GnRH. Los síntomas psicopatológicos fueron evaluados con el cuestionario de síntomas de Hopkins (HSCL; Hopkins Symptom Checklist) y los síntomas de malestar emocional se evaluaron mediante la Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión (HADS; Hospital Anxiety and Depression Scale). Aunque no se encontraron diferencias estadísticamente

significativas en los síntomas depresivos o de ansiedad entre ambos grupos del protocolo, el porcentaje de mujeres que informaron de síntomas depresivos fue mayor en el grupo de agonistas de la GnRH que en el de antagonistas de la GnRH.

En el estudio de De Klerk, Cora et al. (2007) se investigó el efecto psicopatológico del tratamiento de FIV en mujeres sometidas a una estimulación ovárica suave (incluyendo antagonista de la GnRH y transferencia de un solo embrión) en comparación con una estimulación convencional (protocolo con agonista de la GnRH y transferencia de dos embriones). Tras el tratamiento de FIV, analizaron a las mujeres que no obtuvieron embarazo, observando que las mujeres del grupo de estimulación convencional con agonistas eran más propensas a presentar síntomas depresivos una semana después de finalizar el tratamiento. Además, en todas las mujeres que se habían sometido a ciclos previos, la prevalencia de un posible trastorno depresivo (definido como una puntuación HADS > 7) fue del 38,8% para las mujeres del grupo de estimulación convencional, frente al 19,4% de las mujeres del grupo de FIV suave con agonistas ($p = 0,04$). Los y las autoras asociaron estos resultados a la supresión ovárica prolongada de los agonistas de la GnRH en las mujeres que recibieron la estimulación de FIV convencional, lo que sugiere que estos tratamientos pueden provocar más síntomas de depresión.

Otro estudio que evaluó síntomas de ansiedad y depresión, es el desarrollado por Heijnen, Esther et al. (2007): un ensayo aleatorizado en 404 mujeres con indicación de FIV o ICSI en los Países Bajos, en el que 205 recibieron una estimulación ovárica leve (con transferencia de 1 embrión y administración de antagonistas de la GnRH) y 199 recibieron una estimulación ovárica convencional (con transferencia de dos embriones y con la administración de agonistas de la GnRH). Los síntomas de ansiedad y depresión fueron evaluados mediante el HADS y no encontraron diferencias estadísticamente significativas en los síntomas psicopatológicos entre ambos grupos.

La calidad de vida, el bienestar psicosocial y el bienestar físico durante el tratamiento de RA fue valorado por Toftagger, Mette et al (2018) comparando la calidad de vida, el bienestar psicosocial y el bienestar físico durante el tratamiento en 1.023 mujeres asignadas a un protocolo corto de antagonistas de la GnRH o largo de agonistas de la GnRH. La evaluación se realizó en 4 momentos diferentes del tratamiento de RA. Las mujeres del grupo de antagonistas de la GnRH experimentaron una menor interrupción del tratamiento en su vida cotidiana, se sintieron menos

inestables emocionalmente, presentaron menos crisis de llanto y calificaron mejor la calidad de su sueño. Además, las mujeres que recibían tratamiento largo con agonistas de la GnRH se sentían peor físicamente. Sin embargo, la calidad de vida global durante el tratamiento fue similar en ambos grupos, aunque ligeramente inferior a la población normal.

4.6 Estudios que comparan dos tipos diferentes de agonistas

Con la hipótesis principal de que los agonistas de la GnRH pueden ser responsables de la inducción de síntomas depresivos en las mujeres sometidas a FIV, Bloch, Miki y colaboradores (2011) llevaron a cabo un ensayo aleatorio de corte prospectivo con dos grupos principales de tratamiento con agonistas: un protocolo corto y un protocolo largo. El protocolo largo consistió en la administración subcutánea del agonista de la GnRH triptorelina durante 14 días antes del ciclo más la administraron 225 UI de FSH recombinante (r- FSH) tras el ciclo. El protocolo corto se definió por la administración del agonista de la GnRH desde el primer día del ciclo, seguido de 225 UI de FSH recombinante. Plantearon la hipótesis de que un protocolo largo puede inducir un hipogonadismo prolongado en comparación con un protocolo corto, hecho que puede aumentar los niveles de angustia psicológica y puede estar asociado con mayores síntomas depresivos. En ambos protocolos observaron una elevación significativa de los síntomas del estado de ánimo hacia la segunda mitad del ciclo de tratamiento. Concretamente, observaron un efecto de fase significativo para los síntomas de depresión y ansiedad, que reflejaba un aumento de los síntomas entre la fase hipogonádica y el pico de estimulación con gonadotropina, respecto a otras fases de tratamiento; sin embargo la fase hipogonádica inducida por el agonista de la GnRH, independientemente del protocolo utilizado, no se asoció con un aumento significativo de ninguno de los parámetros del estado de ánimo estudiados, lo que sugiere que, ni los protocolos largos ni los cortos con agonistas se correlacionaron con un aumento de la depresión. No obstante, los tamaños del efecto para el cambio en los síntomas depresivos sugieren que ambos protocolos se asocian a un empeoramiento leve del estado de ánimo (González-Rodríguez, Alexandre et al.; 2020).

Uno de los estudios más relevantes fue el ensayo aleatorio realizado por Tapanainen, Juha et al. (1993). En este estudio, las pacientes en tratamiento de FIV recibieron dos tipos de agonistas de la GnRH. Las mujeres participantes fueron asignadas al azar a tratamiento con goserelina subcutánea de acción prolongada o con acetato de buserelina administrado por vía intranasal. Ambos estimulan la producción de testosterona y estrógenos de forma no pulsátil, lo que provoca la

regulación a la baja de ambos sistemas hormonales sexuales. Tras 11 días de administración de goserelina o buserelina, se inició la administración de 150 UI de HMG/día. Las pacientes que recibían buserelina informaban de más síntomas depresivos, cansancio y dolor de cabeza una semana después de comenzar el agonista de la GnRH, en comparación con las tratadas con goserelina.

4.6.1 Estudios que comparan análogos de la GnRH con el ciclo natural modificado

En un ensayo no aleatorio en el que se comparó a mujeres en tratamiento de FIV con estimulación de antagonistas con mujeres en tratamiento de FIV sin estimulación con gonadotropinas (Haemmerli-Keller, Katja et al.; 2018), se encontraron mayores tasas de depresión en las mujeres que recibieron estimulación con agonistas, respecto a las mujeres a las que no se les administró la estimulación con gonadotropinas. En el grupo FIV de estimulación con antagonistas, la hMG se inició entre los días 3 y 5 del ciclo menstrual, y los antagonistas de la GnRH se administraron, por primera vez, por vía subcutánea entre los días 6 y 7 del ciclo menstrual y se continuó administrando hcG hasta la inducción de la ovulación. Las mujeres del grupo sin estimulación con gonadotropinas no recibieron ninguna estimulación o recibieron dosis muy bajas de CC desde el día 6 o 7 del ciclo menstrual hasta el día de la inducción de la ovulación con hCG.

Greco, Ermanno et al. (2016) incluyeron a 236 mujeres en tratamiento de infertilidad en un ensayo aleatorio controlado de corte prospectivo. Se aplicaron dos métodos de preparación endometrial para la transferencia de blastocistos: ciclo natural modificado y ciclo artificial con agonistas, teniendo 118 mujeres por grupo. El protocolo hormonal del ciclo natural modificado no incluía la estimulación con gonadotropinas, pero sí la administración de hCG para inducir la maduración de los ovocitos. El protocolo hormonal del ciclo artificial consistió en la administración de un agonista de la GnRH (acetato de buserelina) combinado con valerato de estradiol. Los autores no encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos para la ansiedad y los síntomas depresivos en ninguno de los 4 momentos de evaluación (inicio del tratamiento, tras la administración de progesterona, tras la transferencia de blastocitos, tras la prueba de embarazo). Sus resultados sugieren que el uso de agonistas de la GnRH muestra efectos psicológicos similares en comparación con la transferencia de blastocitos en un ciclo natural modificado. Sin embargo, al calcular los tamaños del efecto para los cambios longitudinales en los síntomas depresivos (González-Rodríguez, Alexandre et al.; 2020), ambos brazos de tratamiento se asociaron con un

empeoramiento de los síntomas depresivos, y se observó un mayor efecto negativo en el protocolo que utilizaba agonistas de la GnRH ($g = -1,22$) en comparación con el protocolo de ciclo natural ($g = -0,53$), que no incluía la estimulación con gonadotropinas.

4.6.2 Estudios sobre el efecto de los tratamientos hormonales en la población psiquiátrica

La mayoría de los ensayos publicados que acabamos de mencionar, evaluaron el efecto de los antagonistas de la GnRH o de los agonistas de la GnRH sobre la aparición de síntomas emocionales, o trastornos depresivos que se presentaban por primera vez en las mujeres. Pero apenas hemos encontrado estudios que investiguen el efecto de los tratamientos hormonales en la población con historia previa de trastornos depresivos, de ansiedad, psicóticos o de otra índole psiquiátrica.

Sejbaek, Camilla et al. (2013) llevaron a cabo un estudio de cohortes que incluía a mujeres sometidas a FIV, ICSI y otros tratamientos de transferencia de embriones. Las mujeres con un diagnóstico previo de depresión tenían tasas más bajas de nacimientos vivos. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las tasas de depresión, pero recomendaron que las mujeres con depresión previa pudieran requerir atención psiquiátrica específica antes de iniciar un nuevo tratamiento. En la misma línea, otros autores destacan que los antecedentes de depresión grave, serían un predictor significativo de depresión mayor durante el tratamiento de fertilidad (Holley, Sarah et al.; 2015), recomendando intervenciones psicológicas específicas para mujeres con éstos antecedentes al iniciar el tratamiento de la infertilidad.

Un reciente trabajo observacional prospectivo incluyó a mujeres con antecedentes de trastorno depresivo mayor o trastorno bipolar que recibían tratamientos de infertilidad (Freeman, Marlene et al.; 2018), encontrando un alto riesgo de recaída depresiva, incluso en aquellas mujeres que mantenían el tratamiento psicofarmacológico. Estos resultados sugieren que el mantenimiento de la medicación no es suficiente para evitar las recaídas afectivas durante los tratamientos de fertilidad.

En relación con las pacientes con trastornos psicóticos, hasta donde sabemos, ningún ensayo clínico ha evaluado los efectos psicopatológicos de los tratamientos hormonales para la infertilidad en mujeres diagnosticadas de trastorno bipolar, esquizofrenia u otros trastornos psicóticos. Un informe de caso relacionó el uso de acetato de leuprolida para el tratamiento de la FIV con una

exacerbación psicótica en una mujer de 37 años que padecía una psicosis esquizoafectiva previa (Abu-Tair, Fatima et al.; 2007). En esta línea, una serie de casos de Purvin, Valerie (1995) mostró diferentes alteraciones visuales o alucinaciones (algunas de ellas persistentes) secundarias al tratamiento con CC en tres mujeres en tratamiento de fertilidad con éste. En una revisión de Seeman, Mary et al.; (2015), se describen cinco casos de trastorno psicótico autolimitado inducido por clomifeno. En todos los casos se informó que los síntomas psicóticos comenzaban durante el tratamiento, tenían un componente paranoide y cesaban cuando se retiraba el fármaco. Un estudio danés (Ebdrup, Ninna; 2014) comparó las tasas de éxito de los tratamientos de fertilidad en mujeres con y sin trastornos psicóticos antes del tratamiento, como parte de una cohorte de 42.915 mujeres danesas sometidas a tratamientos de fertilidad. Las mujeres con diagnóstico previo de trastorno psicótico tuvieron menores tasas de éxito en comparación con las mujeres no psicóticas. Los autores no evaluaron los síntomas depresivos como resultados principales.

Por otro lado, se ha descubierto que las hormonas sexuales regulan el estado de ánimo y pueden desempeñar un papel importante en la fisiopatología de los trastornos afectivos, así como de la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos (Soria, Virginia et al.; 2018). Rubinow, David y Schmidt, Peter (2019) propusieron varios modelos para explicar cómo el sexo puede influir en la función cerebral mediante efectos hormonales y cómo la regulación del afecto puede depender del sexo. Estas investigaciones también se han realizado en pacientes con trastornos psicóticos. Goldstein, Jill et al. (2015) informaron de que la interacción entre las hormonas esteroides y la actividad neuronal puede ser dependiente del sexo en la psicosis, en particular para las funciones cerebrales que implican a la corteza prefrontal.

A pesar de estos aportes, el número de estudios que investigan el impacto de los tratamientos hormonales de fertilidad en la psicopatología, es muy limitado, y sería interesante disponer de estudios futuros que incluyan a población psiquiátrica en tratamientos de fertilidad.

En resumen, observamos que los protocolos hormonales que utilizan antagonistas de la GnRH muestran un mejor perfil del estado de ánimo que los protocolos que utilizan agonistas de la GnRH. A su vez, los protocolos de ciclo natural modificado sin estimulación de la gonadotropina (pero que sí utilizan hCG para la inducción a la ovulación) parecen impactar menos en la situación emocional en comparación con los que utilizan antagonistas de la GnRH o agonistas de la GnRH. A la vista de estos datos, cuanto menor es la estimulación hormonal menor es también el impacto del

tratamiento hormonal en el estado de ánimo de las mujeres en tratamiento de fertilidad. En la MIV de ovocitos, las pacientes no reciben una estimulación previa de FSH, o la reciben a dosis mínimas, y la inducción a la ovulación se produce de forma exógena por lo que la MIV puede representar una alternativa más amable respecto a la experiencia emocional y física de las mujeres en tratamientos de RA, aunque, hasta el momento, no existen estudios al respecto.

5

**IMPACTO DE LA INFERTILIDAD
Y SU TRATAMIENTO**

5 IMPACTO DE LA INFERTILIDAD Y SU TRATAMIENTO

La infertilidad se considera un acontecimiento estresante con características únicas que también debe abordarse en todos sus aspectos psicológicos, emocionales y sociales, tanto a nivel individual como a nivel de pareja.

La relación entre los factores psicosociales y la infertilidad comenzó a abordarse en las décadas de 1950 y 1960, a partir de supuestos e hipótesis psicogénicas que establecían un vínculo causal entre los conflictos psicológicos tempranos de las mujeres y la infertilidad. Hasta mediados de la década de 1980, el modelo psicogénico era claramente dominante en todos los estudios (Bell, Stephen; 1981), pero estas publicaciones fueron criticadas y posteriormente rechazadas con argumentos firmes.

En la actualidad, la ciencia avala el enfoque biopsicosocial para el cuidado de las personas que se someten a una técnica de reproducción asistida (TRA). A partir de los años 70, Engel, George (1977) propone este enfoque para explicar la experiencia de salud y enfermedad como un continuo donde interaccionan cuerpo, mente y ambiente, dejando atrás el modelo biomédico. Desde esa perspectiva, se observan los factores clínicos y psicológicos como potenciales mediadores de la calidad de vida (Chachamovick, Juliana et al.; 2010. Gameiro, Sofia et al.; 2015). De hecho, el estrés es considerado uno de los factores clave que media en el proceso salud-enfermedad (Amigo, Isaac; 2012). Además, las recomendaciones de la Sociedad Europea de Reproducción Humana y Embriología (ESHRE; *European Society of Human Reproduction and Embryology*) para el cuidado psicosocial de las personas con infertilidad, enfatizan la evaluación e intervención multidisciplinar de las necesidades comportamentales, relacionales, emocionales y cognitivas de esta población (Gameiro, Sofia et al.; 2015).

En este capítulo abordamos el impacto de la infertilidad y su tratamiento desde un punto de vista biopsicosocial, analizamos la relación de variables psicológicas como la ansiedad, la depresión y la calidad de vida con la infertilidad y presentamos algunas de las limitaciones metodológicas en su estudio e investigación. A continuación, describimos las respuestas que las personas que padecen infertilidad muestran en cada momento del proceso, diferenciando entre el momento anterior a iniciar el tratamiento de fertilidad, durante el tratamiento y tras finalizar el mismo. Para finalizar, abordamos los factores relacionados con el abandono de los tratamientos de fertilidad.

5.1 Impacto bio-psico-social de la infertilidad

Los avances científicos y tecnológicos en el área de la medicina reproductiva han consolidado con éxito tratamientos como las TRA, permitiendo a muchas mujeres y parejas infértiles tener hijos e hijas sanas. Sin embargo, tanto el tiempo en el que la pareja intenta concebir de forma natural, como los tratamientos de reproducción asistida (RA), suponen una sobrecarga crónica con desgaste físico, emocional, relacional y en muchas ocasiones económico, durante todo el proceso. Las reacciones a la infertilidad incluyen el shock, la tristeza, la depresión, la ira, la frustración y la pérdida de autoestima (Vander Borgh, Mélodie y Wyns, Christine; 2018).

Diversos estudios han descrito el impacto psicológico y en la calidad de vida de las TRA, mostrando una mayor incidencia de problemas psicológicos décadas después de comenzar los tratamientos (Gameiro, Sofia et al.; 2014. Vikstrom, Josefine et al.; 2015. Facchin, Federica et al.; 2019). De las TRA, la fecundación *in vitro* (FIV) es la técnica que genera una pérdida mayor de calidad de vida, al tratarse de un procedimiento médico más invasivo (Wdowiak, Artur; 2021).

Aunque ambos miembros de la pareja se ven afectados por la infertilidad, los estudios han demostrado que la infertilidad impone una angustia psicológica desproporcionadamente mayor a las mujeres que a sus parejas (Karaca, Aysel y Unsal, Gul; 2015). En una reciente revisión sistémica y metaanálisis, la prevalencia conjunta de la depresión en las mujeres infértiles osciló entre el 21% y el 52,2% (Kiani, Zahra et al.; 2021).

Comenzar un TRA supone enfrentarse a un largo camino, caracterizado por numerosas visitas a diferentes especialistas, pruebas y análisis, donde las personas ponen sus esperanzas en el tratamiento para conseguir ser madres o padres. Cuando una TRA no tiene éxito, se experimenta una sensación continua de pérdida, que contribuye a una menor calidad de vida y depresión (James, Shoba Sara y Singh, Ashvini Kumar; 2018). Las respuestas de duelo más comunes son la negociación, seguida de la aceptación y la depresión; respuestas que pueden reiniciarse al comenzar un nuevo tratamiento (Lee, Shu-Hsin et al., 2010). El duelo en infertilidad no es por la pérdida de algo que se tiene, sino por la pérdida de un potencial, lo que dificulta la conciencia de estar atravesando un proceso de duelo (Menning, Barbara; 1980). Cuando se produce la aceptación de la situación, las personas pueden sentirse

responsables, mostrando incluso arrepentimiento por el uso, en su pasado, de métodos anticonceptivos para retrasar la llegada del embarazo (Ávila, Alejandro y Moreno-Rosset, Carmen; 2008).

Además, algunos aspectos que rodean a las TRA suponen un riesgo para la salud mental. El fracaso reiterado de las TRA, la edad avanzada, los abortos de repetición, la presencia de psicopatología previa, la recepción de gametos donados y la maternidad en solitario por elección, son características clínicas que median la relación entre las TRA y la salud mental (Moreno, Agustín; 2012. Wdowiak, Artur; 2021). Puede explicarse por el hecho de que estas circunstancias conllevan una mayor carga psicológica ya que, representan una reducción en las posibilidades de conseguir el embarazo, dando lugar a un mayor estrés.

Otro de los aspectos importantes a tener en cuenta es el gasto, tanto económico como de tiempo, que conllevan las TRA. En un estudio de Elliott, Peter et al. (2016) sobre el coste de los tratamientos en la infertilidad masculina realizado en California, el 47% de los participantes mujeres había experimentado dificultades económicas debido a la inversión económica realizada en su tratamiento de infertilidad. Además, el 21% había dejado de realizar algún tratamiento, al no poder afrontar el gasto económico que suponía. Sumado al gasto económico, el tiempo empleado en los tratamientos de fertilidad también es elevado, estimado en una media unas 125h en un periodo de un año y medio (Wu, Alex et al.; 2013). Por tanto, la inversión de tiempo y dinero que conllevan las TRA podría dificultar el acceso a un cuidado psicológico de calidad (Heredia, Ana; 2020).

Además, la infertilidad es una condición médica compartida por ambos miembros de la pareja, por lo que el factor sexo ha de ser tenido en cuenta en toda investigación relacionada con el tema. Existen estudios que han encontrado diferencias significativas en función del sexo en las respuestas psicológicas a la infertilidad, mostrando las mujeres más malestar emocional y peor calidad de vida respecto a sus parejas (Wischmann, Tewes; 2009. Chachamovich, Juliana et al.; 2010. Huppelschoten, Aleida et al., 2013. Zivaridelavar, Maryam; 2016). Sin embargo, otros estudios encuentran niveles similares de calidad de vida y malestar emocional en ambos miembros de la pareja infértil (Peterson, Brennan et al., 2003. Peterson, Brennan et al.; 2008. Chachamovich, Juliana et al., 2009), por lo que mujeres y hombres deben ser estudiados de forma individual antes del desarrollo de un diseño preciso de intervención psicológica (Huppelschoten, Aleida et al.,

2013).

5.1.1 Calidad de vida en infertilidad

La calidad de vida ha sido definida por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como *“la percepción que un individuo tiene de su lugar en la existencia, en el contexto de la cultura y del sistema de valores en los que vive y en relación con sus expectativas, sus normas y sus inquietudes. Se trata de un concepto muy amplio que está influido de modo complejo por la salud física del sujeto, su estado psicológico, su nivel de independencia y sus relaciones sociales, así como su relación con los elementos esenciales de su entorno”* (OMS, 1995).

En base a la definición anterior, es importante resaltar que junto a los aspectos genéricos que definen la calidad de vida, existen componentes específicos en función de la salud/enfermedad de las personas y de los cambios y acontecimientos estresantes a los que se expone a lo largo del ciclo vital evolutivo.

Desde que existe evidencia de que la infertilidad afecta la salud física, mental y social de las parejas infértiles (Wilson, Nikole; 2021; Rashidi, Batool et al., 2008. Verhaak, Christianne et al., 2007), la calidad de vida está considerada por algunos autores como la principal herramienta para la evaluación de resultados en RA (Keramat, Afsane et al., 2013), puesto que permite la comprensión del impacto de las condiciones de salud o las intervenciones médicas desde una amplia perspectiva, más allá de la morbilidad y la mortalidad.

Chachamovich, Juliana et al. (2010) analizaron 14 estudios sobre la calidad de vida, encontrando importantes deficiencias en la misma de las mujeres infértiles, que no parecían ser tan acusadas en el caso de los hombres. El nivel educativo, la voluntad de tener descendencia, una mala relación de pareja, el hecho de haber recibido tratamientos de reproducción asistida previos y la duración de la infertilidad, fueron predictores de puntuaciones más bajas en las dimensiones de salud mental en los hombres infértiles. Las mujeres obtuvieron puntuaciones significativamente más bajas en la salud mental, el funcionamiento social y la conducta emocional. En líneas generales, se pone de manifiesto el insuficiente conocimiento que existe aún acerca del impacto de la infertilidad en la calidad de vida de las mujeres y parejas infértiles, apuntando la necesidad de estudios longitudinales, y que utilicen todo el universo poblacional de la población infértil (tanto

quienes acuden a TRA como quienes no).

Mousavi, Seyyed et al. (2013) realizaron una revisión sistemática en la que señalan que los factores que determinan la calidad de vida, en función de los estudios revisados, son: la dimensión sexual, la dimensión mental, la dimensión social, la edad, la duración de la infertilidad, la dimensión comunicacional, el nivel educativo, la relación marital, la dimensión médica, la económica y el género.

En consecuencia, la evaluación de los componentes de la calidad de vida de las parejas infértiles, y la determinación de los factores que afectan a la misma son importantes, no sólo para mejorar su salud y equilibrio psicofísicos, sino también para identificar programas de tratamiento de infertilidad más favorables y eficientes (Bright, Katherine et al., 2020. Chachamovich, Juliana et al., 2010), así como para mejorar la adherencia a los mismos (Karabulut, Aysun et al., 2013).

En la actualidad, la evidencia sugiere que para medir efectivamente el impacto de una enfermedad en la calidad de vida de las personas que la padecen, se necesitan instrumentos específicos de esa enfermedad (OMS, 1995). La mayor parte de los trabajos publicados en el área de calidad de vida en infertilidad se han realizado con medidas genéricas, sin embargo, éstas tienen sus limitaciones, ya que no cubren áreas específicas de afectación y son poco sensibles al cambio. En una revisión sistemática realizada por Mousavi, Seyyed et al. (2013) acerca de los cuestionarios más frecuentemente utilizados, informan que entre los instrumentos genéricos destacan: el *Short Form Health Survey* (SF-36; Ware, John y Sherbourne, Cathy; 1992), el *World Health Organization's Quality of Life Assessment* (WHOQOL-BREF; Whoqol Group, 1998), el *Short Form Health Survey* (SF-12; Ware, Jhon et al.; 1996), el *General Health Questionnaire* (GHQ-28; Goldberg, David y Hillier, Valerie; 1979), el *Enrich Inventory* (Fowers, Blained y Olson, David; 1993), y el *Quality of Well-Being Scale* (Kaplan, Robert et al., 1989); y entre los instrumentos específicos: el *Fertility Problem Inventory* (FPI; Newton, Christopher et al., 1999) y el *Fertility Quality of Life Tool: FertiQol Questionnaire* (FertiQol; Boivin, Jacky et al., 2011a).

De entre los cuestionarios específicos para evaluar calidad de vida en personas infértiles, el *Fertility Quality of Life Tool: FertiQol Questionnaire* (FertiQol; Boivin, Jacky et al., 2011a) evalúa la calidad de vida personal (emocional y mente-cuerpo), interpersonal (de relación de pareja y social), y la calidad de vida relacionada con las técnicas de reproducción asistida (tolerabilidad a los síntomas

físicos y mentales y la afectación de las rutinas diarias del tratamiento médico; y ambiente o calidad del tratamiento y las relaciones con el personal sanitario) en concordancia con el enfoque bio-psico-social de la infertilidad. El *Fertility Quality of Life Tool: FertiQoL Questionnaire* incluye aspectos relacionados con el tratamiento de reproducción asistida que no se evalúan en el Fertility Problem Inventory de Newton, Christopher et al., (1999) que se compone de cinco escalas que evalúan: 1) inquietud o preocupación social; 2) sexual; 3) de relación de pareja, así como; 4) la necesidad de ser padres y; 5) el rechazo al estilo de vida sin hijos. Por tanto, dependiendo del estudio, es importante seleccionar una u otra prueba, ya que aún evaluando ambos el concepto de calidad de vida, como vemos, se centran más en unos u otros componentes específicos.

Los estudios en los que se ha aplicado el *Fertility Quality of Life Tool: FertiQoL Questionnaire*, Aarts, Johanna et al. (2011) encontraron una relación negativa entre la depresión, la ansiedad y la puntuación media total del cuestionario FertiQoL. Valsangkar, Sameer et al., (2011) observaron que la calidad de vida en las mujeres infértiles era considerablemente baja, y que la infertilidad tiene un impacto negativo en la función sexual y la compatibilidad conyugal. Keramat, Afsane et al. (2013) mostraron una relación directa entre la calidad de vida de las parejas infértiles con su autoestima, apoyo social, satisfacción sexual y satisfacción conyugal.

Tanto la infertilidad como su tratamiento se relacionan significativamente con aspectos de la vida relacional (Dadhwal, Vatsla et al., 2022. Khademi, Afsaneh et al., 2008. Drosdzol, Agnieszka y Skrzypulec, Violetta; 2008), el bienestar psicológico (Wischmann, Tewes; 2008. Wdowiak, Artur et al., 2021) y correlatos psicológicos como la ansiedad y la depresión (Dadhwal, Vatsla et al., 2022. Kim, Miok et al., 2021) amenazando, por tanto, la calidad de vida.

5.1.2 Ansiedad, depresión y desajuste emocional en infertilidad

Diversos estudios informan sobre la aparición de trastornos depresivos y ansiosos en pacientes infértiles (Wilson, Nikole; 2021. James, Shoba Sara y Singh, Ashvini Kumar, 2018. Zurlo, Maria Clelia; et al.; 2018). Estudios como los de Dadhwal, Vatsla et al. (2022), Wdowiak, Artur et al. (2021) o Kim, Miok et al. (2021), muestran cómo el impacto en la calidad de vida y el aumento de los niveles de depresión y ansiedad son comunes en las mujeres que reciben tratamiento de reproducción asistida. Drosdzol, Agnieszka y Skrzypulec, Violetta (2009) evaluaron depresión y ansiedad en parejas infértiles respecto a un grupo control de parejas fértiles, encontrando que un

35% de las mujeres con problemas de fertilidad superaban el punto de corte establecido para el diagnóstico de depresión respecto al 19% de mujeres fértiles; y un 16% superaban el punto de corte para el diagnóstico de ansiedad respecto al 8% en el grupo de mujeres fértiles. En cuanto a los hombres no hubo diferencias significativas respecto al grupo control.

Otros estudios (Wdowiak, Artur; 2021. Kiani, Zahra et al., 2021) también comparan los niveles de ansiedad o depresión que presentan las parejas infértiles frente, en este caso, a parejas con descendencia, concluyendo que existen mayores niveles de humor depresivo en las primeras. El mismo resultado ha sido encontrado en población española por Moreno-Rosset, Carmen et al. (2011). Arts, Johanna et al. (2011), evaluaron a 583 pacientes infértiles, algunos de ellos en tratamiento con TRA y otros que no recibían tratamiento alguno. El 23.2% de los pacientes superaban el punto de corte para la clínica de ansiedad y el 7.5% para clínica depresiva. Además, hallaron una relación negativa entre ansiedad, depresión y calidad de vida, de modo que las personas infértiles con menores niveles de ansiedad y depresión tenían mayores niveles de calidad de vida y viceversa.

Sin embargo, en oposición a estos hallazgos, no todos los estudios corroboran la presencia de estas alteraciones. No existe un consenso claro en afirmar que las parejas infértiles sufran mayor ansiedad o depresión que la población general. En este sentido, Verhaak, Christianne et al. (2007), realizaron una revisión de nueve estudios que analizaban el ajuste emocional al inicio del tratamiento de FIV concluyendo que los niveles de depresión no diferían de los del grupo normativo, aunque los resultados no fueron tan claros con respecto a la ansiedad.

Es posible que la dificultad para establecer un consenso al respecto, pueda deberse a que varía, en función de cada autor o autora, considerar estas alteraciones como síntomas reactivos y temporalmente limitados, o clasificarlas como alteraciones clínicas (Antequera, Rosario et al. 2008). Para Ibáñez, Elena (1991) esta situación es el resultado de haber soslayado el componente emocional de los estados depresivos y considerarlo únicamente en su versión psicopatológica. De esta forma, ansiedad y depresión se consideran como entidades clínicas detectadas en numerosas ocasiones por cuestionarios de autoinforme que no han sido desarrollados específicamente con capacidad diagnóstica, sino para valorar la intensidad o modificaciones de las alteraciones emocionales.

En este sentido, consideramos que la sintomatología depresiva y ansiosa que aparece frente al diagnóstico y tratamiento de la infertilidad se encuadra mejor en el concepto de “desajuste emocional” (equivalente al término en inglés “psychological distress”) que en el de alteración psicopatológica que proponen Jenaro, Cristina et al. (2008). Sin embargo, es frecuente encontrar una confusión entre ambos términos en las investigaciones sobre el tema, y existen pocos estudios que evalúen el ajuste/desajuste emocional en lugar de las alteraciones emocionales. Destaca el *Screenivf Questionnaire* (SCREENIVF; Verhaak Christianne, et al., 2010) que consiste en 34 preguntas organizadas en cinco escalas que evalúan el riesgo de desajuste: ansiedad, depresión, desamparo, aceptación cognitiva y apoyo social. En España, se dispone del “*Cuestionario de desajuste emocional y recursos adaptativos en infertilidad*” (DERA; Moreno-Rosset, Carmen et al., 2009) que posee la ventaja de evaluar, además del desajuste emocional, los recursos adaptativos de que disponen las mujeres y hombres infértiles. Es un instrumento compuesto por 48 ítems que proporciona una medida fiable de la posible presencia o ausencia de desajuste emocional, a la vez que ofrece información sobre los recursos adaptativos, tanto personales como interpersonales en sujetos infértiles.

Diversas investigaciones muestran mayores niveles de desajuste emocional en parejas infértiles cuando se las compara con parejas fértiles, sobre todo en las mujeres (Moreno-Rosset, Carmen et al., 2011. Verhaak, Christianne et al., 2007. Wischman, Tewes, et al., 2001). Del Castillo, María et al. (2009) observaron mayores niveles de desajuste emocional en mujeres infértiles en comparación con hombres infértiles, y mayores niveles de afecto negativo en las mujeres frente a sus parejas. Moreno-Rosset, Carmen et al. (2011), al comparar un grupo de pacientes infértiles con un grupo de personas fértiles con descendencia encuentran, además de un mayor desajuste emocional, mayor ansiedad estado y afecto negativo en las mujeres infértiles respecto a las mujeres fértiles con hijos. En un estudio de Huppelschoten, Aleida et al. (2013), el 63,8% de mujeres y 45,6% de los hombres infértiles tenían al menos un factor de riesgo para desajuste emocional. Las mujeres tuvieron significativamente más riesgo en las subescalas 'Ansiedad', 'Depresión', 'Desamparo' y 'Aceptación cognitiva' respecto a sus parejas. Alrededor de un tercio de todas las mujeres y sus parejas estaban en riesgo en la subescala 'Falta de apoyo social', aunque no se observaron diferencias significativas dentro de la pareja infértil. Van Dongen, Angelique et al. (2012) evaluaron a parejas infértiles antes del comienzo de tratamiento de fecundación *in vitro*, y sus resultados indicaron que un tercio de las parejas participantes estaba en riesgo de desajuste emocional.

5.1.3 Limitaciones en el estudio del impacto de la infertilidad

Parece claro que la infertilidad y su tratamiento representan una fuente de estrés sobre varios aspectos del bienestar psicológico individual y de la pareja, suponiendo una "crisis vital prolongada" que actúa como un estresor crónico (Van den Broeck, Uschi et al.; 2010).

Aunque, como acabamos de ver, la bibliografía sobre las consecuencias de la infertilidad y su tratamiento es muy extensa, los resultados de los estudios realizados son bastante contradictorios. Esto puede explicarse, al menos en parte, por limitaciones metodológicas que caracterizan la investigación de la infertilidad. Entre ellas se encuentran: la falta de distinción entre parejas infértiles en su primera experiencia de tratamiento respecto a parejas con tratamiento previos; la dificultad para identificar y estudiar a personas infértiles que nunca, o aún no, han acudido a un centro especializado; que en muchos estudios no se indica en qué momento del curso del tratamiento se realizó la recogida de datos (antes/después del diagnóstico, antes del tratamiento, durante/después del tratamiento); la comparación de los resultados de diferentes investigaciones, recogidos en distintas fases del tratamiento; el uso de muestras pequeñas y poco representativas; la falta de grupos de control adecuados; el escaso uso de diseños de investigación longitudinales; o la no especificación, cuando se estudian parejas infértiles, del origen masculino o femenino de la infertilidad de la pareja (Greil, Arthur, 1997. Greil, Arthur et al.; 2010. Hammarberg, Karin et al.; 2008).

También cabe destacar que se han estudiado más frecuentemente a las mujeres que a los hombres, tanto por la herencia de la creencia de que la reproducción y la crianza son más centrales en la vida de las mujeres que en la de los hombres, como por la mayor intervención clínica sobre el cuerpo femenino (Culley, Lorraine et al.; 2013). Además, los estudios sobre el impacto emocional de la infertilidad en la pareja masculina suelen comparar las puntuaciones de los hombres en relación con las mujeres, desde una perspectiva de estudio de las diferencias de género (Kowalcek, Ingrid et al.; 2001).

Por todos estos puntos críticos aún presentes en la literatura, consideramos importante tener en cuenta el impacto de cada momento del proceso de infertilidad en el estudio y abordaje de las mujeres y parejas que deciden someterse a una TRA.

5.2 Impacto del proceso de infertilidad

5.2.1 Antes del tratamiento de reproducción asistida

La decisión de ser madre o padre, suele ser un evento controlado y planificado. Cuando la pareja mantiene relaciones continuadas sin protección anticonceptiva y comienza a acumular intentos infructuosos por concebir mes tras mes, aparecen sentimientos de ira y frustración que pueden llegar a desequilibrar la pareja, tanto en la intimidad sexual, como en las interacciones diarias. (Visigalli, Raffaella; 2011).

Para intentar comprender las causas de su dificultad para concebir, la pareja inicia sus primeros contactos con los servicios médicos. Hemos visto cómo el diagnóstico de la infertilidad conlleva una larga serie de exámenes y pruebas médicas, algunas especialmente invasivas, sobre todo para la mujer. Cuando se confirma el diagnóstico de infertilidad, suele darse una reacción de shock e incredulidad. De hecho, este diagnóstico adquiere las características de un verdadero duelo en el que se experimentan múltiples pérdidas: la pérdida de la imagen como persona sana, la pérdida del propio ideal de familia, la pérdida de la continuación del linaje familiar (Alesi, Rita; 2005), la pérdida del hijo o hija imaginada, la imposibilidad de experimentar el embarazo, o la pérdida de la sensación de control y estabilidad sobre la propia vida (Jacobs, Nicole y O'Donohue, Williams; 2006). Al igual que en la experiencia del duelo, en la pareja infértil se activa el mismo ciclo emocional que acompaña a cualquier pérdida: incredulidad, ira, tristeza, aceptación. Por otro lado, el diagnóstico de infertilidad supone también enfrentarse a las expectativas frustradas de la familia y las amistades y a la estigmatización o la lástima del contexto social (Righetti, Pier Luigi et al.; 2009) y acaba convirtiéndose en un aspecto central y omnipresente, oscureciendo cualquier otro objetivo vital (Cosineau, Tara y Domar, Alice; 2007).

Otro aspecto importante que cambia tras el diagnóstico de infertilidad son las relaciones sexuales. Varias revisiones (Piva, Isabella et al.; 2014. Tao, Peng et al.; 2011. Wischmann, Tewes; 2010. Wischmann, Tewes y Thorn, Petra; 2013) han destacado cómo la infertilidad y su tratamiento pueden tener un efecto negativo en la sexualidad, que a menudo pierde sus características de espontaneidad y placer al estar subordinada al objetivo reproductivo (Ohl, Jeanine et al.; 2009. Piva, Isabella et al.; 2014. Wischmann, Tewes et al.; 2014). Esta subordinación de la sexualidad al objetivo reproductivo puede dar lugar a una disminución del deseo en ambos miembros de la

pareja (Coëffin-Driol, Christine y Giami, Alain 2004. Quattrini, Fabrizio et al.; 2010) y conducir, en algunos casos, al desarrollo de disfunciones sexuales. En este sentido, varios estudios sobre parejas infértiles en la fase inicial y de diagnóstico del tratamiento, sugieren que las mujeres infértiles muestran puntuaciones significativamente más bajas en las dimensiones de excitación y deseo sexual del Índice de Función Sexual Femenina (FSFI) (Nelson, Christian et al.; 2008), aunque no presentan una disfunción sexual significativamente mayor que la población general (Nelson, Christian et al.; 2008) o el grupo de control (Drosdzol, Agnieszka y Skrzypulec, Violetta ; 2008). Los hombres infértiles, por otro lado, muestran más disfunción eréctil y eyaculación precoz en comparación con los controles (Drosdzol, Agnieszka y Skrzypulec, Violetta; 2008. Shindel, Alan et al.; 2008. Lotti, Francesco et al.; 2012) y en un estudio de Marci, Roberto et al. (2012) obtuvieron puntuaciones significativamente más bajas en todas las áreas del funcionamiento sexual respecto a los controles.

Una vez diagnosticada la infertilidad, la pareja debe decidir los siguientes pasos a dar. No todas las parejas infértiles deciden someterse a un tratamiento médico. Algunas de las razones que pueden llevar a una pareja a no buscar soluciones para su infertilidad van desde el miedo a los tratamientos médicos, el elevado coste de los mismos y su relativa inaccesibilidad (especialmente en algunos países), hasta las motivaciones religiosas y la creencia de que es una condición querida por Dios (Cooper-Hillbert, Beth; 1998).

La vía de la adopción es otra alternativa posible a las TRA; sin embargo, hoy en día constituye un camino largo y complejo en el que, además de las tensiones vinculadas a la situación de infertilidad, la pareja debe tener en cuenta otra serie de variables vinculadas a la vía de la adopción, como el tipo de condiciones disponibles y los procedimientos de evaluación.

Si la pareja decide emprender el camino de las TRA, entrará en contacto con una serie de técnicas y procedimientos hasta ahora desconocidos, y se enfrentará a un intenso gasto de energía en varios frentes: físico, mental y en muchos casos económico. En este sentido, es frecuente que los miembros de la pareja, especialmente las mujeres, se esfuercen por conciliar la apretada y exigente agenda de los tratamientos médicos con el mantenimiento de una carrera y la persecución de objetivos y ambiciones profesionales (McLaney, Margaret Anne et al.; 1995). Se pasa de un cuerpo natural a un cuerpo medicalizado, y la sexualidad pierde su naturalidad y puede convertirse en una fuente de tensión entre los miembros de la pareja (Taymor, Melvin; 2012.

Wischmann, Tewes et al.; 2014).

El enfoque de la pareja hacia el tratamiento puede caracterizarse por una actitud optimista y positiva o, por el contrario, pesimista. Las parejas que viven positivamente el inicio del tratamiento percibirán en menor medida la carga de los sacrificios requeridos, pero también estarán más expuestas a la frustración y al desarrollo de síntomas depresivos en caso de fracaso (Bleil, Maria et al.; 2012. Visigalli, Raffaella; 2011). Por el contrario, una actitud excesivamente pesimista, formulada como protección contra un posible fracaso, puede influir negativamente en el resultado del tratamiento (Bleil, Maria et al.; 2012).

Un factor que, según los estudios, ayuda a vivir el tratamiento de forma más positiva y menos estresante es, sin duda, el apoyo social. En particular, las parejas parecen beneficiarse participando en grupos de apoyo para compartir sus experiencias con otras personas, similares a ellas (Boivin, Jacky et al.; 2011b).

5.2.2 Durante el tratamiento de reproducción asistida

Durante el desarrollo del tratamiento de RA surgen algunos de los momentos de mayor tensión en los y las pacientes. En el estudio de Eugster, Antje y Vingerhoets, Andrianus (1999) el tiempo de espera desde la transferencia embrionaria hasta la prueba de detección de embarazo (conocido como betaespera), el momento de conocer el resultado de la prueba de detección y el ciclo de tratamiento fallido resultaron los eventos más estresantes para las parejas. En la misma línea, en el estudio Laffont y Edelmann, Robert (1994) acerca de las diferencias en función del sexo en el estado emocional durante la FIV, tanto las mujeres como los hombres indicaron como eventos de mayor ansiedad, el tiempo de espera hasta la prueba de detección de embarazo, y un ciclo FIV fallido, puntuando significativamente más alto las mujeres que los hombres. Estudios más recientes han encontrado resultados similares y añaden que los momentos, en los que la pareja no está en contacto con el cuidado médico, son considerados especialmente estresantes por las parejas, que demandan, a su vez, más apoyo emocional durante los tratamientos (Crespo-Mirasol, Esther; 2015).

Algunos estudios sobre mujeres infértiles, sin tratamientos de RA previos, han encontrado un pico en los niveles de angustia durante la fase de recogida de ovocitos y mayores niveles de ansiedad y

depresión en el momento de la transferencia embrionaria (Boivin, Jacky y Takefman, Jannet; 1996). Otros estudios han mostrado un aumento de los síntomas depresivos y ansiosos durante el tratamiento, concretamente entre la primera visita y el periodo previo a la transferencia de embriones (Klonoff-Cohen, Hillary et al.; 2001. Yong, Paul et al.; 2000).

Pero no sólo existe una fluctuación en los niveles de ansiedad y depresión durante las distintas etapas del tratamiento, sino que además pueden desarrollarse trastornos psicológicos de entidad clínica (Chiaffarino, Francesca et al., 2011; Holley, Sarah et al., 2015). Holley, Sarah et al. (2015) encontraron una prevalencia mayor del trastorno depresivo mayor en las parejas infértiles respecto a la población general en los cuatro momentos de evaluación en los que fueron recogidos sus datos (antes del tratamiento, 4, 10 y 18 meses después de finalizar el tratamiento). Chiaffarino, Francesca et al. (2010), evaluaron 1000 parejas infértiles durante tratamiento en RA encontrando que el 18,5% de las mujeres y el 7,4% de los hombres desarrollaron un trastorno de ansiedad y/o depresión entre las fases de pretratamiento y de estimulación hormonal.

Una limitación importante en el estudio del impacto psicológico durante los tratamientos de RA es que la administración a la mujer de fármacos durante la estimulación hormonal del procedimiento, hace difícil establecer si los cambios emocionales son resultado de los efectos de la estimulación hormonal en el estado de ánimo de la mujer, o resultado de los aspectos estresantes del tratamiento, por lo que estos resultados deben tomarse con precaución.

En cualquier caso, parece evidente que hay momentos del proceso que son especialmente críticos y que son vividos por la pareja infértil como más estresantes. De todos ellos, parece lógico suponer que el tiempo de espera entre la transferencia y la comunicación del resultado del tratamiento se caracterice como el momento más crítico y de mayor ansiedad (Visigalli, Raffaella; 2011).

5.2.3 Después del tratamiento de reproducción asistida

Las reacciones más comunes después de un ciclo de FIV fallido son la tristeza, el enfado, y la decepción. Generalmente son más pronunciadas en las mujeres que en los hombres, y en ocasiones se mantienen durante meses. No es raro experimentar otras emociones como impotencia o culpa e incluso una sensación de engaño tras no obtener resultados tras un tratamiento agotador (Wischman, Tewes et al; 2012).

En un metaanálisis sobre el impacto psicológico del fracaso de la RA, Milazzo, Adriana et al. (2016) uno de los resultados más relevantes confirmó que las personas que habían experimentado un fallo en el tratamiento, continuaban presentando niveles de ansiedad y depresión estadísticamente significativos incluso 6 meses después, siendo mayor estos niveles en las mujeres que en los hombres.

En cuanto a la esfera biopsicosocial, Slade, Pauline et al. (1997) evaluaron a parejas que habían completado tres ciclos de FIV a los seis meses de finalizar el tercer ciclo, observando mayores niveles de angustia y un peor ajuste marital y sexual en aquellas parejas que no habían conseguido el embarazo durante los ciclos.

El fallo en el tratamiento, además, enfrenta a la pareja a la decisión de, o bien emprender un nuevo tratamiento, o por el contrario poner fin a su búsqueda. Algunas parejas siguen sometiéndose a tratamientos de forma compulsiva (Visigalli, Raffaella; 2011. Righetti, Pier Luigi et al.; 2009), pero aunque la mayoría de las parejas realizan al menos un segundo intento tras un primer fracaso (Greil, Arthur et al.; 2010), suelen ser capaces de establecer un límite y entender cuándo es el momento de parar y considerar otras posibilidades; en algunos casos, gracias al apoyo psicológico (Visigalli, Raffaella; 2011).

Muchas mujeres, con una larga historia de infertilidad y varios intentos de concebir con ayuda médica, pasan por experiencias de duelo que se alternan con renovados momentos de esperanza, (Glazer, Ellen; 1997). En este sentido, es frecuente que, a pesar de no someterse a más tratamientos de fertilidad, las mujeres continúen con la esperanza de concebir un hijo de forma natural (Greil, Arthur et al.; 2010. Johansson, Marianne y Berg, Marie; 2005).

A pesar de la presencia de los síntomas mencionados relacionados con el fracaso de los tratamientos, hay muchos estudios que demuestran que a largo plazo las parejas pueden adaptarse a la condición de no tener hijos o hijas reorientando sus energías hacia otros objetivos vitales (Greil, Arthur et al.; 2010. Parry, Diana; 2005. Su, Tsann-Juy y Chen, Yueh-Chih; 2006. Sydsjö, Gunila et al.; 2011. Ulrich, Miriam y Weatherall, Ann; 2000). Así, aunque la infertilidad y el fallo de los tratamientos de RA se asocia con la aparición de estados ansiosos o depresivos o un empeoramiento en la calidad de vida y satisfacción conyugal, los estudios también señalan la presencia de una gran resiliencia en las parejas que nunca alcanzan su deseo reproductivo

(Peterson, Brennan et al.; 2011).

Cuando el tratamiento de RA resulta exitoso y las parejas logran concebir, se experimentan sentimientos encontrados: por un lado, la alegría asociada a la llegada del hijo o hija tan deseada y, por otro, la ansiedad asociada a la incertidumbre sobre el curso del embarazo y la salud del niño o la niña (Eugster, Antje y Vingerhoets, Andrianus; 1999).

Algunas investigaciones indican que las mujeres embarazadas mediante TRA experimentan más ansiedad durante el embarazo que las que concibieron de forma natural (Gameiro, Sofia et al.; 2015. Hammarberg, Karin et al.; 2008. Moreno-Rosset, Carmen et al.; 2016) y que la carga emocional de los problemas de fertilidad continúa presente tras el parto en el 20% de las mujeres (Blake, Lucy et al.; 2014. Hashemieh, Chehreha et al.; 2013).

Las investigaciones sobre parejas infértiles con resultado de embarazo que estudian la fase posterior al nacimiento, mostraron bajos niveles de ansiedad y altos niveles de bienestar psicológico en los padres y madres un año después del nacimiento del niño o niña concebida mediante TRA, sin encontrar diferencias significativas respecto al grupo de control (Jongbloed-Pereboom, Marjolein et al.; 2012). Otras investigaciones no hallaron diferencias en los niveles de ansiedad entre las mujeres que habían concebido mediante TRA respecto a las que habían concebido de forma natural (Cohen, Jennifer et al.; 2000. Cox, Sara Jane et al.; 2006. Hammarberg, Karin et al.; 2008) pero informan que las mujeres que habían sido madres tras TRA mostraban menos hostilidad, menos ira y habían establecido una relación más positiva con sus hijos e hijas respecto al grupo de control de madres sin problemas de fertilidad. Esta diferencia, sin embargo, ya no es perceptible a los 7 años del nacimiento de los niños (Golombock, Susan et al.; 2011).

5.2.4 Abandono del tratamiento de reproducción asistida

El abandono del tratamiento es un fenómeno que caracteriza frecuentemente a las parejas que realizan un tratamiento de fertilidad. Por abandono se entiende la interrupción de más de dos años de cualquier tratamiento a pesar de una indicación positiva del médico y puede producirse en cualquier fase del tratamiento (Gameiro, Sofia et al; 2012). En general, es posible estimar una tasa de abandono del 25-50% (Jain, Kuldeep; 2014), aunque su prevalencia es muy variable. Estas fluctuaciones dependen del tipo de técnica adoptada, del país en el que se haya realizado el

estudio, así como de la definición de abandono adoptada en cada estudio.

El abandono antes del inicio del tratamiento suele estar relacionado con cuestiones éticas o con el rechazo del tratamiento (Brandes, Mirko et al., 2009. Malcom, Christine y Cumming, David; 2004). En efecto, es posible que después de conocer los detalles de las técnicas adoptadas, las implicaciones físicas, económicas y psicológicas, la pareja decida no continuar con el TRA. Asociados al abandono en esta fase también hay motivos relacionados con la formulación de un pronóstico desfavorable (Cousineau, Tara y Domar, Alice; 2007).

Tras el inicio del tratamiento, aunque generalmente ya se han explicado las implicaciones físicas y emocionales del mismo, muchas personas subestiman el nivel de compromiso o estrés físico al que se verán sometidas (Olivius, Catharina et al.; 2004) y pueden decidir posponer el tratamiento (Gameiro, Sofia et al.; 2012). La estimulación ovárica es la que determina mayores tasas de abandono: se ha demostrado que las mujeres que reciben una estimulación ovárica mínima (Højgaard, Astrid et al.; 2001) o moderada (Heijnen, Esther et al.; 2007) tienen menos efectos secundarios y menores niveles de estrés.

Durante el tratamiento de RA (antes del resultado), los motivos del abandono son más variados y pueden ser físicos y psicológicos (dificultad para tolerar la carga física y emocional) (Olivius, Catharina et al.; 2004), personales o asociados a la opinión del médico (van Dongen, Angelique et al.; 2012).

Los abandonos tras el resultado de tratamiento están relacionados con el fracaso del mismo. Después de un primer fracaso, algunas parejas deciden no continuar por cuestiones económicas (Cousineau, Tara y Domar, Alice; 2007) o, más a menudo, por la incapacidad de afrontar el dolor y la frustración de otro posible fracaso (Smeenk, Jesper et al.; 2004).



**LA INFERTILIDAD DESDE LA
PERSPECTIVA DE GÉNERO**

6 LA INFERTILIDAD DESDE LA PERSPECTIVA DE GÉNERO

El enfoque de género en la infertilidad nos permite visibilizar las múltiples formas en que las construcciones de género determinan la identidad, los procesos de socialización, y la desigualdad que afecta a la salud de mujeres y hombres infértiles.

En este capítulo se introduce la perspectiva de género en el campo de la salud reproductiva. En primer lugar, se presenta una revisión de los conceptos maternidad y paternidad. A continuación, se aborda el modo en que los roles asociados al género tienen un impacto en las mujeres y hombres con infertilidad. Además, se profundiza sobre la incómoda relación entre las técnicas de reproducción asistida y el feminismo. Y en último lugar, se enfatiza la perspectiva de género en la atención sanitaria de la infertilidad.

6.1 Maternidad y paternidad: implicaciones conceptuales

En todas las sociedades históricas conocidas, la maternidad ha sido considerada la condición femenina por excelencia. Sin duda, ha sido la capacidad biológica de procrear de las mujeres la que ha sustentado la permanente identificación entre feminidad y maternidad, pero el concepto de maternidad ha venido mediado por aspectos socioculturales, políticos y económicos que han variado a lo largo de la historia (Campos, Beatriz; 2011). Puede decirse, por tanto, que la maternidad es una construcción social basada en un aspecto biológico universal (Moncó, Beatriz; 2009).

Si la identidad de la mujer ha sido históricamente construida en relación a la función materna, la paternidad ha sido definida por los roles tradicionales masculinos asociados a la fuerza, el poder y la inteligencia (Arvelo, Leslie; 2004). Mientras la maternidad se asociaba a un estilo de relación con los hijos y las hijas desde el cariño y la calidez, los padres debían responder a un estilo caracterizado por una mayor autoridad, estimulación y excitación (Meler, Irene; 1998).

Como resultado de las transformaciones sociales y económicas y del impulso del feminismo, durante el siglo XX se redefinen los roles asociados a la maternidad y la paternidad, y el cuidado y responsabilidad de los hijos e hijas pasa a ser una tarea compartida (Burin, Mabel; 1998. Meler, Irene; 1998). Se asume el componente afectivo de la función paterna y el padre ideal ya no es el

que mantiene a la familia, sino aquel capaz de construir una relación cercana y emotiva (Brandth, Berit y Kvande, Elin; 1998). Aunque esta “nueva paternidad” ha concedido al hombre espacio en la vida familiar, en pleno siglo XXI, la maternidad aún sigue siendo considerada una de las principales aspiraciones personales y sociales en la vida de una mujer. No deberían sorprendernos, por tanto, los sentimientos de frustración y culpa que frecuentemente presentan las mujeres infértiles (Campos, Beatriz; 2011).

6.2 Infertilidad y género

Partiendo del devenir histórico del concepto “maternidad,” no es difícil concluir que la infertilidad tendrá un impacto diferente en los hombres y las mujeres.

Históricamente, la mujer ha sido considerada el agente responsable de los problemas de fertilidad. En la antigüedad, ante la falta de medios, la medicina dirigió su atención al examen de la anatomía femenina, pero incluso después del descubrimiento del microscopio y el reconocimiento del esperma como factor de fertilidad, la medicina siguió describiendo anomalías femeninas y profundizando en la analogía infertilidad = deformaciones de la fisiología de la mujer (McClain, Charles y McClain, Midy; 1969).

En el siglo XX, la medicina se volvió más sofisticada, y el papel masculino fue considerado en la investigación de la infertilidad. Sin embargo, la tendencia a culpar a la anatomía de la mujer persiste en la terminología médica actual. Los términos utilizados para describir las causas masculinas de infertilidad (baja movilidad de los espermatozoides, bajo recuento, etc.) no son concluyentes y dejan sugerir potencial para la fertilidad. En comparación, los términos utilizados para describir algunos factores de infertilidad femenina incluyen términos como “hostil” (en referencia al moco cervical), “bloqueado” (para describir las trompas de Falopio), “incompetente” (para describir el cuello uterino), “fracaso” (para concebir) o “fallo materno” (cuando no hay implantación de embrión). Todos estos términos presentan connotaciones eminentemente negativas, sugieren incompatibilidad con la fertilidad femenina y perpetúa los sentimientos de culpa, e incapacidad respecto a su capacidad reproductiva (Shattuck, Julie y Schwarz, Katherine ; 1991).

Por otro lado, el papel de la mujer en la mayoría de las sociedades ha cambiado considerablemente

durante el último siglo, dando lugar a un cambio en sus prioridades y a una mayor presencia y cualificación en el mundo laboral. El retraso en la maternidad asociado a estos cambios genera conflictos entre los roles que desempeña la mujer y sus objetivos vitales. En este sentido, la infertilidad supondría una experiencia incongruente con los roles e identidades socialmente establecidos, convirtiéndose en un estigma social y personal (Becker, Gaylene; 2000. Rosner, Marni; 2012).

Como consecuencia de la tradicional asociación entre mujer y reproducción, los hombres también se han visto afectados por el peso del género en relación a la infertilidad. La masculinidad estereotipada niega la vulnerabilidad en los hombres, promueve la apariencia de dureza y control emocional y minimiza la necesidad de ayuda de los demás, con lo que su diagnóstico tiene implicaciones profundas en su identidad y se ha asociado a menudo a impotencia o falta de virilidad (Fisher, Jane y Hammarberg, Karin; 2012).

En medicina reproductiva, los hombres suelen ser invisibilizados de los tratamientos y, únicamente la presencia explícita de infertilidad por factor masculino supone una excepción, con lo que algunos hombres se sienten desplazados y apartados de algo que para ellos también es importante.(Carmeli, Yoram y Birenbaum-Carmeli, Daphna; 2004). Es un hecho cotidiano en la asistencia sanitaria de la medicina reproductiva actual que a las mujeres se les denomine “pacientes” y los hombres “parejas de las pacientes” (Crosignani, Pier Giorgio et al.; 1991).

En definitiva, la construcción social del género en el ámbito de la infertilidad puede conducir a experiencias de especial vulnerabilidad tanto para hombres como para mujeres, reproduciendo situaciones de profunda desigualdad.

6.3 Reproducción asistida y feminismo

Desde el feminismo y los estudios de género, la reproducción y el control del sistema médico hegemónico sobre los cuerpos de las mujeres, tiene un amplio recorrido desde diversas perspectivas feministas. (Fernández Pujana, Irati; 2014).

Desde el feminismo radical se situaron los grupos de mujeres que expresaban su rechazo total, afirmando que la procreación técnicamente asistida transformaba la reproducción en un producto

de mercado al servicio del capitalismo. Desde esta perspectiva, se entienden las técnicas de reproducción asistida (TRA) como una interferencia y un abuso sobre el cuerpo de las mujeres, y una forma de perpetuar la hegemonía del hombre potenciando la creencia de que la maternidad es nuclear en la identidad femenina (Strickler, Jennifer; 1992).

Por su parte, la perspectiva feminista liberal consideró estos tratamientos como un progreso en lo relativo a la liberación de las mujeres de la tiranía de la reproducción, en tanto que podrían permitir cuestionar el sistema familiar tradicional y diferenciar entre sexualidad y procreación (Firestone, Shulamith; 1976). Desde esta perspectiva, es la biología reproductiva lo que representa una opresión para las mujeres y la principal responsable de la desigualdad y se contempla la RA como una oportunidad en la elección de reproducción de la mujer (Throsby, Karen y Gill, Rosalind; 2004).

Sin embargo, los tratamientos de reproducción asistida (RA) no solo han sido objeto de debate del feminismo, sino que han generado igualmente debate social. Con el primer nacimiento concebido por fecundación *in vitro*, el debate social acerca de los y las "bebés probeta" estuvo en el centro de la polémica marginando el tratamiento de la fertilidad al secretismo y la alienación social. En la actualidad más de un millón de personas en el mundo han nacido gracias a las TRA y el abandono del concepto "bebé probeta" refleja la normalización y la aceptación social de su uso. La investigación en reproducción biológica y los avances en ingeniería genética han reabierto los debates sociales. Los últimos avances muestran algunos procedimientos con importantes consideraciones éticas a debatir, como son la maternidad subrogada, el trasplante de útero o el desarrollo de un útero artificial que permite la ectogénesis (crecimiento de un feto fuera del cuerpo humano) (Burry, Kenneth; 2007; Simonstein, Frida; 2009).

Las relaciones entre el feminismo y la infertilidad pueden parecer incómodas e incluso incongruentes. Sin embargo, los conceptos básicos de elección, libertad, consentimiento e información, que subyacen al movimiento sanitario feminista, son igualmente pertinentes para las necesidades de atención sanitaria de las mujeres infértiles (Shattuck, Julie y Schwarz, Katherine ; 1991).

6.4 Perspectiva de género en la asistencia sanitaria de la infertilidad

Existen aspectos específicos relacionados con la maternidad y la paternidad que suponen un reto para la medicina reproductiva. Los problemas reproductivos suelen suponer una crisis significativa en la vida de muchas parejas que, no solo conlleva importantes consecuencias emocionales para la salud, sino que puede ser un verdadero estigma que se manifiesta tanto social como personalmente, y puede generar conflictos entre identidades y roles socialmente establecidos, convirtiéndose en una importante fuente de desigualdad que afecta a la salud de los hombres y mujeres infértiles (Limiñana-Gras, Rosa María; 2017).

Por otro lado, las transformaciones en la familia, el control de la anticoncepción, las dificultades para reconducir la vida familiar, los grandes avances de la ingeniería genética y el desarrollo de las técnicas biomédicas al servicio de la reproducción humana, entre otros factores, han provocado un cambio muy rápido y sin precedentes en la vida de mujeres y hombres. Estos cambios exigen pautas más igualitarias de paternidad y maternidad, y añaden nuevos condicionantes a los proyectos reproductivos, además de plantear muchas dudas sobre cómo afrontarlos.

La incorporación de la perspectiva de género en la atención sanitaria de la infertilidad, contempla la reproducción humana, médicamente asistida o no, desde un enfoque bio-psico-social que aborda la atención a la salud reproductiva desde una perspectiva multidisciplinar y de género. El objetivo principal es promover la toma de decisiones reproductivas informadas, y la salud y el bienestar físico, psicológico y social a través de todos los aspectos del proceso reproductivo.

Es imprescindible un abordaje multidisciplinar y multidimensional de la infertilidad, algo que ya es habitual en otros campos de la medicina, así como una atención integral que incluya la perspectiva de género a la hora de considerar las necesidades psicológicas, emocionales, sociales y culturales de las parejas e individuos infértiles, ya sean mujeres u hombres que deciden buscar ayuda médica cuando la concepción natural no es posible, fracasa repetidamente o supone un riesgo para la madre o el feto (Limiñana-Gras, Rosa María; 2017).

II. INVESTIGACIÓN EMPÍRICA

7 PLANTEAMIENTO DEL ESTUDIO

7 PLANTEAMIENTO DEL ESTUDIO

7.1 Justificación del estudio

Esta tesis doctoral está motivada por la escasa atención que, desde la comunidad científica y médica, ha recibido la experiencia subjetiva emocional, física y relacional de las mujeres que acuden a reproducción asistida (RA) en su deseo de maternidad.

Por un lado, desde el punto de vista de la investigación, si bien el estudio de la salud emocional y la calidad de vida de las mujeres que presentan problemas de fertilidad no es escaso, aún no podemos hablar de evidencias concluyentes al respecto. Por otro lado, apenas existen estudios que se interesen por el impacto de los fármacos utilizados en los tratamientos de RA en la salud psicológica y física de estas mujeres. Además, los estudios que evalúan la eficacia de los tratamientos lo hacen en términos de resultados médicos, sin considerar otros factores que pueden también ser significativos en la vida de las pacientes.

Desde el punto de vista de la atención médica encontramos una situación similar. Es habitual que las unidades de RA, tanto en el sector público como en el privado, focalicen sus esfuerzos en el resultado médico de embarazo sin prestar atención al estado emocional de las mujeres durante su proceso de infertilidad. A pesar de que, tal y como hemos visto en el marco teórico, se aconseja un enfoque multidisciplinar que tenga en cuenta el “cuidado centrado en el o la paciente”, y que incluya la evaluación y la intervención psicológica, son muchos los centros de medicina reproductiva que no cuentan entre su equipo con un o una profesional de la psicología. Y cuando forman parte del equipo de médico, en la mayoría de ocasiones, la atención psicológica repercute un gasto adicional al o la paciente respecto al coste total del tratamiento, por lo que no puede considerarse parte de una atención médica integrada.

Por estas razones, la presente tesis toma la perspectiva de las mujeres que reciben técnicas de reproducción asistida (TRA) desde un punto de vista bio-psico-social. Evaluando su estado emocional y la situación de su calidad de vida en cada una de las fases del proceso médico, podemos seguir avanzando en el conocimiento del impacto de la infertilidad y su tratamiento, así como de las necesidades de intervención psicológica específicas en cada momento. Por otro lado, analizar las diferencias en dos técnicas diferentes de RA: *fecundación in vitro (FIV)* o *inyección*

intracitoplasmática (ICSI) con estimulación ovárica convencional VS maduración in vitro de ovocitos (MIV) sin estimulación, o con estimulación mínima, en relación al estado emocional y físico de las pacientes, y a su calidad de vida, contribuye a profundizar en el conocimiento del impacto de los fármacos utilizados en RA. En definitiva, el **objetivo general** de esta tesis es contribuir al desarrollo de tratamientos de reproducción asistida que, desde un enfoque bio-psico-social, puedan mejorar la experiencia física, psicológica y social de las mujeres que optan por ayuda médica especializada en su camino hacia la maternidad.

7.2 Objetivos

Por lo expuesto, la presente tesis plantea 3 objetivos principales:

7.2.1 Objetivo 1

Conocer el estado emocional y la calidad de vida de las mujeres infértiles con síndrome de ovarios poliquísticos (SOP) que reciben TRA es de gran importancia para diseñar programas de intervención psicológica eficaces. Una adecuada evaluación permite diseñar una buena intervención para minimizar el riesgo de desajuste emocional, especialmente importante si no se consigue el embarazo. El **primer objetivo** de esta tesis, por tanto, es evaluar el estado emocional, las reacciones físicas adversas y la calidad de vida de mujeres infértiles con SOP que inician un tratamiento de RA.

Objetivos específicos relacionados:

- Evaluar el estado emocional, la calidad de vida y las reacciones físicas adversas de mujeres infértiles con SOP que comienzan un TRA en cada una de las fases del tratamiento: al inicio, tras la punción ovárica al finalizar el tratamiento tras la comunicación del resultado de embarazo. Se pretende estudiar si hay diferencias significativas a lo largo de las distintas fases.
- Analizar las relaciones entre el ajuste emocional y la calidad de vida con variables relacionadas con la infertilidad a lo largo del tratamiento de RA, dado que investigaciones previas relacionan algunas de estas variables con un deterioro del estado emocional.

- Analizar si la situación emocional y la calidad de vida previa a la transferencia embrionaria tiene un impacto en el resultado de embarazo positivo o negativa.
- Analizar el impacto del resultado de embarazo en la situación emocional y la calidad de vida de las mujeres que han realizado un tratamiento de reproducción asistida.

7.2.2 Objetivo 2

Los problemas vinculados a la infertilidad, su diagnóstico y su tratamiento, se consideran un evento estresante que provoca un deterioro psicológico y social para las parejas y mujeres solas con deseo reproductivo. Aunque existe evidencia de que parte de este impacto psicológico y en la calidad de vida está relacionado con las técnicas de reproducción asistida, apenas se ha estudiado el papel que desempeñan los fármacos utilizados durante los tratamientos.

En los tratamientos convencionales de RA (FIV/ICSI) se administran a la mujer hormonas propias del ciclo natural (pero en concentraciones no fisiológicas) con el fin de obtener el máximo número de ovocitos maduros. El efecto negativo de estos fármacos para la estimulación ovárica, a nivel biológico, ha sido y sigue siendo objeto de estudio, pero no existen estudios acerca de su efecto psicológico en la mujer. En los tratamientos de maduración *in vitro* de ovocitos (MIV) se extraen ovocitos inmaduros sin estimulación hormonal o con dosis bajas y se maduran *in vitro* en medios de cultivo controlados. El estudio de las diferencias entre ambos grupos nos ofrecerá un mejor entendimiento del rol que desempeñan los fármacos para la estimulación ovárica en el impacto emocional y en la calidad de vida de los tratamientos de reproducción asistida. Por tanto, el **segundo objetivo** de esta tesis es estudiar el efecto diferencial del tipo del tratamiento de RA (FIV convencional vs MIV) en la experiencia física, psicológica y relacional de mujeres infértiles con SOP.

Objetivos específicos relacionados:

- Estudiar el efecto diferencial de la TRA en el ajuste emocional de las mujeres con SOP medido a través de la escala hospitalaria de ansiedad y depresión (HADS) .
- Analizar las diferencias en las reacciones físicas adversas asociadas a los tratamientos de RA en función de la TRA aplicada.

- Estudiar el efecto diferencial de la TRA en la calidad de vida de las mujeres con SOP medida a través de la escala FertiQoL de Calidad de vida en infertilidad.

7.2.3 Objetivo 3

Los resultados clínicos de la MIV son significativamente menos satisfactorios, con los protocolos disponibles hasta el momento, si los comparamos con los protocolos convencionales de estimulación ovárica, por lo que el uso de la MIV aún no se ha extendido en medicina reproductiva. Otro de los factores que explica su bajo uso es que, aunque la descripción de los primeros pasos de la MIV no es reciente, sí lo es el desarrollo de la investigación centrada en la mejora de los medios de cultivo y los protocolos de intervención para mejorar su eficacia, por lo que aún se considera una técnica experimental en desarrollo. Para contribuir al conocimiento del desarrollo de la MIV como alternativa terapéutica, un **tercer objetivo** de esta tesis es estudiar los resultados clínicos de las TRA aplicadas.

Objetivos específicos relacionados:

- Analizar las diferencias en los resultados entre las dos TRA aplicadas, en términos de número de ovocitos obtenidos, número de embriones disponibles, número de visitas al centro de reproducción y resultado de embarazo.
- Analizar si la situación emocional y la calidad de vida previa a la transferencia embrionaria tiene un impacto en el resultado de embarazo positivo o negativo en las mujeres de cada uno de los grupos experimentales.

8

MÉTODOS

8 MÉTODO

8.1 Diseño

La población de estudio son mujeres infértiles con diagnóstico de ovarios poliquísticos (SOP) que realizan un tratamiento de reproducción asistida (RA).

Los objetivos principales de esta tesis se abordan desde metodologías de investigación con dos diseños diferentes.

El estudio que aborda el primer objetivo implica un diseño observacional descriptivo prospectivo. Se estudian las diferencias en los niveles de ansiedad y depresión, las reacciones físicas adversas y el impacto en la calidad de vida del total de las mujeres participantes en tres momentos diferentes de evaluación (inicio del ciclo de tratamiento de, tras la punción ovárica, y final del ciclo de tratamiento). Este mismo diseño, pero con corte transversal, aborda también el estudio del efecto del resultado de embarazo en el ajuste emocional y la calidad de vida.

El segundo y tercer objetivo se aborda en un estudio epidemiológico de tipo experimental, de muestreo no aleatorio y de diseño longitudinal. Los dos tipos de intervenciones a estudio son: la fecundación in vitro (FIV) con estimulación ovárica convencional (grupo FIV) y la maduración in vitro de ovocitos (MIV) seguida de fertilización in vitro. Se estudia el efecto de la técnica de reproducción asistida (TRA) aplicada en: los niveles de ansiedad y depresión, las reacciones físicas adversas experimentadas y el impacto en la calidad de vida de las mujeres participantes en tres momentos diferentes de evaluación (inicio de TRA, tras punción ovárica, y final de TRA). Este mismo diseño, pero con corte transversal, aborda también el estudio del efecto de la TRA aplicada (FIV vs MIV) en los resultados médicos del tratamiento de RA.

8.2 Participantes

La muestra la forman mujeres a la espera de inicio de tratamiento de RA en la Unidad de Reproducción Humana “Centrum voor Reproductieve Geneeskunde”, de Bruselas (Bélgica). Se consideraron como criterios de inclusión una historia de un año o más de infertilidad, una edad comprendida entre los 18 y 37 años y morfología de ovario poliquístico definida como la presencia

de 12 o más folículos pequeños observados durante ecografía pélvica basal según los criterios del consenso de Rotterdam de 2003 (Rotterdam/ESHRE, 2004).

Se excluyeron los casos en los que existía contraindicación médica para el embarazo y aquellos en los que la barrera idiomática (escaso conocimiento de francés, flamenco o inglés) no permitía completar los cuestionarios de evaluación de manera confiable. Aquellas pacientes cuyos problemas de fertilidad no se asociaban al SOP también fueron excluidas para asegurar la homogeneidad de los grupos dado que, hasta el momento, ésta es la circunstancia médica que representa el mayor ámbito de aplicación de la técnica de MIV (Zheng, Xiaoying et al.; 2022). Otros aspectos que se consideraron criterios de exclusión fueron: pacientes con endometriosis de alto grado (> grado 2), pacientes que requerían diagnóstico genético preimplantacional (DGP) y pacientes que requerían FIV con espermatozoides recuperados mediante biopsia testicular (figura 9).

Criterios de inclusión
Historia de 1 año o más de infertilidad
Edad entre 18 y 37 años
Morfología de ovarios poliquísticos
Criterios de exclusión
Contraindicación médica para el embarazo
Barrera idiomática
Infertilidad no asociada a SOP
Endometriosis > grado 2
Necesidad de DGP

Figura 9. Criterios de inclusión y de exclusión

Las mujeres que recurrieron a la Unidad referida para comenzar un ciclo de tratamiento y cumplían criterios de inclusión fueron invitadas a participar en el estudio independientemente de que la infertilidad fuera primaria o secundaria. La figura 10 muestra los detalles del número de participantes que conformaba cada grupo de tratamiento (MIV y FIV) en los tres momentos de evaluación y las causas que motivaron la salida del estudio.

En el momento basal, al inicio del tratamiento de RA, 149 mujeres (74 en el grupo FIV y 75 en el grupo MIV) accedieron a participar y completaron los cuestionarios representando la muestra final

para los análisis presentados en este estudio en relación al primer momento temporal (T1).

Tras esta primera evaluación, 25 participantes salieron del estudio (7 mujeres no completaron ningún cuestionario más, 5 retiraron el consentimiento, en 4 casos tuvo que cancelarse el ciclo de RA por razones médicas, en otros 4 casos también razones médicas obligaron a aplicar una TRA diferente, 3 mujeres se quedaron embarazadas de forma natural sin necesidad de TRA y 2 mujeres nunca llegaron a empezar el tratamiento). Además, otras 7 participantes no rellenaron los cuestionarios en el segundo momento de evaluación pero sí lo hicieron tras la finalización del ciclo de TRA en el tercer momento temporal. Por tanto, la muestra final para el segundo momento de evaluación, tras la punción ovárica, (T2) fue de 117 participantes (57 en el grupo FIV y 60 en el grupo MIV).

Desde la evaluación del segundo momento temporal, 19 participantes abandonaron el estudio: 14 mujeres no completaron más tests o no los completaron correctamente, una participante retiró el consentimiento, 1 mujer logró un embarazo por medios naturales a mitad del ciclo de TRA, en 2 casos se canceló la TRA por criterio médico y 1 mujer detuvo y abandonó el tratamiento de RA de forma unilateral. De esto modo, fueron 98 las mujeres que llegaron al tercer momento temporal (final del ciclo de tratamiento de RA) con las evaluaciones de los tres momentos temporales al completo. No obstante, a estas 98 participantes se suman otras 7 mujeres que no fueron evaluadas en T2 pero sí al finalizar el ciclo de RA, por lo que la muestra final para el tercer momento de evaluación estuvo compuesta por 105 mujeres (51 en el grupo FIV y 54 en el grupo MIV).

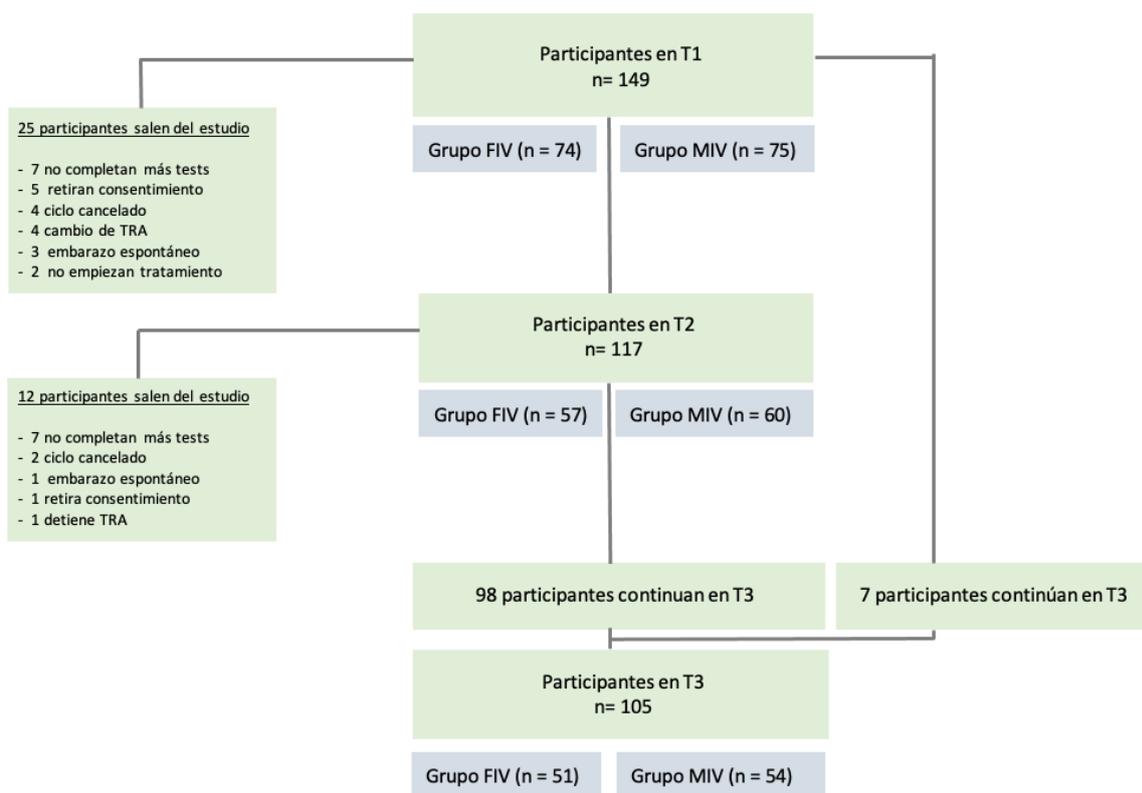


Figura 10. Flujo de participantes en el estudio

8.3 Instrumentos de medida

La batería de evaluación consta de los siguientes instrumentos:

8.3.1 Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión

La escala HADS (Zigmond, Anthony y Snaith, Phillip; 1983) fue desarrollada para detectar estados de depresión y ansiedad en pacientes de servicios hospitalarios no psiquiátricos que cumplieran las siguientes condiciones: No estar contaminado o contaminada por la sintomatología de la enfermedad física que presenta el o la paciente. Diferenciar claramente entre los trastornos de tipo depresivo y los de tipo ansioso.

Al contrario que otros cuestionarios esencialmente concebidos para utilización en contexto psiquiátrico, la escala HADS permite evaluar de forma breve los niveles de ansiedad y depresión en poblaciones no psiquiátricas. Una de las ventajas de su utilización consiste en que permite

identificar niveles más leves de ansiedad, excluyendo síntomas somáticos que pueden arrojar falsos positivos, tal y como se ha observado en otro tipo de instrumentos (Froese, Arthur et al.; 1974).

Se trata de un cuestionario autoaplicado de 14 ítems que permite identificar niveles de ansiedad y depresión a través de dos subescalas compuestas por 7 ítems relativos a depresión (HADS-D) y otros 7 ítems relacionados con la ansiedad (HADS-A). Los ítems referidos a depresión están más relacionados a un estado de anhedonia, y los que evalúan ansiedad reflejan un estado de ansiedad generalizado (Zigmond, Anthony y Snaith, Phillip; 1983).

- Subescala de ansiedad: centrada en sus manifestaciones psíquicas (tensión, nerviosismo, aprensión, preocupación, inquietud, nervios en el estómago, angustia). Son los ítems impares.
- Subescala de depresión: centrada en el concepto de anhedonia (disfrute, risa, alegría, torpeza, interés por el aspecto personal, ilusión). Son los ítems pares.

Para cada uno de los 14 ítems existen cuatro posibilidades de respuesta en una escala Likert de 4 puntos que varían de 0 (bajo) a 3 (elevado) y describen, bien la intensidad del síntoma, bien la frecuencia de presentación. Todos los ítems hacen referencia a cómo se ha sentido la persona durante la última semana. La puntuación final de cada subescala es la suma de sus ítems y varía entre 0 y 21 puntos. Una mayor puntuación implica mayor presencia del rasgo que mide.

Los autores sugieren una puntuación de 8 como punto de corte para determinar el diagnóstico clínico de ansiedad y depresión, considerando los valores inferiores como ausencia de ansiedad y depresión. A su vez, se han descrito puntos de corte bajo el criterio de severidad estableciendo como “normal” valores entre 0 y < 8 puntos, “leve” valores entre 8 y < 11 puntos, “moderada” valores comprendidos entre 11 y < 16 puntos, y “severa” cuando es igual o superior a 16 puntos. Los mismos autores refieren que se puede usar una puntuación total (HADS-Total) como un indicador clínico, siempre y cuando se analice como un índice de desajuste emocional (Zigmond, Anthony y Snaith, Phillip; 1994).

8.3.2 Cuestionario de Calidad de vida en infertilidad: FertiQoL

El cuestionario FertiQoL (Boivin, Jacky et al., 2008, 2011a) es un instrumento desarrollado por las Sociedades Europea y Norteamericana de Medicina Repro-ductiva, está validado internacionalmente, y aborda la evaluación específica de la calidad de vida en personas infértiles. Consta de un total de 34 ítems presentados en una escala Likert de 5 puntos (de 0 a 4) y está formada por dos escalas principales que abordan 6 dimensiones de la calidad de vida relacionada con los problemas de fertilidad.

a) La Escala Core-Fer-tiQoL consta de 24 ítems y hace referencia a la dimensión bio-psico-social de la calidad de vida a través de 4 subescalas:

- La subescala emocional evalúa las emociones negativas asociadas a los problemas de fertilidad (por ejemplo: celos y resentimiento, tristeza, depresión).
- La subescala Mente-Cuerpo evalúa los síntomas físicos negativos (fatiga, dolor, etc.) y alteraciones cognitivas o conductuales (por ejemplo: falta de concentración, actividades diarias interrumpidas, planes de vida retrasados) como resultado de la infertilidad.
- La subescala Relacional hace referencia a los componentes de la relación conyugal que se han podido ver afectados por problemas de fertilidad (sexualidad, comunicación, compromiso, etc.).
- La subescala Social mide el grado en que las interacciones sociales se han visto afectadas debido a la infertilidad (inclusión social, expectativas, estigma, apoyo).

b) La Escala Treatment-FertiQoL consta de 10 ítems y valora la calidad de vida relacionada con el tratamiento de RA a través de 2 subescalas:

- La subescala Tolerabilidad evalúa los síntomas mentales y físicos y la alteración de la vida diaria en relación al tratamiento.
- La subescala Satisfacción evalúa la satisfacción con la calidad del tratamiento y la satisfacción en la relación con el personal sanitario.

La escala FertiQol posee además dos ítems adicionales que miden la salud física general y la satisfacción con la vida.

Ofrece tanto puntuaciones en cada una de las 6 subescalas, como en cada una de las 2 escalas; así como una puntuación total (como resultado del global de los ítems) con rango de 0-100 en el que mayor puntuación implica una mayor calidad de vida (Figura 11).

FertiQol ha demostrado ser un instrumento válido y fiable para medir el impacto de los problemas de fertilidad y su tratamiento en la calidad de vida (alfa de Cronbach en el rango de 0,72 y 0,92 en los estudios de validación) (Boivin, Jacky et al.; 2011a).

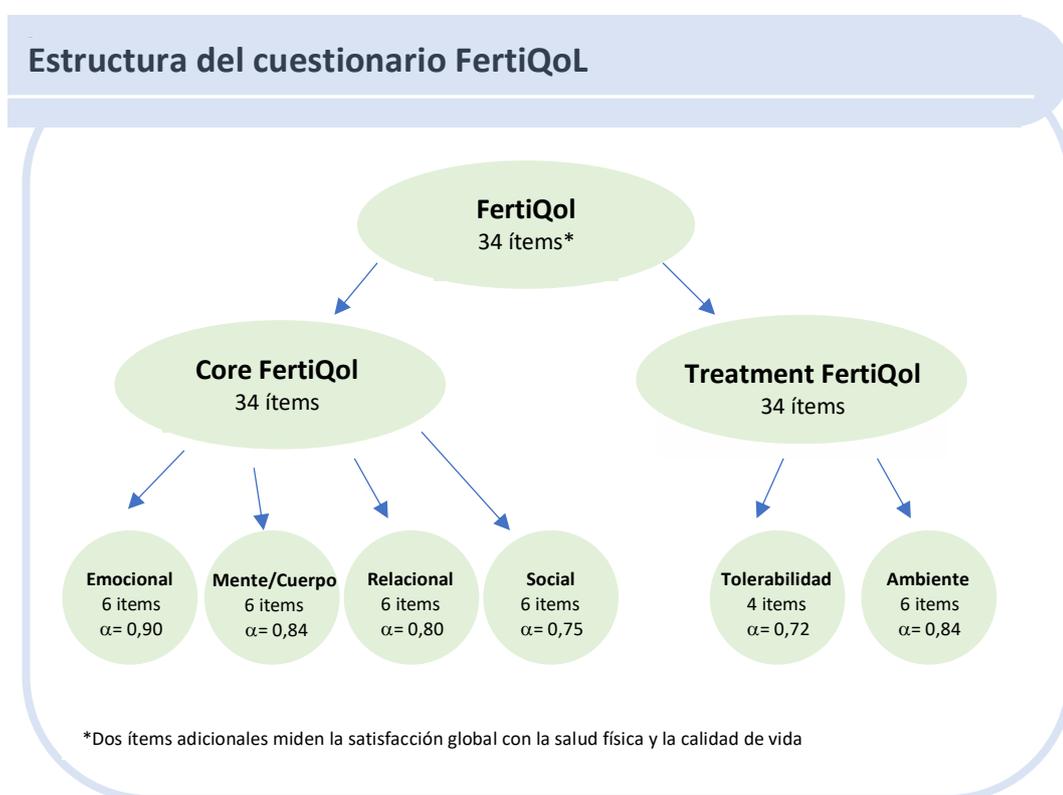


Figura 11. Estructura del cuestionario FertiQol. Adaptado de FertiQol Structure [Fotografía], por Cardiff University, 2021, Cardiff. (<http://sites.cardiff.ac.uk/fertiqol/description/instrument-description>) CC BY 2.0

8.3.3 Cuestionario de Reacciones Físicas Adversas

Para evaluar los efectos adversos que experimentan las pacientes debido a la medicación y el procedimiento médico, se ha utilizado una encuesta de elaboración propia de carácter

autoaplicado y con posibilidad de selección múltiple en la respuesta en el que se listan síntomas cardiovasculares, respiratorios, neurológicos, genitourinarios, musculo-esqueléticos, dermatológicos, gastrointestinales, dolor en el lugar de la punción ovárica, y reacciones en el lugar de la inyección. El cuestionario ha sido creado atendiendo a los efectos secundarios que los fármacos utilizados en RA muestran en sus fichas técnicas y a la literatura publicada sobre el tema (Heredia, Miriam; 2012. Dickey, Richard et al.; 2002. The European and Israeli Study Group on Highly Purified Menotropin versus Recombinant Follicle-Stimulating Hormone, 2002; Kinoshita, Toshikiko, 1999).

- Sistema nervioso central: cefaleas, cambios de humor, mareos, insomnio.
- Cardiovasculares: sofocos, cambios de tensión arterial, palpitaciones.
- Respiratorios: irritación nasal, infección respiratoria, rinitis, lagrimeo
- Genitourinarias: prurito vaginal, sangrado vaginal, dolor torácico, alteraciones urinarias
- Musculo-esqueléticos: dolor de espalda, dolor muscular
- Dermatológicos: acné, seborrea, hirsutismo, alopecia
- Endocrino-metabólicas: cambios de peso, retención de líquidos, piernas hinchadas
- Gastrointestinales: hinchazón abdominal, náuseas, cambios de apetito, diarrea
- Reacciones en el lugar de la inyección: enrojecimiento, picor, escozor
- Dolor en el momento de la recuperación de ovocitos

8.3.4 Hoja de datos inicial

Se trata de una entrevista heteroaplicada diseñada específicamente para esta investigación con el objetivo de extraer datos personales y sociodemográficos y datos de la historia médica de infertilidad de las mujeres participantes en el estudio.

8.3.4.1 Variables sociodemográficas y datos personales

Con el fin de evaluar las características sociodemográficas y personales de las mujeres en el momento del inicio del tratamiento se obtiene información sobre edad, origen étnico, preferencia sexual, nivel educativo, situación laboral, creencias religiosas y hábitos (tabaquismo, consumo de alcohol, horas diarias de sueño).

8.3.4.2 Variables médicas y de infertilidad

Con el objetivo de obtener información sobre la historia clínica de infertilidad de las mujeres del estudio se abordan aspectos como el diagnóstico (infertilidad primarias o secundarias), la etiología de infertilidad (masculina, femenina, mixta o desconocida), la duración de la historia de infertilidad (en meses), la existencia de tratamientos previos (inseminación artificial, fecundación in vitro, otros), el ciclo menstrual (regular o irregular), el fenotipo del SOP, los parámetros hormonales presentados al inicio del tratamiento, la historia obstétrica (embarazos previos, abortos previos, número de hijos) y los antecedentes psicológicos (si se ha consultado alguna vez con un profesional de la salud mental).

8.3.5 Hoja de datos final

Con el objetivo de obtener información relacionada con el tipo del tratamiento utilizado y los parámetros de respuesta al tratamiento se obtiene información acerca del tipo de técnica utilizada (FIV convencional o MIV), el número de visitas realizadas al centro desde el inicio hasta el final del tratamiento (entendido como día en el que se informa del resultado del mismo), el tiempo transcurrido entre el inicio y el final del tratamiento (en días), el tipo de protocolo farmacológico utilizado en el grupo FIV (hCG vs GnRHagonosit), el número de ovocitos obtenidos, el tipo de anestesia utilizada para la extracción de ovocitos (cuando la hubo), el número de embriones obtenidos para transferir o criopreservar, el número de embriones transferidos, y el resultado del tratamiento (negativo, embarazo bioquímico, embarazo ectópico, aborto espontáneo, aborto retenido, embarazo único con latido fetal, embarazo gemelar con latido fetal). La tabla 3 resume las variables estudiadas y los correspondientes instrumentos utilizados.

VARIABLES DEL ESTUDIO	INSTRUMENTOS UTILIZADOS
VARIABLES INDEPENDIENTES	
<ul style="list-style-type: none"> • Sociodemográficas Edad Origen étnico Preferencia sexual Nivel educativo Situación laboral Creencias religiosas • Hábitos de vida Horas diarias de sueño Consumo de tabaco Consumo de alcohol Índice de masa corporal • Historia médica y de infertilidad Antecedentes psicológicos Embarazos previos Abortos previos Hijos/as previos Tipo de fertilidad Etiología de infertilidad Duración de infertilidad Tratamientos de RA previos Regularidad del ciclo menstrual Fenotipo PCOS Parámetros hormonales 	HOJA DE DATOS INICIAL (T1)
<ul style="list-style-type: none"> • Resultado del tratamiento de RA Número de ovocitos obtenidos Número de embriones obtenidos Duración del ciclo de tratamiento Número de visitas al centro médico Tipo de anestesia utilizada Tipo de activador utilizado en FIV Resultado del tratamiento 	HOJA DE DATOS FINAL (T3)
VARIABLES RESULTADO	
<ul style="list-style-type: none"> • Reacciones físicas adversas • Ansiedad • Depresión • Calidad de vida Emocional Cuerpo-mente Relacional Social Tolerabilidad al tratamiento* Satisfacción con el tratamiento* 	<ul style="list-style-type: none"> • Cuestionario CRFA (T2 y T3) • Escala HADS-A (T1, T2 y T3) • Escala HADS-D (T1, T2 y T3) • Escala FertiQoI (T1, T2 y T3)

* Para el estudio de el efecto de la TRA solo se considera T2 y T3

Tabla 3. Resumen de las variables del estudio y los instrumentos utilizados

8.4 Procedimiento

Una vez establecidos los objetivos de investigación, dado que la MIV es una TRA aún en desarrollo, no encontramos centros de medicina reproductiva en España que incluyeran la MIV en su práctica habitual. Obtuvimos la colaboración del Centro de Medicina Reproductiva del Hospital Universitario de Bruselas (UZ Brussel), en Bélgica. Este hospital es centro de referencia en varias especialidades, entre ellas la Reproducción Humana, siendo relevante en el estudio y aplicación de la MIV.

La solicitud de autorización para realizar esta investigación se presentó en enero de 2017 y fue aprobada por el director médico del centro en febrero de 2017 (Anexo 1). El estudio se registró en clinicaltrials.gov con el número de registro NCT03066349 (Anexo 2). Junto a la autorización del director del centro y el comprobante del registro del estudio en clinicaltrials.gov, se presentó al Comité de ética del hospital Universitario de Bruselas el modelo de consentimiento informado, la memoria del proyecto de investigación que se pretendía llevar a cabo en el hospital y el curriculum vitae de los y las investigadoras participantes. El comité de ética expuso su dictamen favorable a la realización del proyecto en agosto de 2017 quedando registrado con el nombre de "EMAQOL_2017" y con el número "143201732142" (Anexo 3).

Por otro lado, el tratamiento de la información y de los datos de las participantes se ha realizado según lo especificado en la Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal. Para tal fin, se llevó a cabo el procedimiento estipulado por la Universidad del País Vasco de Declaración de fichero y Documento de Seguridad con el número de registro: 2080310015-INA0180 (Anexo 4). Los datos obtenidos a través de los registros se incorporaron a una base de datos anónima informatizada sin el nombre de la participante u otros datos de identificación. Dicha base de datos está protegida por una contraseña administrada a la investigadora principal y al investigador responsables del fichero. La información digitalizada fue igualmente protegida por contraseña. La información documental (consentimiento informado, hoja de recogida de datos y cuestionarios) de la investigación se ha almacenado en un lugar seguro, bajo llave, al cual sólo tiene acceso el personal autorizado. Los registros se identifican por un código alfanumérico que identifica el caso sin incluir ningún dato de carácter personal de las participantes, y éste se realiza a través del investigador principal y clínico responsable.

Las participantes en el estudio fueron mujeres con al menos un año de historia de infertilidad que buscaban ayuda médica especializada para intentar resolver sus dificultades de fertilidad en la clínica “Centrum voor Reproductieve Geneeskunde” de la Universitair Ziekenhuis Brussel (UZ Brussel), de Bélgica.

Se proporcionaron los instrumentos de medida a los y las profesionales sanitarias, previa formación en la aplicación de los cuestionarios para facilitar la participación de las pacientes en este estudio. La colaboración por parte de la enfermera y del médico ginecólogo se produjo a lo largo de todo el proceso de recogida de datos. La fase de reclutamiento se llevó a cabo desde el mes de agosto de 2017 hasta septiembre de 2020 y la recogida de datos finalizó en septiembre de 2021. Cabe destacar que el estudio se vio afectado por la pandemia SARS-Cov19 en las interrupciones que se produjeron en la atención médica a causa de las restricciones establecidas por el gobierno de Bélgica, lo que dificultó y enlenteció el proceso de evaluación y seguimiento.

Las mujeres que recurrieron a la Unidad referida para comenzar un ciclo de tratamiento fueron informadas por el médico especialista en infertilidad en consulta presencial e invitadas, de manera no directiva, a colaborar en el estudio independientemente de que la infertilidad fuera primaria o secundaria. Todas las pacientes que aceptaron participar fueron remitidas a un miembro del equipo investigador que tras explicar los objetivos de la investigación y los propósitos del estudio, solicitaba un consentimiento informado por escrito (Anexo 5). Se señaló también la garantía de confidencialidad de los datos personales, la participación voluntaria y la posibilidad de desistir de su participación en cualquier momento del proceso. Se excluyeron aquellas pacientes cuyos problemas de fertilidad no se asociaban al SOP para que los grupos fueran homogéneos puesto que, hasta el momento, ésta es la circunstancia médica que representa el mayor ámbito de aplicación de la técnica MIV (Zheng, Xiaoying et al.; 2022). Se asignaron, en función de la preferencia de las pacientes y tras la aportación objetiva de información por parte del equipo médico, al grupo de tratamiento estimulación ovárica in vitro (MIV) o al grupo de tratamiento de estimulación estándar (FIV).

Dado que en Bruselas existen 2 idiomas oficiales y el inglés es igualmente muy habitual, el consentimiento informado y los formularios autoaplicados por las participantes: las escalas HADS (Anexo 6) y FertiQoL (Anexo 7), se prepararon en 3 idiomas (francés, neerlandés e inglés) . El cuestionario de reacciones físicas adversas RFA (Anexo 8) y las hojas de registro inicial (Anexo 9) y

final (Anexo 10) eran aplicados por los investigadores mediante entrevista, y solo se prepararon en inglés). En los anexos de este trabajo se ha incorporado, además, la versión en castellano de los tres instrumentos utilizados.

8.4.1 Fases de evaluación

La evaluación de las variables en estudio se realizó en 3 momentos diferentes:

- T1: En el momento de admisión (y antes de la elección del tipo de tratamiento) tras el asesoramiento acerca de los objetivos de la investigación y los propósitos del estudio se completó la hoja de recogida inicial mediante una entrevista estructurada y heteropalicada que recogía datos sociodemográficos, de hábitos de vida y datos acerca de la historia médica de infertilidad de las mujeres participantes. Además, se les entregaba el formulario que contenía los test HADS y FertiQoI y que una vez completados eran entregados en la siguiente visita médica.
- T2: Tras la punción ovárica y recuperación de ovocitos. Se entregaba a las mujeres participantes el formulario correspondiente a los test HADS y FertiQoI y se les aplicaba, mediante entrevista, el cuestionario CRFA de reacciones físicas adversas percibidos en esta fase del tratamiento.
- T3: Tras el resultado de la primera transferencia de embriones, más específicamente:
 - a) En el grupo de FIV convencional:
 - en caso de embarazo, después de la transferencia de embriones frescos: en la consulta externa tras la ecografía de embarazo de siete semanas.
 - en caso de embarazo, después de la primera transferencia de embriones congelados (tras aplicar la política de congelación total): en la clínica ambulatoria, después de la ecografía de embarazo de siete semanas.
 - en caso de no embarazo, después de la transferencia de embriones frescos: en la consulta externa, antes del inicio del ciclo de transferencia de embriones

congelados (si los había) o antes del inicio de un nuevo ciclo de FIV.

- en caso de no embarazo, después de la primera transferencia de embriones congelados (tras aplicar la política de congelación total): en la clínica ambulatoria, antes del inicio del siguiente ciclo de transferencia de embriones congelados (si los había) o antes del inicio del nuevo ciclo de FIV.

b) En el grupo IVM:

- en caso de embarazo, después de la transferencia de embriones frescos: en la consulta externa tras la ecografía de embarazo de siete semanas.

- en caso de embarazo, después de la primera transferencia de embriones congelados (tras aplicar la política de congelación total): en la clínica ambulatoria, después de la ecografía de embarazo de siete semanas.

- en caso de no embarazo, después de la transferencia de embriones frescos: en la consulta externa, antes del inicio del ciclo de transferencia de embriones congelados (si los había) o antes del inicio de un nuevo ciclo de IVM

- en caso de no embarazo, después de la primera transferencia de embriones congelados (tras aplicar la política de congelación total): en la clínica ambulatoria, antes del inicio del siguiente ciclo de transferencia de embriones congelados (si los había) o antes del inicio del nuevo ciclo de IVM.

Cuando no hubo embriones disponibles después de la FIV convencional o la MIV, la evaluación T3 se realizó durante la visita de seguimiento en la consulta externa.

En este tercer momento temporal las mujeres participantes respondieron a los test HADS y FertiQoI, y el investigador entrevistó a las participantes para completar el cuestionario CRFA de reacciones físicas adversas y completó la hoja de tratamiento final con los datos de los resultados del ciclo de tratamiento de RA

8.4.2 Descripción de los protocolos de TRA

8.4.2.1 Protocolo FIV

Las pacientes del grupo de tratamiento convencional de FIV se sometieron a estimulación con gonadotropinas de acuerdo con el protocolo de antagonistas de GnRH descrito en De Vos, Michel et al.; 2018.

Las mujeres bajo FIV se sometieron a un ciclo de tratamiento usando FSH recombinante (rFSH) o gonadotropina menopáusica humana (HMG) en un protocolo antagonista de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH). La dosis inicial de gonadotropina utilizada se basó en el índice de masa corporal (IMC) de cada paciente. En general, la dosis individualizada se seleccionó con el objetivo de evitar una respuesta excesiva, definida como 18 o más folículos mayores de 11 mm el día de la inducción a la ovulación (Griesinger , George et al.; 2006). Las pacientes se autoadministraron inyecciones diarias de 50 a 225 UI de rFSH (Puregon, MSD o Gonal-F, Merck Serono) o HMG altamente purificada (Menopur, Ferring) a partir del día 2 o 3 de su ciclo menstrual o después de un sangrado por privación, seguido de una dosis diaria de 0,25 mg de antagonista de GnRH (Orgalutran, MSD o Cetrotide, Merck Serono) en un protocolo fijo a partir del día 6 de estimulación. Como desencadenante final de la maduración de los ovocitos, se administraron 5000 UI o 10 000 UI de HCG (Pregnyl, MSD) tan pronto como se observaron tres folículos de 17 mm de diámetro. En mujeres que tenían al menos 18 folículos >11 mm de diámetro previamente a la punción ovárica, se administraron 0,2 mg de triptorelina (Gonapeptyl, Ferring) en lugar de HCG para reducir el riesgo de SHO (Papanikolaou, Evangelos et al., 2005). La recuperación de ovocitos se programó 36h después de la inducción de la ovulación.

Los ovocitos recolectados en cada mujer se inseminaron mediante FIV convencional, inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI) o mediante una combinación de FIV e ICSI. Los embriones se cultivaron hasta el día 3 o el día 5 en función del número de embriones de buena calidad morfológica en el día 3. Más concretamente, en el caso de al menos 4 embriones de muy buena calidad (al menos 7 células con un máximo de fragmentación del 10 %) o de buena calidad (al menos 6 células con una fragmentación máxima del 20 %) el día 3, el cultivo de embriones se extendió hasta el día 5. Se transfirieron uno o dos embriones frescos. Las mujeres se autoadministraron tabletas de progesterona micronizada (Utrogestan) de 200 mg tres veces al día

por vía vaginal para el soporte de la fase lútea desde el día 1 después recuperación de ovocitos en adelante, hasta las 7 semanas de gestación. En caso de desencadenamiento del agonista de GnRH debido a un mayor riesgo de SHO o debido a niveles elevados de progesterona sérica $-1,5$ ng/ml el día del desencadenante de la ovulación, se administró soporte lúteo mejorado o los embriones se criopreservaron de forma electiva a discreción del médico y tras reflexionarlo con los y las pacientes (Devroey, Paul et al.; 2011. Humaidán, Peter; 2013).

8.4.2.2 Protocolo MIV

El protocolo IVM se representa en la figura 12, y ha sido descrito previamente por Shari Mackens y colaboradores (Mackens, Shari et al.; 2020).

La MIV se realizó después de una estimulación corta de 3 días de inyecciones autoadministradas de gonadotropina menopáusica humana (hMG) altamente purificada (Menopur, Ferring Pharmaceuticals, Aalst, Bélgica) a una dosis diaria de 225, 225 y 150 UI. Los complejos cúmulos-ovocitos (COC) se recuperaron entre 42 y 44 h después de la última inyección de hMG. Todos los procedimientos de recuperación de ovocitos en este estudio se realizaron con una aguja de una sola luz de calibre 17 (Cook Medical, K-OPS-1230-VUB, Limerick, Irlanda) y una presión de succión de -70 mmHg. Los aspirados foliculares se recolectaron en fluido tubárico humano (IVF BasicsV RHTF HEPES, Gynotec BV Malden, el Países Bajos) suplementado con heparina (5000 UI/ml, Heparin Leo, Leo Pharma, Bélgica; concentración final de heparina 20 UI/ml) y filtrado a través de un filtro celular (FalconR,V tamaño de malla 70 μ m, BD Biociencias, CA, EE. UU.). Después de la recolección, los COC se lavaron en un medio de cultivo LAG (IVM System, Medicult, Origio) y se incubaron en un medio de cultivo MIV (IVM System, Medicult, Origio) suplementado con 75 mIU/ml de hMG (Menopur, Ferring, Saint-Prex, Suiza), 100 mIU/ml de hCG (Pregnyl, Organon, MSD, Haarlem, Países Bajos) y 10 mg/ml de HSA (Vitrolife) durante 30h en una placa de cuatro pocillos con recubrimiento de aceite (Ovoil, Vitrolife, Göteborg, Suecia). Los COC se cultivaron en grupos de 10 COC por pocillo en un medio MIV de 500 μ l a 37°C por debajo del 6 % de CO₂ en aire. Después del cultivo MIV, los ovocitos se desprendieron mecánica y enzimáticamente de sus capas de cúmulos bajo un microscopio estereoscópico y se evaluó la maduración de los ovocitos bajo microscopio invertido.

Los ovocitos maduros se inseminaron mediante ICSI al espermatozoide de la pareja. La fertilización se

evaluó 16-18h después de la inseminación por la presencia de dos pronúcleos. Los ovocitos y embriones fertilizados se cultivaron en un medio de gotitas individuales de 25 μ l con recubrimiento de aceite hasta el día 3 o hasta el día 5 (o el día 6) después de la ICSI, según el número de embriones disponibles el día 3. En ciclos con al menos cuatro embriones en el día 3, que se clasificaron como embriones transferibles o de buena calidad de acuerdo con los criterios descritos por Van Landuyt, Liesbet et al. (2013), los embriones se cultivaron hasta el día 5 o 6. Los blastocistos se clasificaron según el sistema de clasificación de Gardner, David y Schoolcraft, William (1999).

Los embriones se transfirieron frescos o vitrificados de forma selectiva, como fue descrito previamente en Mostinckx, Linde et al. (2019). Específicamente, los embriones se cultivaron hasta el estadio de blastocisto y se realizó la transferencia de embriones frescos el día 5 si se observaban al menos cuatro embriones en estadio de escisión de buena calidad morfológica el día 3; si no, los embriones se vitrificaron de forma selectiva el día 3 después de la ICSI. Los blastocistos del día 6 se transfirieron después de la vitrificación para lograr una sincronización embrionaria-endometrial más apropiada.

El protocolo de preparación del endometrio en ciclos de MIV con transferencia de embrión en fresco implicó dos dosis diarias de OestrogelV R (una dosis unitaria de OestrogelV R corresponde a 1,5 mg de gel y contiene 0,75 mg de estradiol) administrado de tres a seis veces al día hasta la semana siete de gestación, reduciéndose después gradualmente y suspendiéndose una semana después. La administración de estrógeno se inició el día anterior a la recuperación de ovocitos. Se llevó a cabo soporte lúteo con progesterona micronizada intravaginal (P, 200 mg tres veces al día; UtrogestanV Besins Healthcare) que se iniciaba la noche previa al día de la ICSI.

La transferencia de embriones vitrificados después de la IVM se inició cuando se alcanzaron los niveles hormonales basales después del ciclo de MIV. Brevemente, el endometrio se preparó con Oestrogel transdérmicoV (2 unidades administradas tres veces al día) o con valerato de estradiol oral (ProgynovaV R, Bayer-Schering Pharma AG, Berlín, Alemania) en una dosis de 2 mg tres veces al día, según criterio médico. Cuando se alcanzaba un grosor endometrial mayor de 6 mm se iniciaba soporte lúteo mediante tabletas de progesterona micronizada intravaginal (P, 200 mg tres veces al día; UtrogestRa,n BVesins Salud), y se programó la transferencia de uno o dos embriones entre 5 y 7 días después, según el estadio del embrión. La transferencia de embriones vitrificados

de día 3 se realizó 1 día después de la desvitrificación, mientras que los blastocistos vitrificados se transfirieron el mismo día de la desvitrificación. La administración de estrógenos se continuó hasta que se realizó una prueba de embarazo y continuó hasta la semana 7 de gestación si la prueba de embarazo era positiva, para reducirse después gradualmente y suspenderse 1 semana después.

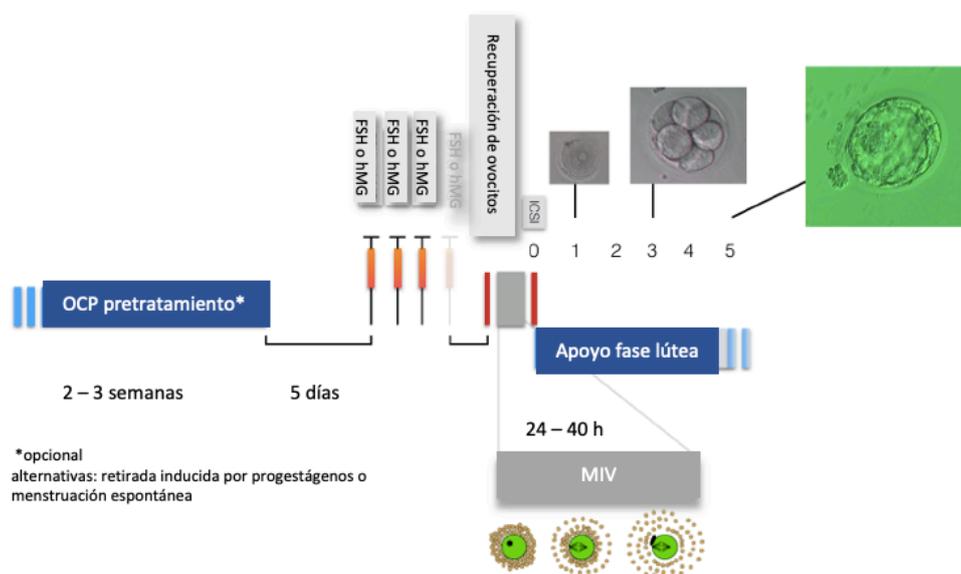


Figura 12. Protocolo MIV utilizado en el estudio

8.5 Análisis estadístico

8.5.1 Cálculo del tamaño muestral

Para el cálculo del tamaño muestral, se utilizó el programa informático G-Power (Faul, Franz et al.; 2007). Al no disponer de datos preliminares en la bibliografía de las variables resultado en los tratamientos con maduración in vitro, se optó por realizar un estudio preliminar con 34 participantes en cada grupo. Se realizaron cálculos post hoc de potencia estadística en todas las variables resultado del estudio preliminar y en los tres tiempos de tratamiento. Aceptando un riesgo alfa de 0,05 y riesgo beta inferior al 0,2 en un contraste bilateral, y asumiendo una tasa de pérdidas en el seguimiento del 15%, el número mínimo mínimo de participantes a reclutar a fin de tener el poder estadístico suficiente para detectar un efecto del tratamiento sobre las variables resultado fue de 64 para cada grupo.

8.5.2 Fiabilidad de los instrumentos y comparabilidad de los grupos experimentales

Para determinar la magnitud en que los ítems de las escalas miden las variables en estudio, se calcularon los coeficientes Alfa de Cronbach en los tres momentos de evaluación.

Para corregir el sesgo de autoselección y poder comparar los grupos experimentales con el fin de estimar el efecto del tratamiento en las variables resultado en aquellas mujeres que recibieron la maduración in vitro (MIV) frente a aquellas mujeres que recibieron la fertilización in vitro (FIV) se aplicó el procedimiento “propensity score matching” (Austin, Peter; 2011)

En primer lugar, se probó el emparejamiento “vecino más cercano”, uno a uno sin reemplazo, o con emparejamiento completo (Hansen, Ben; 2004) con puntuaciones de propensión estimadas mediante regresión logística, modelización aditiva generalizada, modelización reforzada generalizada, árboles de regresión aditiva bayesiana o árboles de clasificación (Stuart, Elizabeth; 2010. Thoemmes, Felix y Kim, Eun Sook; 2011) del tratamiento sobre las covariables: recuento de folículos antrales (AFC), niveles de hormona antimulleriana (AMH), niveles hormonales de FSH, cálculo de testosterona libre (FTc), nivel de globulina fijadora de las hormonas sexuales (SHBG), etiología de infertilidad, tipo de infertilidad, regularidad del ciclo menstrual, Fenotipo SOP, inseminación intrauterina y trastorno ovulatorio. Estos métodos de emparejamiento produjeron un equilibrio insuficiente. A continuación, se aplicó el emparejamiento completo (Hansen, Ben; 2004) con puntuaciones de propensión estimadas mediante el algoritmo de puntuación de propensión de equilibrio de covariables (CBPS) (Imai, Kosuke y Ratkovic, Marc; 2014), que produjo un equilibrio razonable (Figura 4.8). Este procedimiento se aplicó mediante el paquete R MatchIt (Ho, Daniel et al.; 2011) en la versión 4.2.0 del software R (R Core Team, 2022).

Tras el emparejamiento, las diferencias medias estandarizadas fueron inferiores a 0,1 (0,2) para todas las covariables excepto el trastorno ovulatorio (para el que la diferencia media estandarizada fue cercana a 0,3), lo que indica un equilibrio suficiente.

8.5.3 Análisis de datos según los objetivos planteados

Se utilizaron estadísticos descriptivos para valorar las variables dependientes e independientes empleando frecuencias y porcentajes para las variables cualitativas y medias y desviaciones típicas

o medianas y rangos intercuartílicos, según su grado de simetría, para las cuantitativas. Se consideraron como pérdidas a aquellas participantes en las que se perdían variables fundamentales para el estudio. No se detectaron valores estadísticos atípicos mediante los correspondientes diagramas de caja. Se comprobó el supuesto de normalidad de los datos previamente a los análisis inferenciales mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov, que nos permitió el uso de pruebas paramétricas para los datos de naturaleza cuantitativa.

Para establecer las diferencias en función del Tiempo (inicio, durante y final del ciclo de RA) en las diferentes variables resultado cuantitativas, se realizaron ANOVAS independientes para un diseño factorial de medidas repetidas y comparaciones post hoc por pares utilizando la corrección de Bonferroni, considerando como variable independiente la Fase del tratamiento (inicio, durante y final) y como variables dependientes las puntuaciones en los cuestionarios, HADS, RFA y FertiQoL. Se utilizó el programa informático G Power (Faul, 2007) para el cálculo de la potencia estadística y los tamaños del efecto en las comparaciones significativas.

Para analizar relaciones entre las variables resultado y otras variables se llevaron a cabo comparaciones t-test en las variables nominales de dos grupos, ANOVAS independientes en las variables nominales con más de dos grupos y correlaciones bivariadas mediante el cálculo del coeficiente de correlación de Pearson tras comprobar gráficamente la linealidad de las relaciones entre las variables mediante diagramas de dispersión. Estos análisis estadísticos se efectuaron mediante el paquete estadístico SPSS 26 de IBM para MacOS.

Para estimar los efectos del tratamiento, ajustamos una regresión lineal simple (para los resultados numéricos) o una regresión logística binaria (para los resultados binarios), incluyendo siempre en la estimación las ponderaciones de emparejamiento completas del procedimiento “propensity scores matching”. Se asumió que los coeficientes del tratamiento eran las estimaciones correspondientes del efecto del tratamiento. Se utilizaron las funciones de R `lm()` (para modelos de regresión lineal) y `glm()` (para modelos de regresión binaria) para estimar los coeficientes de cada resultado. Se aplicó una varianza reforzada por conglomerados, tal como se implementó en la función `vcovCL()` del paquete R `sandwich` (Zeileis, Achim et al.; 2020), para estimar el error estándar de los coeficientes de tratamiento, con la pertenencia al estrato correspondiente como variable de conglomerado. Se utilizó la versión 4.2.0 del software R.



9 RESULTADOS

9.1 Característica sociodemográficas, fiabilidad de los instrumentos y comparabilidad de los grupos experimentales

9.1.1 Características sociodemográficas

A continuación, se describen los datos sociodemográficos del total de la muestra y desglosados por grupo de tratamiento. En la tabla 4 se presentan las características sociodemográficas del grupo de mujeres que reciben fecundación *in vitro* (FIV) con estimulación ovárica convencional, del grupo de mujeres que reciben maduración *in vitro* de ovocitos (MIV), y de la muestra total.

El grupo de participantes de la muestra tiene una **edad** comprendida entre los 21 y los 36 años y una media de edad de 29,76 años (DT= 3,46). En el grupo MIV la media de edad es de 28,92 años (DT= 3,48) y en el grupo FIV de 30,63 años (DT= 3,23). A continuación, los gráficos en la figura 13 describen la distribución de la variable edad en ambos grupos de la muestra.

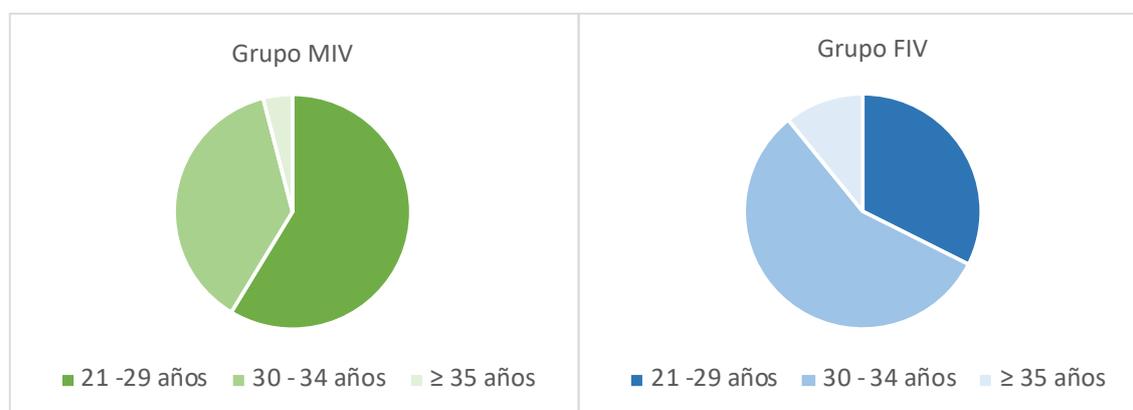


Figura 13. Distribución de la edad en los grupos experimentales

Como podemos observar, la frecuencia de edad más alta en el grupo MIV es la comprendida entre los 21 y los 29 años (37 %), mientras que el grupo FIV estuvo más representado por el rango de edad que va de los 30 a los 34 años (57 %). Esto explica la diferencia estadísticamente significativa al comparar las medias de edad de ambos grupos ($t = -3,036$; $p = 0,003$).

En relación al **origen étnico** de las participantes de la muestra, resulta similar en ambos grupos de

estudio, siendo el caucásico el mayoritario (85,2 %) y el árabe el segundo más representado (6,7 %).

Tabla 4. Características demográficas

	Total (n= 149)		MIV (n= 75)		FIV (n=74)		p
	n	%	n	%	n	%	
Edad (m±DT)	29,76 ± 3,46		28,92 ± 3,48		30,63 ± 3,23		0,003*
18 - 29	68	45,6	44	58,6	24	32,4	
29 - 34	70	47,0	28	37,3	42	56,7	
≥ 35	11	7,4	3	4,0	8	10,8	
Origen étnico							0,855
Caucásico	127	85,2	63	84,0	64	86,5	
Africano	2	1,3	2	2,7	-	-	
Asiático	4	2,7	2	2,7	2	2,7	
Árabe	10	6,7	7	9,3	3	4,1	
Otro	6	4,0	1	1,3	5	6,8	
Preferencia sexual							0,276
Heterosexual	142	95,3	73	97,3	69	93,2	
Homosexual	7	4,7	2	2,7	5	6,8	
Nivel educativo							0,217
Educación primaria	1	0,7	1	1,3	-	-	
Educación secundaria	43	28,9	24	32,0	19	25,7	
Educación superior	105	70,5	50	66,7	55	74,3	
Situación laboral							0,968
Activa	141	94,6	71	94,7	70	94,6	
Desempleo	8	5,4	4	5,3	4	5,4	
Religion							0,798
No creyente	91	61,1	50	66,7	41	55,4	
Cristiana	44	29,5	15	20,0	29	39,2	
Judía	-	-	-	-	-	-	
Islámica	14	9,4	10	13,3	4	5,4	
Budista	-	-	-	-	-	-	
Otra	-	-	-	-	-	-	

MIV: maduración *in vitro* de ovocitos; FIV: fecundación *in vitro*; m: media; DT: desviación típica; p: p value; *significación estadística ($p < 0.05$).

Respecto a la **preferencia sexual**, un 95,3 % de las participantes de la muestra total refiere una preferencia heterosexual respecto a un 4,7 % cuya orientación es homosexual. En el grupo FIV el porcentaje de mujeres homosexuales (6,8 %) es más elevado que en el grupo MIV (2,7 %) pero esta diferencia no resulta estadísticamente significativa ($\chi^2 = 1,392$; $p = 0,233$).

El 70,5 % de las participantes tiene un **nivel educativo** con estudios superiores o universitarios, el 28,9 % refiere tener estudios secundarios y tan solo un 1 % únicamente estudios primarios. Con respecto al nivel educativo en función del grupo de estudio, el perfil es similar. En el grupo FIV el porcentaje de mujeres que refiere educación superior o universitaria es del 74,3 %, un 25,7 % refiere estudios superiores y no hay mujeres con educación primaria o sin estudios. En el grupo MIV el 66,7 % refiere estudios superiores, el 32 % estudios secundarios y un 1,3 % educación primaria.

La mayoría de las mujeres del grupo FIV (94,6 %) y del grupo MIV (93,2 %) se encuentran activas laboralmente en el momento de ser entrevistadas, y solo un 5,4 % en el grupo FIV y un 5,3 % en el grupo MIV se encuentran en **situación laboral** de desempleo.

En atención a las **convecciones religiosas** destaca que la mayoría de las mujeres de la muestra total se definen como “no creyentes” (61,1 %) siendo la convicción religiosa cristiana (29,5 %) la predominante en las mujeres creyentes, seguida de la islámica (14 %). El grupo MIV está compuesto por un porcentaje mayor de mujeres no creyentes (66,7 %) respecto al grupo FIV (55,4 %), menor con creencias cristianas (20 %) y mayor con creencias islámicas (13,3 %) respecto al grupo FIV (39,2 % y 5,4 % respectivamente). No obstante, ninguna de estas diferencias alcanzó significación estadística ($\chi^2 = 0,910$; $p = 0,798$). No hubo representación judía, budista o de otras convicciones en las mujeres de la muestra.

9.1.2 Hábitos de vida

A continuación, se describen las variables relacionadas con los hábitos de vida de la muestra total y por grupo de tratamiento. En la tabla 5 se presentan los hábitos de vida de las mujeres del grupo FIV, de las mujeres del grupo MIV y de la muestra total.

La media de **horas de sueño** diario es de 7,55 horas (DT = 0,94) en el total de las mujeres participantes, con un rango entre las 3 y las 10 horas diarias. Un 9,4 % son activamente fumadoras y un 15,4 % exfumadoras. El 4,7 % de las mujeres consume alcohol de forma habitual y un 15,4 % lo consume de forma ocasional. En el grupo MIV la media de horas diarias de sueño es de 7,42 horas, y respecto al tabaquismo, un 12 % son activamente fumadoras y un 12 % exfumadoras. El consumo de alcohol es habitual en el 2,7 % de las mujeres del grupo MIV y ocasional en el 4 %. En

el grupo FIV la media de horas diarias de sueño es de 7,67 horas, un 6,8 % son activamente fumadoras y un 18,7 % exfumadoras. El consumo de alcohol es habitual en el 6,7 % de las mujeres del grupo MIV y ocasional en el 14,7 %.

El índice de masa corporal (IMC) de las participantes está comprendido entre 15,6 y 40,48 siendo su valor promedio de 25,01 (DT = 5,38) que corresponde a la categoría de normopeso. No se encuentran diferencias estadísticamente significativas en función del grupo de tratamiento. La figura 14 describe la distribución por categorías de la variable IMC en cada grupo.

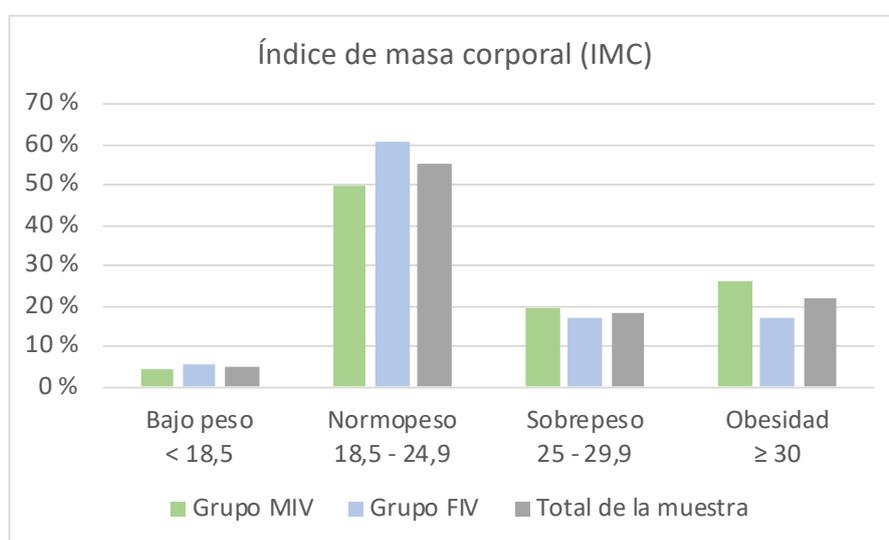


Figura 14. Distribución de la variable Índice de masa corporal (IMC)

Como podemos observar, un 18,2 % de las mujeres tiene sobrepeso en el momento de ser entrevistadas, un 21,7 % presenta obesidad, un 4,9 % bajo peso y el 55,2 % tiene normopeso. En el grupo MIV el porcentaje de sobrepeso (19,4 %) y de obesidad (26,4 %) es ligeramente superior respecto al grupo FIV (16,9 % de sobrepeso y 16,9 % de obesidad) sin que esta diferencia alcance significatividad estadística ($\chi^2 = 2,491$; $p = 0,476$). El 50 % de las mujeres del grupo MIV presentan normopeso y un 4,2 % bajo peso, siendo estos porcentajes de 60,6 % para el normopeso y de 5,6 % para el bajopeso en las mujeres del grupo FIV.

Tabla 5. Hábitos de vida

	Total (n= 149)		MIV (n= 75)		FIV (n=74)		p
	n	%	n	%	n	%	
Horas diarias de sueño (m±DT)	7,55 ± 0,94		7,42 ± 1,05		7,67 ± 0,70		0,098
Fumadores	14	9,4	9	12,0	5	6,8	0,288
Exfumadores	23	15,4	9	12,0	14	18,7	0,334
Consumo de alcohol							0,275
Habitual	7	4,7	2	2,7	5	6,7	
Ocasional	14	9,4	3	4,0	11	14,7	
Índice de masa corporal (m±DT)	25,01 ± 5,38		25,76 ± 5,81		24,25 ± 4,83		0,092

MIV: maduración *in vitro* de ovocitos; FIV: fecundación *in vitro*; p: p value; m: media; DT: desviación típica.

9.1.3 Variables de la historia médica de infertilidad

A continuación, se presentan los análisis descriptivos referidos a la historia previa de atención psicológica y/o psiquiátrica, embarazos, abortos e hijos o hijas previas, tipo de diagnóstico de infertilidad, tipo de causa de infertilidad, duración de la historia de infertilidad, tratamientos previos con técnicas de reproducción asistida (TRA) y fenotipo del síndrome de ovarios poliquísticos (SOP). En la tabla 6 se presentan datos relativos a la historia médica de las mujeres del grupo FIV, de las mujeres del grupo MIV y de la muestra total.

En relación a la historia previa o actual de atención psicológica y/o psiquiátrica el 32,2 % de las mujeres había recibido tratamiento psicológico o psiquiátrico en algún momento de su vida y el 7,4 % estaba recibiendo atención psicológica y/o psiquiátrica en el momento de la evaluación. Porcentajes similares se observaron en ambos grupos de estudio.

El 14,9 % de las mujeres del grupo FIV tiene descendencia previa mientras que en las mujeres del grupo MIV este porcentaje es del 3,8 %. Pese a que las mujeres del grupo FIV tienen más hijas o hijos previos, la diferencia no resulta estadísticamente significativa ($\chi^2 = 2,623$; $p = 0,105$). De igual modo las mujeres del grupo FIV tienen más embarazos previos (33,8 %) y abortos previos (24,3 %) que las mujeres del grupo MIV (11,3 % de embarazos previos y 7,5 % de abortos previos) en el momento de la evaluación, sin que estas diferencias resulten estadísticamente significativas.

Al tratarse de una muestra de mujeres con morfología de ovarios poliquísticos, la mayoría de las

mujeres tiene ciclos menstruales irregulares (76,5 %). Sin embargo, las mujeres del grupo MIV refieren ciclos menstruales irregulares con más frecuencia (86,7 %) que las mujeres del grupo FIV (61,7 %) ($\chi^2 = 8,668$; $p = 0,003$). Al 11,4 % de las participantes se le había realizado en algún momento una perforación ovárica laparoscópica.

Los gráficos en la figura 15 describen la distribución por categorías de la variable fenotipo SOP.

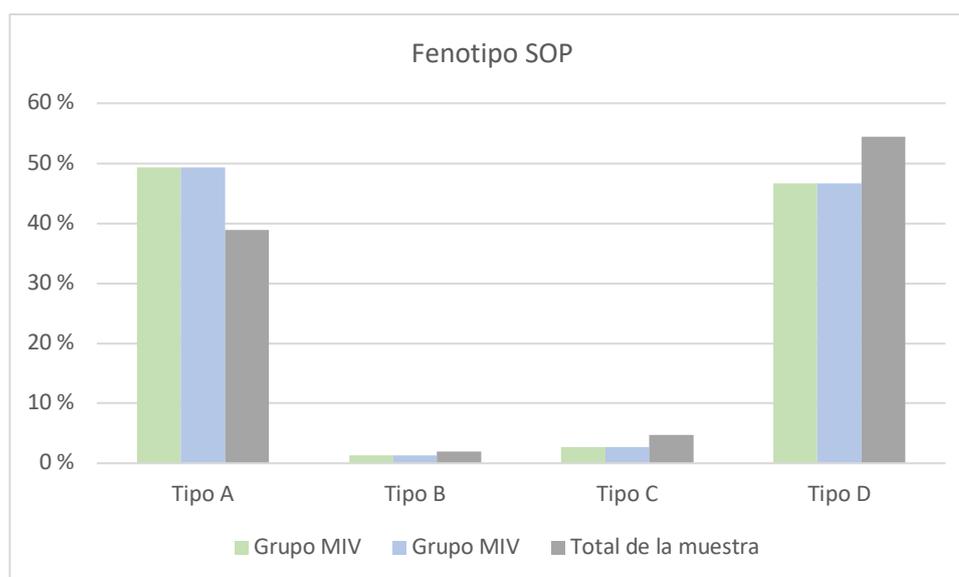


Figura 15. Distribución de la variable “fenotipo SOP” en las mujeres de la muestra

Como podemos observar, el tipo D es la tipología SOP más representada en el grupo FIV (63,5 %) seguida del tipo A (27 %) mientras que en el grupo MIV casi la mitad de las mujeres presenta un fenotipo A (49,3 %), y un 46,7 % presenta un fenotipo SOP de tipo B ($\chi^2 = 8,668$; $p = 0,086$).

El 73,2 % de las mujeres presenta un **diagnóstico de infertilidad** primaria y aunque la infertilidad primaria es el diagnóstico de infertilidad más frecuente en ambos grupos de tratamiento, en el grupo MIV el porcentaje es significativamente más elevado ($\chi^2 = 6,597$; $p = 0,008$) (figura 16).

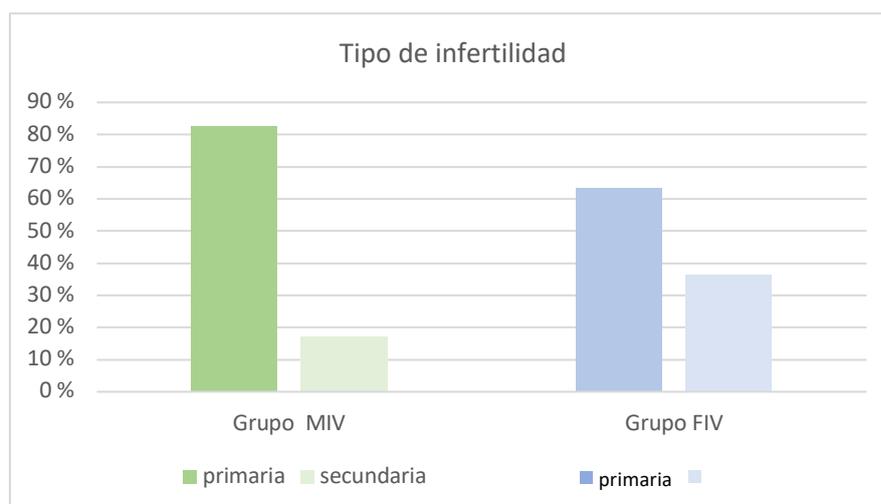


Figura 16. Distribución de frecuencias del tipo de diagnóstico de infertilidad

El factor femenino de infertilidad es el más frecuente como **causa de la infertilidad** de las mujeres participantes (77,2 %), seguido del factor masculino (10,1 %) y el factor mixto (7,4 %). La etiología de infertilidad de causa desconocida se da en el 3,4 % y la infertilidad social asociada a la homosexualidad familiar representa un 2 %. Si atendemos a las diferencias entre ambos grupos de tratamiento observamos diferencias estadísticamente significativas ($\chi^2 = 15,998$; $p = 0,001$) encontrando que las mujeres del grupo FIV presentan con mayor frecuencia una infertilidad de etiología femenina (88 %) en comparación con el grupo MIV (66,2 %). Los gráficos en la figura 17 muestran el detalle de las diferencias.

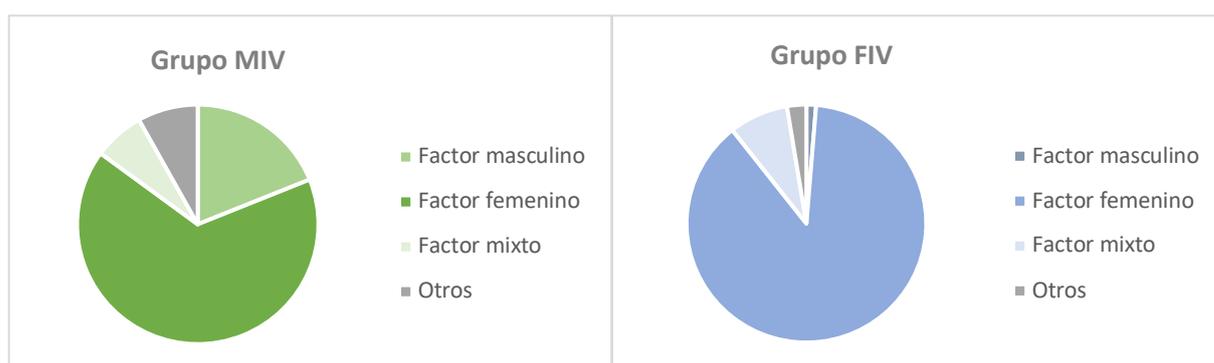


Figura 17. Distribución de frecuencias de la causa de infertilidad

Como podemos observar, en el grupo MIV las causas de infertilidad masculina (18,9 %) están más representadas que en el grupo FIV (1,3 %) donde la gran mayoría se concentra en la infertilidad causada por factor femenino.

Resultados

La mayoría de las mujeres de la muestra refieren una historia de infertilidad de 1 a 2 años de evolución, el 32 % de 2 a 5 años y el 7,4 % más de 5 años de evolución. La **duración de infertilidad** está comprendida entre 1 año y 10 años y su promedio es de 29,08 meses (DT = 19,02). En la comparación entre grupos de tratamiento el grupo de mujeres presenta una duración de infertilidad algo más elevada que las mujeres del grupo MIV pero tal diferencia no alcanza significación estadística ($t = -1,165$; $p = ,246$).

Como se describe en la figura 18, algo menos de la mitad de las mujeres inician por primera vez un tratamiento de fertilidad en el momento de la evaluación, mientras que el 58.4 % ha realizado con anterioridad algún **tratamiento previo de reproducción asistida (RA)**. En el grupo MIV el 53.3 % habían realizado algún ciclo de RA con anterioridad y el 63,5 % en el grupo FIV.

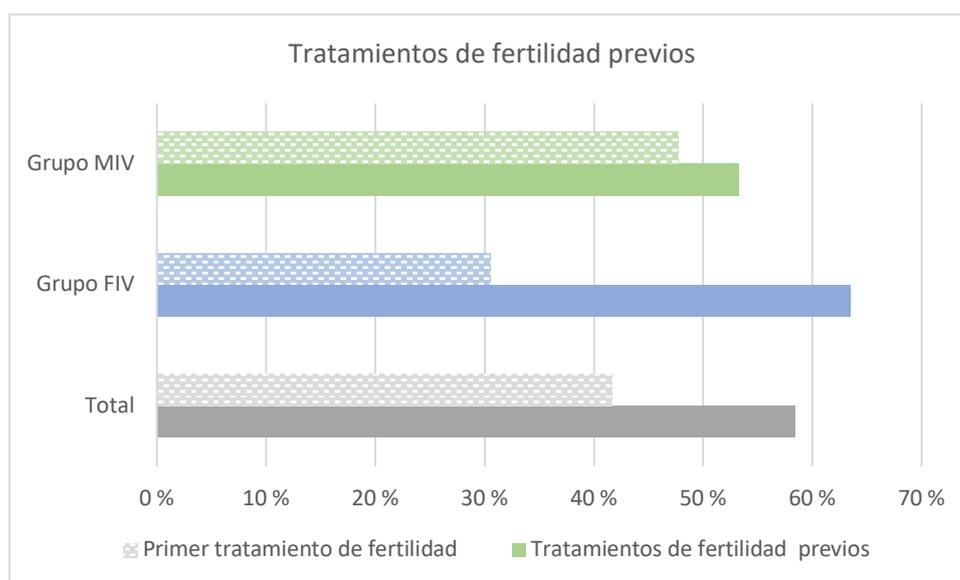


Figura 18. Tratamientos previos de fertilidad en las mujeres de la muestra

El **número promedio de ciclos de RA previos** en las mujeres del grupo FIV es de 5,51 ciclos (DT= 2,89), significativamente superior ($t = -3,159$; $p = 0,001$) al número de ciclos de tratamiento previos realizados por las mujeres del grupo MIV, cuyo promedio es de 3,68 (DT = 2,06). Si nos fijamos en el número de ciclos de tratamiento FIV o inseminación intrauterina (IIU) previos en cada uno de los grupos observamos que la diferencia se explica porque las mujeres del grupo FIV han realizado significativamente más ciclos de IIU previos que las mujeres del grupo MIV ($\chi^2 = 9,096$; $p = 0,003$) apenas difiriendo, en cambio, en el número de ciclos FIV previos.

Los gráficos en la figura 19 describen el perfil hormonal al inicio del tratamiento de RA.

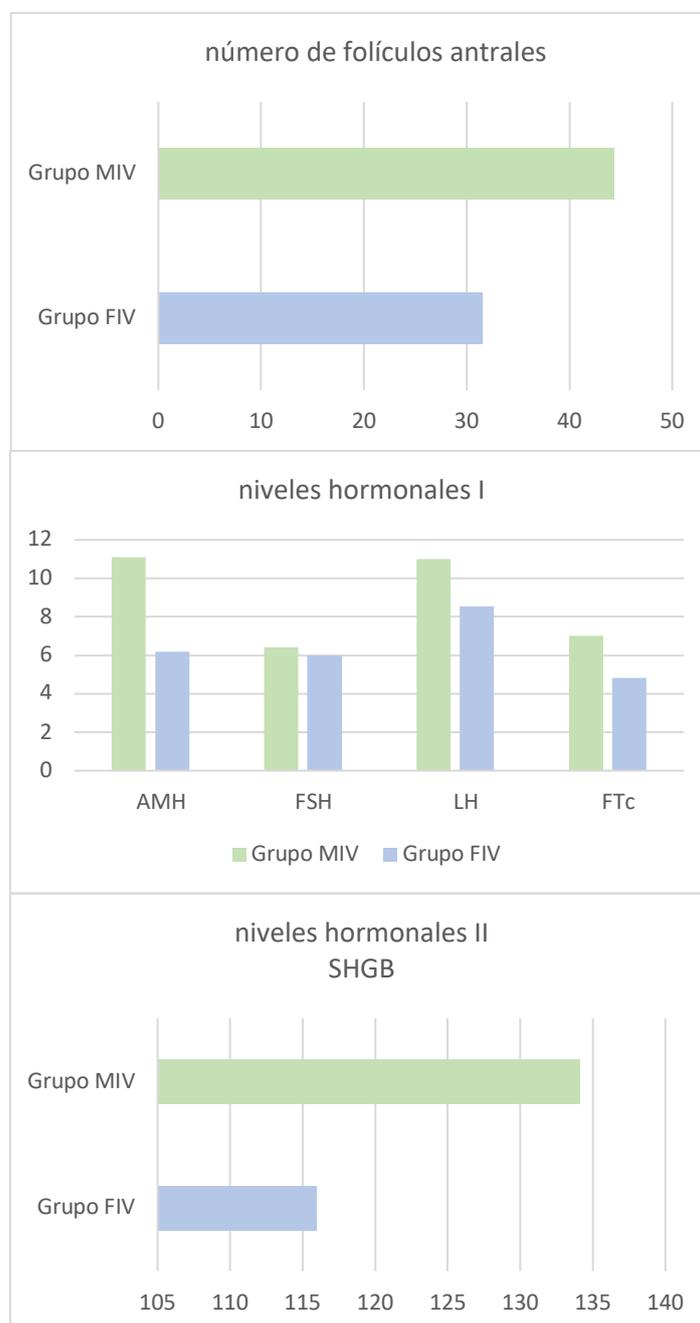


Figura 19. Perfil hormonal de las participantes al inicio del tratamiento de RA

Las mujeres del grupo MIV presentan un **recuento de folículos antrales** promedio de 44,33 (DT= 19,2), significativamente superior al presentado por las mujeres del grupo FIV ($t = 3,954$; $p = 0,000$) cuya media es de 31,53 (DT = 13,01). Del mismo modo el nivel de la hormona antimulleriana (**AMH**) es significativamente mayor ($t = 6,786$; $p = 0,000$) en las mujeres del grupo MIV ($m = 11,11$; DT =

5,60) en comparación con el grupo FIV ($m = 6,20$; $DT = 2,52$). Los niveles basales de la hormona foliculoestimulante (**FSH**) son similares en ambos grupos mientras que los niveles de la hormona luteneizante (**LH**) son significativamente mayores en las mujeres del grupo MIV ($t = 2,096$; $p = 0,039$). La testosterona libre calculada (**FTc**) en el grupo de mujeres MIV es de $7,03$ ($DT = 8,83$) y de $4,82$ ($DT = 5,33$) en el grupo de mujeres FIV, sin embargo, esta diferencia no alcanzó significación estadística. El nivel promedio de la globulina fijadora de las hormonas sexuales (**SHGB**) es de $120,22$ ($DT = 185,94$) en el total de la muestra sin que existan diferencias significativas entre ambos grupos de tratamiento.

Tabla 6. Datos de la historia médica de fertilidad

Historia médica	Total (n= 149)		MIV (n= 75)		FIV (n=74)		p
	n	%	n	%	n	%	
Antecedentes psicológicos							0,564
No	90	60,4	49	65,3	41	55,4	
Sí, en el pasado	48	32,2	19	25,3	29	39,2	
Sí, en la actualidad	11	7,4	7	9,3	4	10,3	
Historia obstétrica							
Embarazos previos (si)	40	26,8	15	11,3	25	33,8	0,057
Abortos previos (si)	28	18,8	10	7,5	18	24,3	0,086
Hijos/as previos/as (si)	16	10,7	5	3,8	11	14,9	0,105
Tipo de infertilidad							0,008*
Primaria	109	73,2	62	82,7	47	63,5	
Secundaria	40	26,8	13	17,3	27	36,5	
Etiología de la infertilidad							0,001*
Factor masculino	15	10,1	14	18,9	1	1,3	
Factor femenino	115	77,2	49	66,2	66	88	
Factor mixto	11	7,4	5	6,8	6	8	
Infertilidad desconocida	5	3,4	4	5,4	1	1,3	
Infertilidad social	3	2,0	2	2,7	1	1,3	
Tiempo de infertilidad (meses) (m±DT)	29,08 ± 19,02		27,12 ± 18,31		31,00 ± 20,14		0,246
Duración de infertilidad							
1-2 años	90	60,4	48	64,0	42	56,8	
2-5 años	48	32,2	22	29,3	26	35,1	
> 5 años	11	7,4	5	6,7	6	8,1	
Tratamientos de fertilidad previos	87	58,4	40	53,3	47	63,5	0,417
FIV/ICSI	40	26,8	21	28,0	19	25,7	0,639
IUI	65	43,6	23	30,7	42	56,8	0,002*
Número de ciclos previos (m±DT)	4,67 ± 2,69		3,68 ± 2,06		5,51 ± 2,89		0,001*
Perforación ovárica laparoscópica	17	11,4	7	9,3	10	13,5	0,479
Ciclo Menstrual							0,003*
Regular (entre 24 y 35 días)	35	23,5	10	13,3	25	33,8	
Irregular (<24 o >35 días)	114	76,5	65	86,7	49	61,7	
Fenotipo SOP							0,069
A (PCOM + OA + HA)	58	38,9	37	49,3	20	27	
B (OA + HA)	3	2,01	1	1,3	2	2,7	
C (PCOM HA)	7	4,7	2	2,7	5	6,8	
D (PCOM OA)	81	54,4	35	46,7	47	63,5	
Perfil hormonal							
Número de folículos antrales (m±DT)	37,99 ± 17,57		44,33 ± 19,2		31,53 ± 13,01		0,000*
AMH (m±DT)	8,67 ± 4,98		11,11 ± 5,60		6,20 ± 2,52		0,000*
FSH (m±DT)	6,22 ± 4,32		6,42 ± 5,68		5,98 ± 1,60		0,604
LH (m±DT)	9,87 ± 6,15		11,01 ± 6,87		8,54 ± 4,94		0,039*
FTc (m±DT)	5,94 ± 7,37		7,03 ± 8,83		4,82 ± 5,33		0,076
SHBG (m±DT)	120,22 ± 185,94		134,09 ± 229,54		115,94 ± 126,62		0,372

MIV: maduración *in vitro* de ovocitos; FIV: fecundación *in vitro*; m: media; DT: desviación típica; p: p value; *significación estadística (p < 0.005)

9.1.4 Fiabilidad de los instrumentos y comparabilidad de los grupos experimentales

Para determinar la magnitud en que los ítems de las escalas miden las variables en estudio, se calcularon los coeficientes Alfa de Cronbach en los tres momentos de evaluación. Los resultados se muestran en la tabla 7. Todos los coeficientes muestran una aceptable confiabilidad y consistencia interna (alfa de Cronbach $> 0,70 < 0,90$), por lo que los instrumentos utilizados se muestran adecuados para medir las variables a estudio en la muestra.

Tabla 7. Coeficientes de fiabilidad de los instrumentos

	Inicio TRA	Tras punción	Final TRA
	Alpha de Cronbach		
HADS Ansiedad	0,851	0,836	0,850
HADS Depresión	0,72	0,827	0,839
Reacciones físicas adversas	-	0,766	0,716
FertiQoL Total	0,899	0,875	0,887

TRA: técnica de reproducción asistida; HADS: escala hospitalaria de ansiedad y depresión; FertiQoL: cuestionario de Calidad de vida en infertilidad

Comparación de los grupos experimentales

En los resultados descriptivos detallados en los puntos anteriores, puede apreciarse que las mujeres de los dos grupos experimentales difieren en diversas variables. Por otro lado, ante la imposibilidad de llevar a cabo un muestreo aleatorio en el diseño experimental, existe un riesgo real de sesgo de autoselección que impida establecer comparaciones entre las mujeres de ambos grupos.

Para corregir estas dificultades, se aplicó el procedimiento “propensity socres matching” (Austin, Peter; 2011), concretamente el emparejamiento completo (Hansen, Ben; 2004) con puntuaciones de propensión estimadas mediante el algoritmo de puntuación de propensión de equilibrio de covariables (CBPS) (Imai, Kosuke y Ratkovic, Mark; 2014), que produjo un equilibrio razonable (figura 20). Tras el emparejamiento, las diferencias medias estandarizadas fueron inferiores a 0,1 (0,2) para todas las covariables excepto el trastorno ovulatorio (para el que la diferencia media

estandarizada fue cercana a 0,3), lo que indica un equilibrio suficiente, y permitir establecer comparaciones entre los dos grupos experimentales.

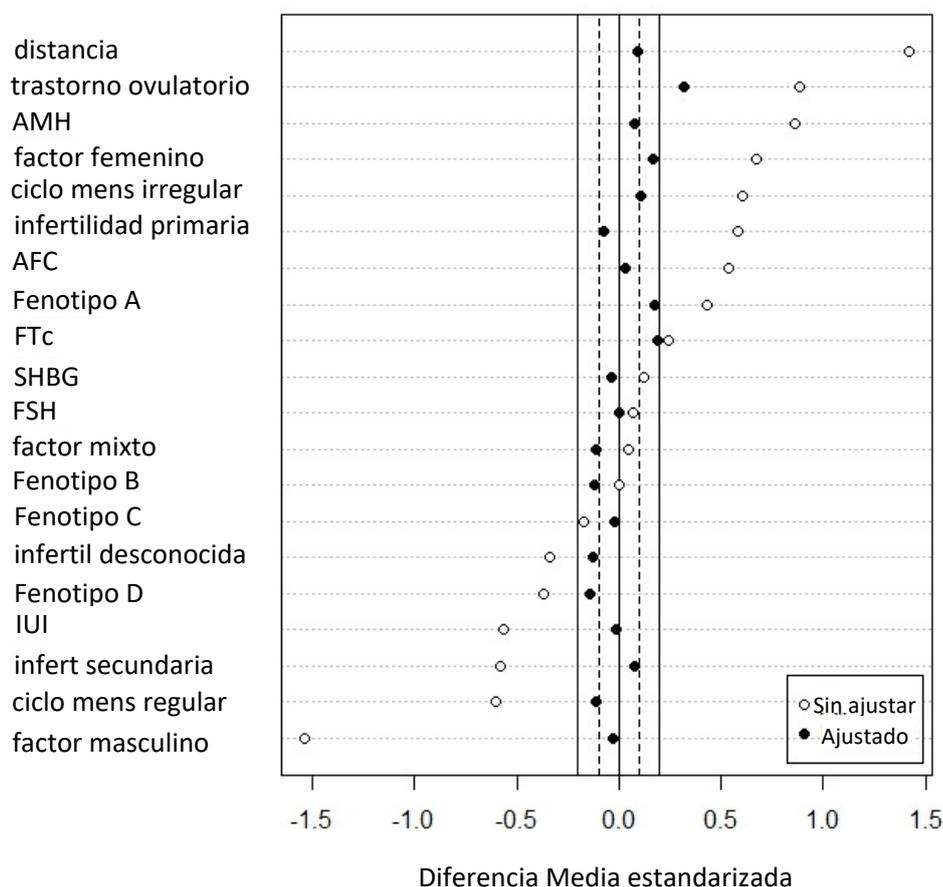


Figura 20. Resultado del procedimiento Propensity Score Matching

9.2 Primer objetivo: Desajuste emocional, reacciones físicas adversas y calidad de vida en mujeres infértiles con PCOS que inician un tratamiento de RA

El primer objetivo hace referencia al desajuste emocional (ansiedad y depresión), las reacciones adversas y la calidad de vida de las mujeres infértiles con SOP que reciben TRA a lo largo del tratamiento. Se pretende crear un perfil emocional y sus variaciones a medida que transcurre el tratamiento y observar las variables de infertilidad con las que está relacionado.

Para los análisis descriptivos y el estudio de asociación entre variables se ha tenido en

cuenta el total de las mujeres participantes (149 al iniciar el tratamiento de RA, 117 en la evaluación tras la punción ovárica, y 105 al finalizar el ciclo de RA). Para el estudio de las diferencias entre las distintas fases del ciclo, sin embargo, solo se han considerado aquellas mujeres que completaron los tres momentos de evaluación (n = 98).

9.2.1 Objetivo específico 1

Evaluar el estado emocional, la calidad de vida y las reacciones físicas adversas de mujeres infértiles con SOP que comienzan un TRA en cada una de las fases del tratamiento: al inicio, tras la punción ovárica y al finalizar el tratamiento tras la comunicación del resultado de embarazo.

La tabla 8 detalla las medias y desviaciones típicas de las puntuaciones obtenidas por las mujeres infértiles con SOP en las dos escalas del cuestionario HADS, en el cuestionario de reacciones físicas adversas y en la escala FertiQoL y sus subescalas, a lo largo de las tres fases del tratamiento de RA.

Tabla 8. Valores medios del total de la muestra en los cuestionarios HADS, Reacciones físicas adversas y FertiQoL antes, durante y al finalizar el tratamiento de RA

	Inicio TRA (n = 149)		Durante TRA (n= 117)		Final TRA (n=105)	
	media	DT	media	DT	media	DT
Ansiedad	7,16	4,23	7,24	4,06	7,98	4,22
Depresión	3,30	2,82	3,46	3,36	4,25	3,53
Reacciones físicas adversas	-	-	4,36	3,12	4,56	3,38
Core - FertiQoL	69,93	14,26	69,17	14,65	67,83	15,85
Emocional	59,52	20,68	58,76	21,06	57,72	21,26
Mente-cuerpo	68,64	18,99	66,87	19,29	63,88	22,09
Relacional	79,85	11,99	79,57	13,33	79,05	13,34
Social	71,74	18,53	71,46	18,30	70,87	18,89
Treatment - FertiQoL	-	-	72,82	13,04	72,57	19,33
Tolerabilidad al tratamiento	-	-	63,87	20,36	66,90	19,14
Satisfacción con el tratamiento	-	-	78,76	13,03	76,37	13,33
Total FertiQoL	-	-	70,24	13,05	69,25	13,95

TRA: técnica de reproducción asistida; DT: desviación típica

Las puntuaciones promedio de la escala HADS sugieren que tanto la ansiedad como la sintomatología depresiva aumentan a lo largo del tratamiento de RA. Del mismo modo, las reacciones físicas adversas también son mayores al finalizar el tratamiento. En relación a la calidad de vida, las dimensiones de calidad de vida en el que el total de las mujeres mostraron peores puntuaciones fueron la emocional, mente-cuerpo y tolerabilidad al tratamiento.

Dado que la escala HADS ofrece puntos de corte por severidad, se han estudiado las proporciones de la severidad de la ansiedad y depresión a lo largo de los tres momentos de evaluación (figura 21).

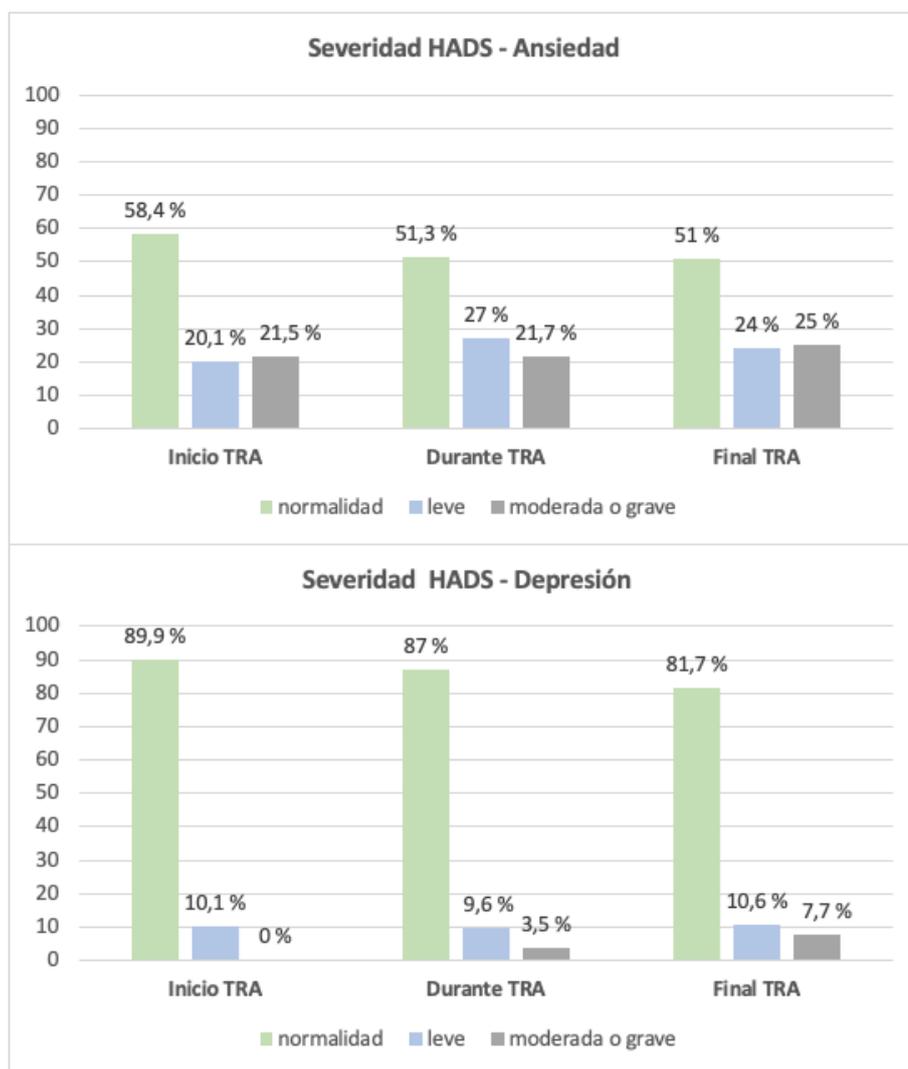


Figura 21. Porcentajes de severidad de las escala HADS al inicio, durante y al finalizar el tratamiento de TRA

Al inicio del tratamiento de RA, un 41,6% de las mujeres del total de la muestra presentan niveles clínicos de ansiedad, resultando de severidad “moderada o grave” en el 21,5%. El porcentaje de mujeres con puntuaciones de ansiedad clínica aumenta al 48,7% tras la punción ovárica y a casi la mitad de la muestra (49%) en el final del ciclo de RA. Las puntuaciones compatibles con trastorno de ansiedad “moderado o grave” alcanzan una frecuencia del 25% al finalizar el tratamiento de RA.

Respecto a los datos arrojados por la escala HADS para depresión, más del 80 % de las mujeres de la muestra presentan niveles de normalidad o “ausencia de trastorno depresivo” en todos los momentos de evaluación. No obstante, un 13,1 % de las participantes obtienen puntuaciones clínicas para depresión tras la punción ovárica, y un 18,3 % tras finalizar el ciclo de RA, de las cuales,

un 7,7 % presenta depresión “moderada o grave”.

Para establecer las diferencias en función del Tiempo (inicio, durante y final del ciclo de RA) en las diferentes subescalas del cuestionario HADS (Ansiedad y Depresión), en el cuestionario de reacciones físicas adversas (RFA), y en el cuestionario FertiQoL y sus seis dimensiones de calidad de vida (emocional, mente-cuerpo, relacional, social, tolerabilidad la tratamiento, satisfacción con el tratamiento) y sus dos escalas de calidad de vida (Core – FertiQoL y Traetment – FertiQoL) procedimos a realizar ANOVAS independientes para un diseño factorial de medidas repetidas cuando considerábamos como variable independiente la fase del tratamiento en tres niveles (inicio, durante y final) y como variables dependientes las puntuaciones en los cuestionarios, HADS, RFA y FertiQoL. Como la escala “Treatment” del cuestionario FertiQoL y sus subescalas hacen referencia a la calidad de vida relacionada con la TRA y eso excluye la fase de inicio de tratamiento, para evaluar el efecto del tiempo en la misma, así como en el total de la escala FertiQoL, se utilizó la prueba t-test para muestras relacionadas. La tabla 9 muestra las medias y desviaciones típicas de las puntuaciones las 98 mujeres que completaron los tres momentos de evaluación y los resultados de los análisis de varianza. En todos los casos, se ha incluido también el tamaño del efecto (f de Cohen para los anovas univariantes y d de Cohen para los contrastes t-test) y la potencia estadística ($1 - \beta$).

Los resultados de los ANOVA de medidas repetidas determinan que las puntuaciones medias de la escala HADS para ansiedad difieren significativamente en función de la fase del tratamiento de RA ($F(2, 96) = 3,771 ; p = 0,027$). También se observan un efecto significativo de las fases de tratamiento de RA para depresión ($F(2, 96) = 6,271 ; p = 0,003$), para la Calidad de vida Global del Core FertiQoL ($F(2, 96) = 4,702 ; p = 0,010$) y para las subescalas “mente-cuerpo” ($F(2, 96) = 7,236 ; p = 0,001$), “tolerabilidad” a TRA ($F(2, 96) = 4,091 ; p = 0,046$) y “satisfacción” con el tratamiento de la escala FertiQoL ($F(2, 96) = 5,062 ; p = 0,027$). Los tamaños del efecto fueron pequeños para las variables “tolerabilidad” ($d = 0,13$) y “satisfacción” ($d = 0,25$), medianos para las variables ansiedad ($f = 0,20$), “mente – cuerpo” ($f = 0,22$) y calidad de vida global ($f = 0,25$) y grandes para depresión ($f = 0,26$). En todos los casos se observó una potencia estadística elevada ($1 - \beta > 0,80$).

Tabla 9. Efecto de las fases del tratamiento de RA en el desajuste emocional, las reacciones físicas adversas y la Calidad de vida (n = 98)

	Inicio TRA		Durante TRA		Final TRA		F/t	p
	media	DT	media	DT	media	DT		
Ansiedad	7,02	4,10	7,16	4,18	7,98	4,23	3,771	0,027*
Depresión	3,24	2,66	3,28	3,26	4,18	3,57	6,271	0,003*
Reacciones físicas adversas	-	-	4,37	3,26	4,31	3,53	0,025	0,875
Core - FertiQoL	70,49	14,77	69,46	14,56	67,84	15,90	4,702	0,010*
Emocional	59,74	20,15	60,37	20,83	57,64	20,96	2,007	0,138
Mente - Cuerpo	69,09	19,86	67,13	19,69	63,89	21,95	7,236	0,001*
Relacional	79,60	12,37	79,12	13,33	79,08	13,43	0,139	0,865
Social	72,93	19,23	71,80	18,68	70,79	19,29	1,874	0,158
Treatment - FertiQoL	-	-	79,55	13,05	75,96	15,64	0,678	0,499
Tolerabilidad a TRA	-	-	65,14	20,07	67,72	19,26	-2,023	0,046*
Satisfacción con TRA	-	-	79,55	13,05	75,96	15,64	2,250	0,027*
Total FertiQoL	-	-	70,68	12,93	69,31	13,99	1,770	0,080

TRA: técnica de reproducción asistida; DT: desviación típica; F: estadístico de análisis de varianza; p: p value; *significación estadística (p < 0.05)

Para determinar entre qué fases del tratamiento de RA se dan las diferencias significativas en las variables con 3 niveles en el tiempo, se muestran los resultados de las comparaciones post hoc por pares utilizando la corrección de Bonferroni en la tabla 10.

Tabla 10. Diferencias significativas entre las fases del tratamiento de RA (n = 98)

	Fase de TRA	Diferencia de medias	Error típico	Límite superior	Límite inferior	<i>p</i>
HADS - Ansiedad	T1 – T2	- 0,14	0,33	- 0,79	0,51	0,667
	T2 – T3	- 0,80	0,39	- 1,57	- 0,04	0,041*
	T1 – T3	- 0,94	0,39	- 1,71	- 0,16	0,018*
HADS - Depresión	T1 – T2	- 0,42	0,24	- 0,53	0,44	0,864
	T2 – T3	- 0,89	0,33	- 1,55	- 0,31	0,008*
	T1 – T3	- 0,94	0,32	- 1,56	- 0,31	0,004*
Core FertiQoL	T1 – T2	1,04	0,79	- 0,89	2,96	0,125
	T2 – T3	1,61	0,19	- 0,48	3,72	0,193
	T1 – T3	2,65	0,95	- 3,72	0,49	0,019*
FertiQoL Mente - Cuerpo	T1 – T2	1,96	1,27	- 0,55	4,48	0,125
	T2 – T3	3,23	1,35	0,54	5,91	0,019*
	T1 – T3	5,19	1,50	2,21	8,18	0,001*

TRA: técnica de reproducción asistida; *p*: *p value*; *significación estadística ($p < 0.05$); HADS: escala hospitalaria de ansiedad y depresión; FertiQoL: cuestionario de calidad de vida en infertilidad; T1: evaluación al iniciar el tratamiento de reproducción asistida; T2: evaluación tras la punción ovárica; T3: evaluación al finalizar el ciclo de tratamiento de reproducción asistida.

Entre las fases de inicio y de final del tratamiento de RA (T1 – T3) observamos un aumento significativo de las puntuaciones de ansiedad (Dif $m = -0,94$; $p = 0,018$) y depresión (Dif $m = -0,94$; $p = 0,004$), un empeoramiento de la calidad de vida global (Dif $m = -2,65$; $p = 0,019$), y un empeoramiento de la calidad de vida en su dimensión “mente-cuerpo” (Dif $m = 5,19$; $p = 0,001$). Entre la evaluación tras la punción ovárica y el final del tratamiento (T2-T3) no se observa una disminución significativa de la calidad de vida global, pero sí se observan un aumento significativo de la ansiedad (Dif $m = -0,080$; $p = 0,041$) y la depresión (Dif $m = -0,89$; $p = 0,008$) y una disminución significativa de la dimensión “mente-cuerpo” de la calidad de vida (Dif $m = 3,23$; $p = 0,019$).

La figura 22 a continuación representa gráficamente las puntuaciones de las escalas HADS y FertiQoL en las tres fases del tratamiento.

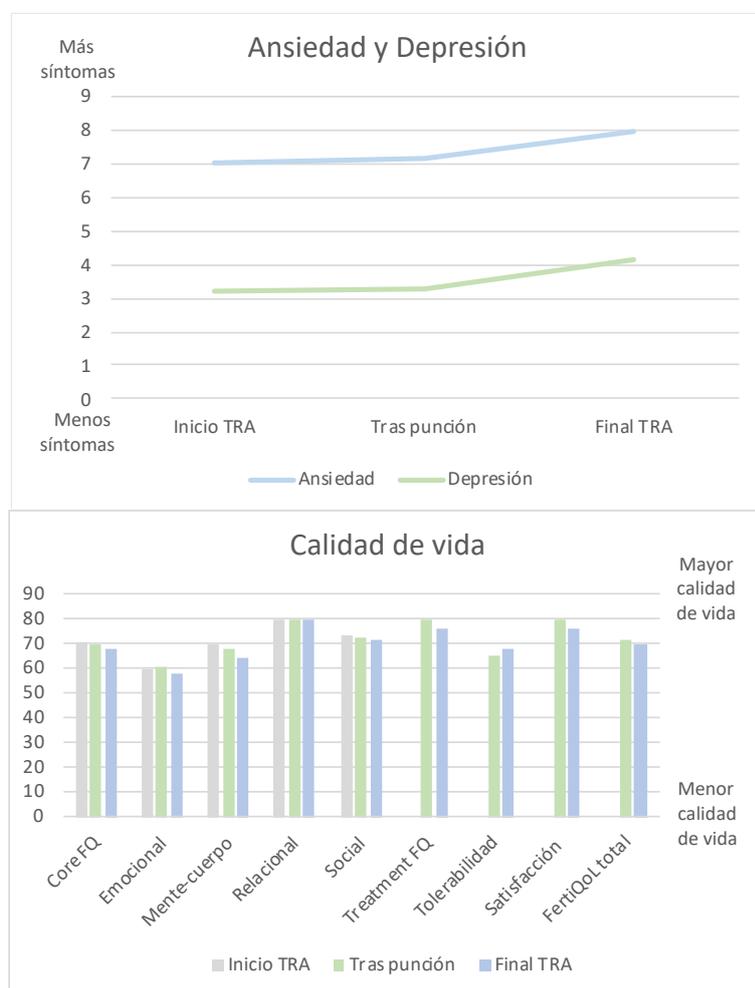


Figura 22. Puntuaciones de las escalas HADS y FertiQoL en las tres fases del tratamiento

9.2.2 Objetivo específico 2

Analizar las relaciones entre el ajuste emocional y la calidad de vida con variables relacionadas con la infertilidad a lo largo del tratamiento de RA

Para responder a este objetivo se utilizaron como variables independientes las variables médicas de infertilidad junto con la edad y el IMC y se llevaron a cabo comparaciones t-test en las variables nominales de dos grupos, análisis univariados en las variables nominales con más de dos grupos y correlaciones bivariadas para las variables cuantitativas, utilizando como variables resultado las puntuaciones en las escalas HADS, RFA y FertiQoL en las tres fases del tratamiento de RA. Dada la

dificultad para presentar los estadísticos de todas las variables resultado en los tres momentos de evaluación, la tabla 11 muestra únicamente los resultados significativos de los análisis.

Tabla 11. Asociaciones significativas entre variables de infertilidad y desajuste emocional, reacciones físicas adversas y calidad de vida a lo largo del tratamiento de RA.

Variables médicas	Variables resultado	Estadístico	p
Edad	Ansiedad T1	$r = 0,246$	0,003*
	Depresión T1	$r = 0,221$	0,008*
IMC	Calidad de vida T1	$r = -0.190$	0,024*
	Reacciones adversas T3	$r = 0,228$	0,023*
Nº ciclos TRA previos	Calidad de vida T2	$r = -0.245$	0,049*
	Reacciones adversas T3	$r = 0,308$	0,019*
Perfil hormonal FTc	Depresión T3	$r = 0.221$	0,031*
Perfil hormonal SHBG	Depresión T1	$r = -0.176$	0,038*

TRA: técnica de reproducción asistida; r : índice de correlación de Pearson; p : p value; *significación estadística ($p < 0.05$).

No se observaron asociaciones significativas con desajuste emocional, reacciones físicas adversas y calidad de vida en las variables “antecedentes psicológicos”, “embarazos previos”, “abortos previos”, “descendencia previa”, “tipo de infertilidad”, “etiología de infertilidad”, “tiempo de infertilidad”, “regularidad del ciclo menstrual”, “fenotipo SOP”, “recuento de folículos antrales” y “perfiles hormonales AMH, FSH y LH”, en ninguna de las tres fases del ciclo de RA. Por tanto, tales variables no parecen ser factores determinantes para sufrir desajuste emocional, mayor número de reacciones físicas adversas o una calidad de vida disminuida al iniciar un ciclo de RA, durante su desarrollo, o al finalizar el mismo.

Al inicio del tratamiento de RA, la edad se asocia con desajuste emocional mostrando un coeficiente de correlación de signo positivo de 0,246 para ansiedad ($p = 0,003$) y de 0,221 para depresión ($p = 0,008$) que sugiere que a mayor edad, mayor desajuste emocional. Otras relaciones significativas al inicio del tratamiento son el IMC y el perfil hormonal SHBG. En el caso del IMC se observa una correlación negativa con calidad de vida ($r = -0,190$; $p = 0,024$), por lo que un mayor

IMC se asocia a una disminución de la calidad de vida en el momento de iniciar el tratamiento de RA. A su vez, menores niveles hormonales de SHBG se asocian con un deterioro del estado emocional en términos de depresión al inicio del ciclo de RA ($r = -0,176$; $p = 0,038$).

Durante el tratamiento de RA, un mayor número de tratamientos de fertilidad previos se asocia con una disminución significativa en la calidad de vida ($r = -0,245$; $p = 0,049$). No se encontraron otros factores asociados con mayor desajuste emocional y reacciones físicas adversas o una calidad de vida disminuida en esta fase.

Al finalizar el ciclo de RA, tras la comunicación del resultado de embarazo, un mayor IMC ($r = 0,228$; $p = 0,023$) y mayor número de ciclos previos de RA se asocia con más reacciones físicas adversas ($r = 0,308$; $p = 0,019$). A su vez, mayores niveles hormonales de FTc se asocian con un deterioro del estado emocional en términos de depresión al finalizar el tratamiento de RA.

9.2.3 Objetivo específico 3

Analizar si la situación emocional y la calidad de vida previa a la transferencia embrionaria tiene un impacto en el resultado de embarazo positivo o negativa

La tabla 12. detalla las medias y desviaciones típicas (en el caso de las variables continuas) y la frecuencia (en el caso de las variables nominales) de los resultados clínicos del ciclo de RA.

Para analizar si existe relación entre el ajuste emocional y la calidad de vida previas a la transferencia embrionaria y el resultado de embarazo, se realizaron análisis univariantes independientes eliminando el efecto de la TRA aplicada como covariable, tomando como factor la variable nominal dicotómica “resultado de embarazo” (positivo o negativo) y utilizando como variables dependientes las puntuaciones en los cuestionarios, HADS, y FertiQoL y sus subescalas de las evaluaciones previas a la transferencia embrionaria. Se analizó también el efecto de la edad y del IMC. La tabla 13 muestra las medias y desviaciones típicas de las puntuaciones y los resultados del contraste.

Tabla 12. Resultados clínicos del tratamiento de reproducción asistida (n = 105)

Resultado del tratamiento médico		
	m	DT
Número de ovocitos disponibles	23.47	17.07
Número de embriones disponibles	4.07	3.30
Duración del ciclo (días)	111.52	67.99
Número de visitas al centro médico	8.19	3.42
	n	%
Anestesia utilizada en la punción ovárica		
Anestesia local o sedación	93	88.6
Anestesia general	11	11.3
Tipo de activador utilizado en FIV		
hCG2	21	14,1
GnRH	27	18,1
Resultado de embarazo		
No hay embarazo	46	46.4
Embarazo bioquímico	6	6.2
Embarazo ectópico	3	3.1
Aborto espontáneo	7	7.2
Aborto retenido	1	1
Embarazo único con latido fetal	35	35.1
Embarazo gemelar con latido fetal	1	1
No hubo transferencia embrionaria	6	5,71
Resultado de embarazo al finalizar el ciclo		
Positivo	36	34,3
Negativo	69	65,7

m: media; DT: desviación típica; FIV: fecundación *in vitro*; hCG: gonadotropina coriónica humana; GnRH: hormona liberadora de gonadotropina

Tabla 13. Efecto de la calidad de vida y ajuste emocional previos a la transferencia embrionaria en el resultado de embarazo

	Resultado de Embarazo	N	m	DT	F	p
HADS - Ansiedad T1	negativo	69	7,26	4,27	0,114	0,737
	positivo	36	6,97	3,80		
HADS - Ansiedad T2	negativo	63	7,32	4,23	0,206	0,651
	positivo	33	6,91	4,07		
HADS - Depresión T1	negativo	69	3,65	2,88	2,247	0,137
	positivo	36	2,97	2,36		
HADS - Depresión T2	negativo	63	3,73	3,47	5,620	0,020*
	positivo	33	2,61	2,83		
Core FertiQoL T1	negativo	69	70,40	15,49	0,013	0,909
	positivo	36	70,39	12,85		
Emotional T1	negativo	64	58,28	21,94	1,711	0,194
	positivo	34	62,50	16,22		
Mindbody T1	negativo	69	69,26	20,28	0,101	0,752
	positivo	36	65,41	19,78		
Relational T1	negativo	69	80,56	12,86	0,181	0,671
	positivo	36	78,84	12,25		
Social T1	negativo	69	71,99	20,38	0,622	0,430
	positivo	36	73,26	16,59		
Core FertiQoL T2	negativo	64	68,76	15,44	1,500	0,224
	positivo	34	70,77	12,51		
Emotional T2	negativo	64	58,28	21,94	1,711	0,194
	positivo	34	62,50	16,22		
Mindbody T2	negativo	64	66,65	18,92	0,527	0,470
	positivo	34	68,01	21,33		
Relational T2	negativo	64	78,13	14,79	2,641	0,107
	positivo	34	81,00	9,96		
Social T2	negativo	64	71,93	19,73	0,297	0,296
	positivo	34	71,57	16,81		
Treatment FertiQoL T2	negativo	64	74,73	12,49	0,453	0,503
	positivo	34	71,54	14,03		
Tolerabilidad a TRA T2	negativo	64	65,53	20,29	0,101	0,751
	positivo	34	63,42	20,42		
Satisfacción con TRA T2	negativo	64	80,86	11,68	2,080	0,153
	positivo	34	76,96	15,01		
Total FertiQoL T2	negativo	64	70,52	13,42	0,584	0,447
	positivo	34	70,99	12,14		
Edad	negativo	67	29,30	3,55	2,830	0,096
	positivo	36	31,00	2,93		
IMC	negativo	66	25,7	5,95	0,818	0,368
	positivo	35	24,33	4,95		

T1: evaluación al iniciar el tratamiento de reproducción asistida; T2: evaluación tras la punción ovárica; TRA: técnica de reproducción asistida; IMC: índice de masa corporal; DT = desviación típica; t: estadístico de prueba de contrastes t; p: p value; *significación estadística ($p < 0.05$).

Los resultados de los análisis de varianza, una vez eliminado el efecto de la TRA aplicada, determinan que las con puntuaciones más bajas en depresión tras la punción ovárica conducen

con menor frecuencia a un resultado de embarazo negativo ($F(1, 93) = 5,620$; $p = 0,020$). El resto de variables no mostraron relaciones significativas, aunque sí se observó un efecto tendencial en la subescala “relacional” de la calidad de vida tras la punción ovocitaria, que sugiere que las mujeres con un mayor deterioro en su relación de pareja durante el tratamiento de RA tienden con más frecuencia a un resultado de embarazo negativo.

9.2.4 Objetivo específico 4

Analizar el impacto del resultado de embarazo en la situación emocional y la calidad de vida de las mujeres que han realizado un tratamiento de reproducción asistida.

Para estudiar el efecto del resultado de embarazo en el desajuste emocional, las reacciones físicas adversas y la calidad de vida al finalizar el ciclo de tratamiento, se realizó un contraste t para muestras independientes, tomando como variable nominal dicotómica “resultado de embarazo” (positivo o negativo) y como variables continuas las puntuaciones en los cuestionarios, HADS, RFA y FertiQoL y sus subescalas al terminar el ciclo de RA. La tabla 14 muestra las medias y desviaciones típicas de las puntuaciones y los resultados del contraste. En todos los casos, se ha incluido también el tamaño del efecto (d de Cohen) y la potencia estadística ($1 - \beta$).

Tabla 14. Diferencias en desajuste emocional, reacciones físicas adversas y calidad de vida en función del resultado de embarazo al finalizar el ciclo de tratamiento

	Embarazo (n = 36)		No embarazo (n= 69)		t	p
	media	DT	media	DT		
Ansiedad	7,94	4,14	8,00	4,49	0,065	0,948
Depresión	4,00	3,23	4,38	3,69	0,513	0,609
Reacciones físicas adversas	5,69	3,31	3,99	3,29	-2,485	0,015*
Calidad de Vida	73,11	12,01	67,24	14,55	-2,077	0,040*
Emocional	65,46	16,79	53,68	22,32	-2,780	0,006*
Mente-cuerpo	72,31	21,94	59,48	21,02	-2,926	0,004*
Relacional	79,98	11,35	78,56	14,33	-0,514	0,609
Social	72,92	16,50	69,81	20,06	-0,799	0,426
Tolerabilidad al tratamiento	67,53	18,53	66,58	19,58	-0,242	0,809
Satisfacción con el tratamiento	78,63	13,90	75,18	16,72	-1,062	0,291

DT = desviación típica; t: estadístico de prueba de contraste t ; p: p value; *significación estadística ($p < 0.05$)

Los resultados del contraste de medias determinan que no hay diferencias significativas entre las mujeres que lograron el embarazo y las mujeres no embarazadas en las puntuaciones medias de la escala HADS para ansiedad ($t(1, 103) = 0,065$; $p = 0,948$) y para depresión ($t(1, 103) = 0,513$; $p = 0,609$), ni en las dimensiones de calidad vida “relacional” ($t(1, 103) = -0,514$; $p = 0,609$), “social” ($t(1, 103) = -0,799$; $p = 0,426$), “tolerabilidad a TRA” ($t(1, 103) = -0,242$; $p = 0,809$) y “satisfacción con TRA” ($t(1, 103) = -1,062$; $p = 0,291$).

El resultado de embarazo sí tuvo un efecto significativo, sin embargo, en el número de reacciones físicas adversas ($t(1, 103) = -2,485$; $p = 0,015$), la calidad de vida global ($t(1, 103) = -2,067$; $p = 0,040$) y las dimensiones “emocional” ($F(1, 103) = -2,780$; $p = 0,006$) y “mente-cuerpo” ($t(1, 103) = -2,926$; $p = 0,004$) de calidad de vida. Así, las mujeres embarazadas presentan significativamente más reacciones adversas ($m = 5,69$; $DT = 3,31$) que las no embarazadas ($m = 3,98$; $DT = 3,40$). Sin embargo, las mujeres que no obtuvieron embarazo sufren un mayor impacto en su calidad de vida global ($m = 73,11$; $DT = 12,01$) , y en las dimensiones emocional ($m = 65,46$; $DT = 16,79$) y mente-cuerpo ($m = 72,31$; $DT = 21,94$) de la calidad de vida respecto a las mujeres infértiles que al finalizar el ciclo de RA no han conseguido el embarazo.

Los tamaños del efecto fueron medianos para las variables calidad de vida ($d = 0,46$) y reacciones físicas adversas ($d = 0,51$) y grandes para la dimensión emocional ($d = 0,63$) y la dimensión mente-cuerpo ($d = 0,60$). En todos los casos se observó una potencia estadística elevada ($1-\beta > 0,80$).

9.3 Segundo objetivo. Efecto diferencial de la TRA aplicada (MIV vs FIV) en la experiencia física, psicológica y en la calidad de vida.

El segundo objetivo hace referencia al efecto diferencial del tipo de tratamiento de RA (FIV convencional vs. MIV) en la experiencia física, psicológica y relacional de mujeres infértiles con SOP. Se pretende, a través del estudio de las diferencias entre ambos grupos, profundizar en el entendimiento del rol que desempeñan los fármacos para la estimulación ovárica en el impacto emocional y en la calidad de vida de los tratamientos de reproducción asistida.

9.3.1 Objetivo específico 1

Estudiar el efecto diferencial de la TRA en el ajuste emocional de las mujeres con SOP

medido a través de la escala HADS de ansiedad y depresión

Para determinar el efecto del tratamiento de RA (FIV vs. MIV) en las diferentes subescalas del cuestionario HADS (Ansiedad y Depresión) se realizaron 6 regresiones lineales simples independientes, incluyendo siempre las ponderaciones de emparejamiento resultantes del procedimiento “propensity score matching”. Se consideraron como variables respuestas la subescala Ansiedad y la subescala Depresión del cuestionario HADS, y como variable explicativa la variable “Tratamiento” de RA (FIV vs MIV). Se realizaron análisis independientes con la puntuación de las escalas en las tres fases del tratamiento de RA (inicio, tras punción ovárica y final). La tabla 15 muestra los resultados obtenidos tras los análisis de regresión.

Tabla 15. Efecto del tratamiento de RA en el desajuste emocional. Resultados de los análisis de regresión lineal simple

		Estima	Error Típico	t	p
HADS Ansiedad					
Inicio de TRA	FIV (ref)	6,56	0,78	8,40	
	MIV	1,03	0,99	1,05	0,298
Tras punción	FIV (ref)	8,77	1,14	7,67	
	MIV	-1,32	1,27	-1,04	0,300
Fin de TRA	FIV (ref)	7,89	0,69	11,39	
	MIV	-1,05	1,32	-0,79	0,429
HADS Depresión					
Inicio de TRA	FIV (ref)	4,28	1,33	3,22	
	MIV	-1,05	1,32	-0,79	0,429
Tras punción	FIV (ref)	4,50	1,32	3,40	
	MIV	-1,48	1,42	-1,04	0,299
Fin de TRA	FIV (ref)	4,74	0,70	6,76	
	MIV	-0,79	0,77	-1,03	0,306

TRA: técnica de reproducción asistida; FIV: fecundación *in vitro*; MIV: maduración *in vitro*; t: estadístico de regresión lineal; p: p value.

Las mujeres con el tratamiento FIV (el tratamiento de referencia) a tiempo = 1 (inicio de TRA), tuvieron una puntuación en ansiedad de 6,56; las mujeres con tratamiento MIV, también a tiempo = 1, tuvieron un incremento (con respecto a las de FIV) de 1,03: es decir, una puntuación de 6.56 + 1,03 = 7,59. Sin embargo, esta diferencia no es significativa estadísticamente ($t = 1,05$; $p = 0,298$):

esto se debe a que el tamaño del error estándar (0,99) es casi de la misma magnitud que la propia estima del tamaño del efecto (1,03).

El resto de los tests ofrecen similares resultados. Así, aunque las puntuaciones del grupo MIV indican menos sintomatología de ansiedad en Tiempo 1 y Tiempo 3, y menos sintomatología de depresión en los tres tiempos respecto a las mujeres del grupo FIV, vemos que no hay diferencias significativas en ansiedad o depresión entre las mujeres bajo uno u otro tratamiento y a tiempo = 1, 2 (tras la punción) ó 3 (final de TRA). El patrón temporal de ansiedad no es monotónico, pero el de depresión sí lo es: a medida que pasa el tiempo, la puntuación en depresión va creciendo, aunque muy moderadamente.

Por tanto, los resultados de las regresiones no indican un efecto principal de la variable "Tratamiento" (MIV vs. FIV) en el desajuste emocional en ninguna de las tres fases de la TRA aplicada.

La figura 23 muestra las medias ajustadas en la escala HADS de ambos grupos experimentales a lo largo del tratamiento de RA.

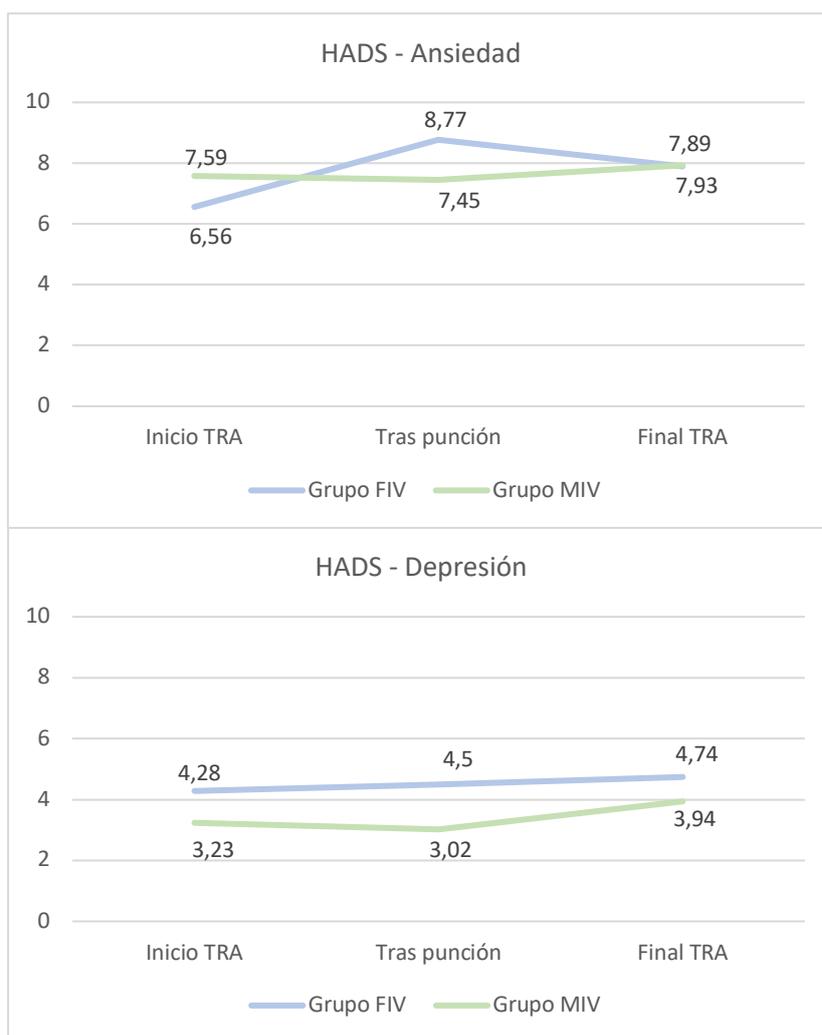


Figura 23. Puntuaciones medias en la escala HADS de los grupos experimentales en las tres fases del tratamiento de reproducción asistida.

9.3.2 Objetivo específico 2

Analizar las diferencias en las reacciones físicas adversas asociadas a los tratamientos de RA en función de la TRA aplicada.

Para responder a este objetivo, se realizaron dos análisis de regresión logística simple independientes. Se consideró como variable continua la puntuación total del cuestionario de RFA y como variable cualitativa dicotómica la variable "Tratamiento" de RA (FIV vs. MIV). Se realizaron análisis independientes con la puntuación del cuestionario en las dos fases del tratamiento de RA evaluadas: tras la punción ovárica y al finalizar el tratamiento de RA. En todos los casos se

incluyeron las ponderaciones de emparejamiento resultantes del procedimiento “propensity score matching”. La tabla 16 muestra el resultado de los análisis de regresión logística simple.

Tabla 16. Efecto del tratamiento de RA en las reacciones físicas adversas. Resultados de los análisis de regresión logística simple

		Estima	Error Típico	z	p
Reacciones físicas adversas					
Tras punción	FIV	5,24	2,71	1,94	0,053
	MIV	-2,42	2,70	-0,90	0,370
Fin de TRA	FIV	2,36	1,12	2,10	0,036
	MIV	0,47	1,22	0,38	0,701

TRA: técnica de reproducción asistida; FIV: fecundación *in vitro*; MIV: maduración *in vitro*; z: estadístico de regresión logística lineal; p: p value; *significación estadística ($p < 0.05$)

Las mujeres con el tratamiento FIV a tiempo =2, “Tras punción”, mostraron un promedio de 5,24 reacciones físicas adversas; las mujeres con tratamiento MIV, también a tiempo = 2, mostraron 2,42 reacciones físicas menos (con respecto a las de FIV): es decir, promediaron $5,24 - 2,42 = 2,82$. Además, la FIV parece aumentar significativamente el número de síntomas en relación con la MIV ($z = 1,94$; $p = 0,053$), que no cambia significativamente el número de síntomas ($z = - 0,90$; $p = 0,370$).

Los análisis correspondientes al tiempo de evaluación “fin de TRA” (T =3) ofrecen un resultado similar. Las mujeres con el tratamiento FIV mostraron un promedio de 2,36 reacciones físicas mientras que las mujeres con tratamiento MIV promediaron $2,36 - 0,47 = 1,89$. La FIV parece aumentar significativamente el número de síntomas adversos en comparación con la MIV ($z = - 2,10$; $p = 0,036$), que no cambia significativamente el número de síntomas ($z = - 0,38$; $p = 0,701$).

Se observa, por tanto, un efecto principal de la variable “Tratamiento” (MIV vs. FIV) en el número de reacciones físicas adversas padecidas tanto después de la punción ovárica como al finalizar el procedimiento siendo las mujeres bajo tratamiento con MIV las que presentan significativamente menos reacciones físicas adversas. En ambos grupos de mujeres, el número de reacciones físicas adversas mostradas tras la punción ovárica fueron mayores que tras finalizar el tratamiento de RA.

9.3.3 Objetivo específico 3

Estudiar el efecto diferencial de la TRA en la calidad de vida de las mujeres con SOP medida a través de la escala FertiQoL de Calidad de vida en infertilidad.

Para determinar el efecto del tratamiento de RA (FIV vs. MIV) en la Calidad de vida global (FertiQoL Total) y en las seis dimensiones de la escala FertiQoL (emocional, mente-cuerpo, relacional, social, tolerabilidad a TRA y satisfacción con TRA) se realizaron 18 regresiones lineales simples independientes, incluyendo siempre las ponderaciones de emparejamiento resultantes del procedimiento “propensity score matching”. Se consideraron como variables respuestas la puntuación total de la escala FertiQoL y las 6 dimensiones que la componen (emocional, mente-cuerpo, relacional, social, tolerabilidad a TRA y satisfacción con TRA), y como variable explicativa la variable “Tratamiento” de RA (FIV vs MIV).

Dado que las dimensiones “satisfacción con la TRA” y “tolerabilidad a TRA” hacen referencia al desarrollo del tratamiento de RA, no se incluyen análisis independientes de estas variables (y por tanto, tampoco de “FertiQoL total”) en el primer momento de evaluación, en el que aún no se había iniciado el tratamiento RA. Para el resto de dimensiones, se realizaron análisis independientes con la puntuación de las escalas en las tres fases del tratamiento de RA (inicio, tras punción ovárica y final). La tabla 17 muestra los resultados obtenidos tras los análisis de regresión.

Las mujeres con el tratamiento FIV (el tratamiento de referencia) a tiempo = 1 (inicio de TRA), tuvieron una puntuación en la dimensión “emocional” de la escala FertiQoL de 66,35; las mujeres con tratamiento MIV, también a tiempo = 1, tuvieron una disminución (con respecto a las de FIV) de -7,73: es decir, una puntuación de $66,35 - 7,73 = 58,62$. Sin embargo, esta diferencia no es significativa estadísticamente ($t = -1,69$; $p = 0,094$): esto se debe a que el tamaño del error estándar (4,58) es de similar magnitud que la propia estima del tamaño del efecto (7,73).

El resto de los tests ofrecen similares resultados. Así, vemos que no hay diferencias significativas ni en la anteriormente mencionada dimensión “emocional”, ni en las dimensiones “mente-cuerpo”, “social”, “satisfacción con la TRA” ni en la calidad de vida global entre las mujeres bajo uno u otro tratamiento y a tiempo = 1, 2 (tras la punción) ó 3 (final de TRA).

Tabla 17. Efecto del tratamiento de RA en la calidad de vida. Resultados de regresión lineal simple

	TRA	Estima	Error Típico	t	p
Emocional					
Inicio de TRA	FIV (ref)	66,35	3,72	17,86	
	MIV	-7,73	4,58	-1,69	0,094
Tras punción	FIV (ref)	60,57	6,40	9,47	
	MIV	-1,53	6,88	-0,22	0,824
Fin de TRA	FIV (ref)	64,37	4,33	14,87	
	MIV	-6,81	5,18	-1,32	0,191
Mente - Cuerpo					
Inicio de TRA	FIV (ref)	73,07	3,70	19,73	
	MIV	-4,83	4,43	-1,09	0,278
Tras punción	FIV (ref)	68,13	3,85	17,68	
	MIV	0,48	5,17	0,09	0,926
Fin de TRA	FIV (ref)	73,08	6,24	11,71	
	MIV	-10,12	7,23	-1,40	0,165
Relacional					
Inicio de TRA	FIV (ref)	80,89	2,20	36,79	
	MIV	-0,26	2,46	-0,11	0,916
Tras punción	FIV (ref)	82,37	2,52	32,69	
	MIV	-1,51	2,99	-0,50	0,615
Fin de TRA	FIV (ref)	73,33	3,13	23,40	
	MIV	8,62	3,17	2,72	0,008*
Social					
Inicio de TRA	FIV (ref)	74,71	2,96	25,26	
	MIV	-0,84	3,75	-0,22	0,824
Tras punción	FIV (ref)	74,47	3,39	21,99	
	MIV	-0,51	3,85	-0,13	0,894
Fin de TRA	FIV (ref)	69,35	3,01	23,01	
	MIV	5,22	4,35	1,20	0,233
Tolerabilidad a TRA					
Tras punción	FIV (ref)	61,60	4,23	14,55	
	MIV	6,94	4,95	1,40	0,163
Fin de TRA	FIV (ref)	60,47	3,89	15,53	
	MIV	8,51	5,33	1,60	0,114
Satisfacción con TRA					
Tras punción	FIV (ref)	76,33	4,12	18,51	
	MIV	2,86	5,28	0,54	0,589
Fin de TRA	FIV (ref)	72,47	3,21	22,59	
	MIV	4,23	3,89	1,09	0,280
FertiQoL total					
Tras punción	FIV (ref)	71,10	2,32	30,66	
	MIV	0,80	2,71	0,30	0,767
Fin de TRA	FIV (ref)	7,89	0,69	11,39	
	MIV	-1,05	1,32	-0,79	0,429

TRA: técnica de reproducción asistida; FIV: fecundación *in vitro*; MIV: maduración *in vitro*; t: estadístico de regresión lineal; p: p value; *significación estadística ($p < 0.05$).

Sí se observa, en cambio, un efecto principal de la variable "Tratamiento" (MIV vs. FIV) en la

dimensión de calidad de vida “relacional” ($t = 2,72$; $p = 0,008$) y un efecto tendencial en la dimensión de calidad de vida “tolerabilidad al tratamiento” ($t = 1,60$; $p = 0.114$), ambas en el momento T = 3 (final del ciclo de TRA). Las mujeres con el tratamiento FIV a tiempo = 3 (tuvieron una puntuación en la dimensión “relacional” de la escala FertiQoL de 73,33; las mujeres con tratamiento MIV, también a tiempo = 3, tuvieron un aumento (con respecto a las de FIV) de 8,62: es decir, una puntuación de 81,95. Además, la puntuación promedio de las mujeres bajo FIV en la dimensión que evalúa la tolerabilidad al tratamiento de RA fue de 60,47 a tiempo = 3, tendencialmente menor que la puntuación promedio de las mujeres bajo MIV también a tiempo T = 3 (68,98).

En las mujeres bajo tratamiento MIV, por tanto, los componentes de la relación conyugal como la sexualidad, la comunicación y el compromiso (dimensión relacional) se ven menos afectados, y por otro lado, tanto los síntomas mentales y físicos, como la alteración de la vida diaria en relación al tratamiento (dimensión tolerabilidad a TRA), parecen ser menores que en el caso de las mujeres bajo tratamiento FIV al finalizar el ciclo de RA.

La figura 24 muestra las medias ajustadas en la escala FertiQoL de ambos grupos experimentales a lo largo del tratamiento de RA.

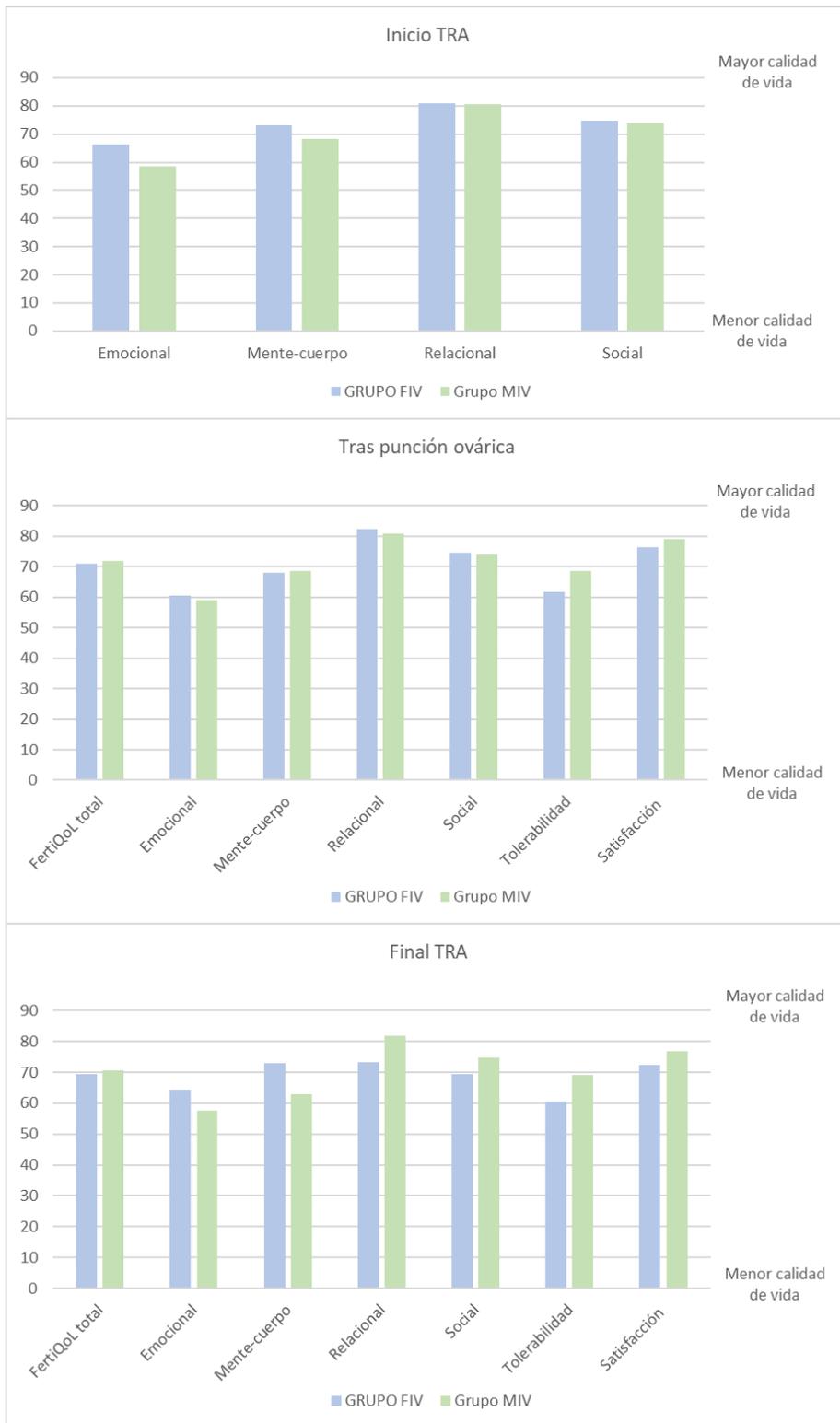


Figura 24. Puntuaciones medias ajustadas de los grupos experimentales en la escala FertiQoL en las fases de tratamiento.

9.4 Tercer objetivo. Resultados clínicos de las TRA

El tercer objetivo hace referencia a los resultados clínicos de los tratamientos de RA. Se pretende contribuir al desarrollo, aún incipiente, de la investigación con MIV.

9.4.1 Objetivo específico 1

Analizar las diferencias en los resultados entre las dos TRA aplicadas, en términos de número de ovocitos obtenidos, número de embriones disponibles, número de visitas al centro de reproducción y resultado de embarazo.

La tabla 18 detalla las medias y desviaciones típicas (en el caso de las variables continuas) y la frecuencia (en el caso de las variables nominales) de los resultados clínicos de cada una de las TRA

Para determinar las diferencias entre ambos grupos de tratamiento (FIV vs. MIV) en los resultados clínicos “número de ovocitos disponibles para fecundación”, “número de embriones disponibles para transferencia o criopreservación”, “tiempo de duración del ciclo de TRA” y “número de visitas al centro”, se realizaron 4 regresiones lineales simples independientes, incluyendo siempre las ponderaciones de emparejamiento resultantes del procedimiento “propensity score matching”.

Para la variable “resultado de embarazo” se llevó a cabo una regresión logística binaria considerando el resultado de embarazo de forma binaria (embarazo/no embarazo) como variable respuesta y la variable “Tratamiento” (FIV vs. MIV) como variable explicativa. Cabe mencionar que, en el caso de aquellas mujeres que en la prueba de embarazo dieron positivo, pero en las que no se objetivó continuación del embarazo en la revisión del primer latido fetal, se ha considerado una respuesta de embarazo “negativa”, dado que, tal y como se describe en la metodología, ese momento se corresponde con la evaluación de final del ciclo de TRA.

Tabla 18. Resultados clínicos de las TRA aplicadas (n = 105)

	MIV (n = 54)		FIV (n = 51)	
	m	DT	m	DT
Tiempo transcurrido desde la primera visita hasta la prueba de embarazo (días)	106,36	67,92	117	68,36
Número de visitas al centro médico	7,79	2,78	8,63	3,98
Nº de embriones disponibles				
Nº de complejos cúmulo-ovocito disponibles para fertilización	26,37	17,89	18,43	9,68
Nº de embriones disponibles para transferencia o criopreservación	3,48	2,78	4,81	3,743
Nº de embriones transferidos	0,97	0,174	0,94	0,24
	n	%	n	%
Anestesia utilizada en la punción ovárica				
Anestesia local o sedación	40	74,07	44	82,27
Anestesia general	6	11,11	4	7,84
Tipo de activador utilizado en FIV				
hCG2	-	-	21	14,1
GnRH	-	-	27	18,1
Resultado de embarazo				
No hay embarazo	29	53,70	17	33,33
Embarazo bioquímico	2	3,70	4	7,84
Embarazo ectópico	2	3,70	1	1,96
Aborto espontáneo	6	11,11	1	1,96
Aborto retenido	0	-	1	1,96
Embarazo único con latido fetal	10	18,52	25	49,02
Embarazo gemelar con latido fetal	1	1,85	0	-
No hubo transferencia embrionaria	4	7,41	2	3,92
Tasa de embarazo en la prueba de embarazo		42%		65%
Tasa de embarazo a las 7 semanas con latido fetal		20%		51%
Resultado de embarazo al finalizar el ciclo				
Positivo	11	20,37	25	49,02
Negativo	43	79,63	26	50,98

m: media; DT: desviación típica; FIV: fecundación *in vitro*; hCG: gonadotropina coriónica humana; GnRH: hormona liberadora de gonadotropina

En todos los casos se incluyeron las ponderaciones de emparejamiento resultantes del procedimiento “propensity score matching”. La tabla 19 muestra los resultados de los análisis de regresión simple y la regresión logística binaria.

Tabla 19. Efecto de la TRA en los resultados clínicos del tratamiento. Resultados de regresión lineal simple y Regresión logística binaria (n = 105)

	TRA	Estima	Error Típico	t/z	p	Odds Ratio
Ovocitos disponibles	FIV (ref)	22,00	3,31	6,64		-
	MIV	4,37	3,20	1,37	0,175	-
Embriones disponibles	FIV (ref)	6,42	1,77	3,64		-
	MIV	-2,94	1,82	-1,62	0,109	-
Duración del ciclo	FIV (ref)	104,06	21,57	4,83		-
	MIV	2,30	20,94	0,11	0,913	-
Visitas al centro	FIV (ref)	10,35	1,09	9,50		-
	MIV	-2,57	1,23	-2,08	0,040*	-
Embarazo	FIV (ref)	0,87	0,60	1,45	0,147	2,38
	MIV	-2,13	0,47	-4,55	< 0.001*	0,12

TRA: técnica de reproducción asistida; FIV: fecundación *in vitro*; MIV: maduración *in vitro*; t: estadístico de regresión lineal; z: estadístico de regresión logística binaria; p: p value; *significación estadística ($p < 0.05$).

Las mujeres con el tratamiento FIV (el tratamiento de referencia) tuvieron un promedio de 22 ovocitos disponibles para fecundación; las mujeres con tratamiento MIV, tuvieron un incremento (con respecto a las de FIV) de 4,37: es decir, un promedio de $22 + 4,37 = 26,37$ ovocitos. Sin embargo, esta diferencia no es significativa estadísticamente ($t = 1.37$; $p = 0,175$). Esto se debe a que el tamaño del error estándar (3,20) es casi de la misma magnitud que la propia estima del tamaño del efecto (4,37).

El resto de los tests se interpretan similarmente. Así, tampoco observamos diferencias entre las mujeres de ambos grupos en el número de embriones disponibles para su fecundación o transferencia, o en la duración en días del ciclo. El Tipo de TRA aplicada sí que tiene un efecto sobre el número de visitas al centro a lo largo del ciclo de tratamiento: las mujeres bajo tratamiento FIV tienen un promedio de 10,35 visitas al centro; las mujeres bajo MIV presentan un promedio de 7,78 visitas; diferencia con significación estadística ($t = 9,50$; $p = 0,040$).

En cuanto al resultado del embarazo tras la primera ecografía de latido fetal, se observa un efecto considerable del tipo de TRA aplicada: Las mujeres bajo tratamiento con FIV tienen una un 138% (Odds Ratio – 1) más de probabilidad de quedarse embarazadas.

9.4.2 Objetivo específico 2

Analizar si la situación emocional y la calidad de vida previa a la transferencia embrionaria tiene un impacto en el resultado de embarazo positivo o negativo en las mujeres de cada uno de los grupos experimentales.

Para estudiar el efecto del desajuste emocional y la calidad de vida previos a la transferencia embrionaria en el resultado de embarazo, se realizaron dos pruebas de contraste t para muestras independientes, una por cada grupo experimental. Se tomó como variable nominal dicotómica “resultado de embarazo” (positivo o negativo) y como variables continuas las puntuaciones en los cuestionarios, HADS y FertiQoL y sus subescalas en el primer y segundo momento de evaluación (T1 y T2). La tabla 21 muestra las medias y desviaciones típicas de las puntuaciones y los resultados del contraste para las mujeres del grupo FIV, y la tabla 22 ofrece los mismos datos para las mujeres del grupo MIV. En todos los casos, se ha analizado también el tamaño del efecto (d de Cohen) y la potencia estadística ($1 - \beta$).

Ni la situación emocional ni la calidad de vida, previas a la transferencia embrionaria, de las mujeres bajo tratamiento FIV tuvieron un efecto en el resultado de embarazo positivo o negativo (tabla 20).

En el grupo de mujeres bajo tratamiento MIV, la puntuación media de la Calidad de vida (“core-fertiQoL”) tras la punción ovárica cuando hubo embarazo fue de 77,81 y de 70,37 cuando el resultado de embarazo fue negativo. Esta diferencia mostró significación estadística ($t = -1,647$; $p = 0,046$) lo que sugiere que una la calidad de vida disminuida durante el tratamiento de RA tiene un efecto significativo en el resultado de embarazo disminuyendo su posibilidad. En la evaluación tras la punción ovárica, la puntuación media en la subescala “mente-cuerpo” del cuestionario FertiQoL fue de 83,33 cuando hubo resultado de embarazo positivo y de 80,43 cuando no hubo embarazo, lo que sugiere que la presencia de más síntomas negativos y alteraciones cognitivas conductuales como resultado de la infertilidad, durante el tratamiento de RA, tiene un efecto significativo en el resultado de embarazo negativo, disminuyendo la posibilidad de embarazo ($t = -2,124$; $p = 0,039$). El resto de subescalas no mostraron diferencias estadísticamente significativas, pero se observó un valor tendencial en la subescala “tolerabilidad” del cuestionario FertiQoL en la evaluación de la punción ovárica ($t = -1,877$; $p = 0,065$), que sugiere que una mayor tolerabilidad al tratamiento de RA tiende a proporcionar con menos frecuencia un resultado de embarazo

positivo (tabla 21).

Tabla 20. Influencia de la situación emocional y la calidad de vida, previas a la transeferencia embrionaria, en el resultado de embarazo de FIV

GRUPO FIV	Resultado de Embarazo	N	<i>m</i>	DT	<i>t</i>	<i>p</i>
HADS - Ansiedad T1	negativo	26	6,73	3,99	-0,768	0,446
	positivo	25	7,56	3,71		
HADS - Ansiedad T2	negativo	24	6,79	4,37	-0,586	0,561
	positivo	23	7,52	4,17		
HADS - Depresión T1	negativo	26	3,85	2,74	0,672	0,505
	positivo	25	3,36	2,41		
HADS - Depresión T2	negativo	25	4,76	4,47	1,345	0,185
	positivo	23	3,26	3,06		
Core FertiQoL T1	negativo	26	71,33	17,65	0,693	0,492
	positivo	25	68,33	12,82		
Emotional T1	negativo	25	68,53	16,35	0,628	0,533
	positivo	24	68,08	12,13		
Mindbody T1	negativo	25	55,17	26,52	0,898	0,374
	positivo	24	60,94	17,32		
Relational T1	negativo	25	65,80	23,77	0,344	0,733
	positivo	24	63,54	22,16		
Social T1	negativo	25	76,17	14,26	-0,274	0,785
	positivo	24	78,82	9,90		
Core FertiQoL T2	negativo	25	66,25	18,17	-0,353	0,726
	positivo	24	67,84	12,63		
Emotional T2	negativo	26	63,14	24,54	-0,898	0,374
	positivo	25	59,33	18,13		
Mindbody T2	negativo	26	72,44	24,21	0,344	0,733
	positivo	25	66,67	21,55		
Relational T2	negativo	26	80,77	13,13	-0,754	0,455
	positivo	25	76,87	10,71		
Social T2	negativo	26	68,94	23,27	-,015	0,988
	positivo	25	70,50	16,62		
Treatment FertiQoL T2	negativo	25	74,00	15,94	1,287	0,206
	positivo	24	68,65	13,08		
Tolerabilidad a TRA T2	negativo	25	66,58	27,01	,538	0,593
	positivo	25	57,92	22,46		
Satisfacción con TRA T2	negativo	25	77,57	15,88	1,894	0,064
	positivo	25	70,73	13,05		
FertiQoL Total T2	negativo	26	72,05	17,33	,110	0,913
	positivo	25	67,54	12,81		

T1: evaluación al iniciar el tratamiento de reproducción asistida; T2: evaluación tras la punción ovárica; TRA: técnica de reproducción asistida; DT = desviación típica; *t*: estadístico de prueba de contraste *t*; *p*: *p* value.

Tabla 21. Influencia de la situación emocional y la calidad de vida, previas a la transeferencia embrionaria, en el resultado de embarazo de MIV

GRUPO MIV	Resultado de Embarazo	N	<i>m</i>	DT	<i>t</i>	<i>p</i>
HADS - Ansiedad T1	negativo	26	6,73	3,99	-,768	0,446
	positivo	25	7,56	3,71		
HADS - Ansiedad T2	negativo	24	6,79	4,37	-,586	0,561
	positivo	23	7,52	4,17		
HADS - Depresión T1	negativo	26	3,85	2,74	,672	0,505
	positivo	25	3,36	2,41		
HADS - Depresión T2	negativo	25	4,76	4,47	1,345	0,185
	positivo	23	3,26	3,06		
Core FertiQoL T1	negativo	43	69,84	14,23	-1,122	0,267
	positivo	11	75,09	12,23		
Emotional T1	negativo	39	60,28	18,52	-1,109	0,272
	positivo	10	66,25	13,24		
Mindbody T1	negativo	39	67,20	15,36	-0,867	0,390
	positivo	10	78,75	15,27		
Relational T1	negativo	39	79,38	15,17	-0,687	0,495
	positivo	10	86,25	8,34		
Social T1	negativo	39	74,47	16,70	-0,943	0,350
	positivo	10	80,00	13,29		
Core FertiQoL T2	negativo	39	70,37	13,43	-1,647	0,046*
	positivo	10	77,81	9,41		
Emotional T2	negativo	43	67,34	17,51	-0,956	0,344
	positivo	11	72,35	15,17		
Mindbody T2	negativo	43	80,43	12,84	-2,124	0,039*
	positivo	11	83,33	11,02		
Relational T2	negativo	43	73,84	18,46	-1,372	0,176
	positivo	11	79,55	15,42		
Social T2	negativo	10	80,00	13,29	-0,970	0,337
	positivo	43	72,66	17,31		
Treatment FertiQoL T2	negativo	39	75,19	9,87	-0,856	0,396
	positivo	10	78,50	14,44		
Tolerabilidad a TRA T2	negativo	39	68,27	14,15	-1,887	0,065
	positivo	10	77,50	12,22		
Satisfacción con TRA T2	negativo	39	79,81	11,81	0,129	0,898
	positivo	10	79,17	20,79		
FertiQoL Total T2	negativo	43	57,75	19,83	-1,616	0,113
	positivo	11	65,15	19,39		

T1: evaluación al iniciar el tratamiento de reproducción asistida; T2: evaluación tras la punción ovárica; TRA: técnica de reproducción asistida; DT = desviación típica; *t*: estadístico de prueba de contratste *t*; *p*: *p value*.

10

DISCUSIÓN

10 DISCUSIÓN

El objetivo general de la tesis fue contribuir al desarrollo de tratamientos de reproducción asistida (RA) que, desde un enfoque bio-psico-social, puedan mejorar la experiencia física, psicológica y social de las mujeres que optan por ayuda médica especializada en su camino hacia la maternidad. Aportar conocimiento a la psicología y medicina reproductiva analizando el impacto de las técnicas de reproducción asistida (TRA), en concreto la fecundación in vitro (FIV) con Microinyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI; Intracytoplasmic sperm injection) o sin ella, y la maduración in vitro de ovocitos (MIV), en el desajuste emocional, las reacciones físicas adversas derivadas de los tratamientos y la calidad de vida, es clave para el bienestar de las personas con problemas de fertilidad que en su camino hacia la maternidad o paternidad inician tratamientos de RA.

Para tal objetivo se evaluó el estado emocional, las reacciones físicas adversas y la calidad de vida de mujeres infértiles con síndrome de ovario poliquístico (SOP) en las diferentes fases del tratamiento de RA (inicio, durante y final), analizamos su relación con las variables relacionadas con la infertilidad y se estudió la relación entre las variables psicológicas y de calidad de vida con el resultado de embarazo (Objetivo 1). Se estudió también el efecto diferencial del tipo del tratamiento de RA (FIV convencional con estimulación ovárica vs MIV sin estimulación, o estimulación mínima) en el estado emocional y la calidad de vida (Objetivo 2). Además, se profundizó en los resultados clínicos de las TRA aplicadas y en las variables psicológicas que influyen en el resultado de embarazo en cada grupo experimental (Objetivo 3).

A continuación, se expone la discusión a partir de los objetivos planteados y descritos en el capítulo 7.

10.1 Primer objetivo. Desajuste emocional, reacciones físicas adversas y calidad de vida en mujeres infértiles con SOP que inician un tratamiento de RA

La infertilidad es un problema de salud global que, con una prevalencia de entre el 9-12%, afecta alrededor de 50-80 millones de parejas en el mundo (Mascarenhas, Maya et al.; 2012). Supone una crisis vital que afecta al estado emocional y la calidad de vida de las personas que la padecen (Namdar, Azam et al.; 2017). Una persona que sufre de infertilidad se enfrenta a cuestiones

complejas, que abarcan desde dominios biológicos hasta psicológicos, sociales y éticos. Además, las TRA requieren tratamientos exigentes, especialmente para la mujer, que, tal y como sugiere la literatura, parece ser también la más afectada por la carga psicológica de la infertilidad (Chachamovic, Juliana et al.; 2010. Keramat, Afsaneh et al.; 2013. Rashidi, Batool et al.; 2008. Schaller, Martin Alexander et al.; 2016).

Conocer el estado emocional y la calidad de vida de las mujeres infértiles con SOP que reciben TRA es de gran importancia para diseñar programas de intervención psicológica eficaces. Una adecuada evaluación permite diseñar una buena intervención para minimizar el riesgo de desajuste emocional, especialmente importante si no se consigue el embarazo. El primer objetivo de esta tesis, por tanto, fue evaluar el estado emocional, las reacciones físicas adversas y la calidad de vida de mujeres infértiles con SOP que inician un tratamiento de RA a lo largo de sus diferentes fases.

10.1.1 Objetivo específico 1

Evaluar el estado emocional, la calidad de vida y las reacciones físicas adversas de mujeres infértiles con SOP que comienzan un TRA en cada una de las fases del tratamiento: al inicio, tras la punción ovárica y al finalizar el tratamiento tras la comunicación del resultado de embarazo.

En nuestra muestra, las mujeres presentaron valores medios para ansiedad y depresión correspondientes al rango de “normalidad” en todas las fases del tratamiento. Aunque estos promedios de ansiedad y depresión en la Escala hospitalaria de ansiedad y depresión (HADS; Hospital Anxiety and Depression Scale) no alcanzaron valores clínicos, siguen la tendencia epidemiológica en esta población (Lord, Sharon y Robertson, Noelle; 2005).

Son muchos los estudios que, en diferentes cohortes sociales y culturales, informan de un peor estado emocional en las personas infértiles (Chachamovic, Juliana et al.; 2010. Keramat, Afsaneh et al.; 2013. Rashidi, Batool et al.; 2008. Schaller, Martin Alexander et al.; 2016), sin embargo, no existe un consenso claro en afirmar que las parejas infértiles sufran mayor ansiedad o depresión que la población general. Varios autores y autoras que analizan el ajuste emocional, han señalado que las personas con problemas de fertilidad no difieren del grupo normativo y no se consideran, por tanto, una población clínica en cuanto a la presencia de psicopatología (Antequera, Rosario et al.; 2008. Verhaak, Christianne et al.; 2007). Es posible que la dificultad para establecer un

consenso al respecto, pueda deberse a que en los cuestionarios de autoinforme, no se contemplan los estados ansiosos y depresivos como síntomas reactivos y temporalmente limitados, sino que se diseñan para valorar la intensidad de las alteraciones emocionales únicamente en su versión psicopatológica (Ibáñez, Elena; 1991).

En el presente trabajo, al analizar las puntuaciones de la escala HADS por los puntos de corte establecidos para severidad, la mitad de las mujeres de la muestra presentaron puntuaciones clínicas para ansiedad independientemente de la fase de tratamiento de RA, siendo moderada o grave en una cuarta parte de las participantes al finalizar el tratamiento. En relación a la depresión, se observaron puntuaciones clínicas para depresión en una quinta parte de las participantes al finalizar el tratamiento de RA, tras la comunicación del resultado de embarazo, resultando moderada o grave en casi un 8% de los casos. Estas proporciones no son nada desdeñables, y proporcionan información tan útil o más que la aportada por los valores promedios. En consonancia con estos resultados están los estudios que afirman que la mitad de las mujeres que padecen infertilidad están en riesgo de sufrir trastornos depresivos y de ansiedad (Chachanovic, Juliana et al.; 2010. Namdar, Azam et al.; 2017), y no son pocos los trabajos que han corroborado la presencia de cuadros ansiosos y depresivos entre la población infértil femenina, así como baja autoestima, sentimientos de culpa, desesperanza y hostilidad (Matsubayashi, Hidehiko et al.; 2004; Palacios, Estela y Jadresic, Enrique; 2000. Hardy, Ellen y Makuch, Maria Yolanda; 2002. Nogueira, Daniela; 2010).

A pesar de este hallazgo, en los resultados de este estudio se encontraron niveles bajos de sintomatología depresiva comparados con los de ansiedad. Algunos autores y autoras, han señalado que los niveles bajos de sintomatología depresiva en pacientes bajo tratamiento de RA, se deben a que las expectativas acerca de los tratamientos son poco realistas o excesivamente elevadas, aliviando temporalmente los sentimientos de pérdida (Beaurepaire, Janet et al.; 1994. Eugster, Antje y Vingerhoets, Andrianus (1999), mostrándose muy optimistas acerca de los resultados del tratamiento, e ignorando la información sobre las tasas de éxito proporcionadas por los especialistas (Abad Villavicencio, Ruth Elizabeth; 2021).

Además, nuestros datos indican que tanto el ajuste emocional (ansiedad y depresión), como la calidad de vida, se deterioran significativamente a lo largo del tratamiento de RA. Las puntuaciones de ansiedad y depresión al final del ciclo de tratamiento (tras la comunicación de resultado de

embarazo) fueron significativamente más elevadas que las puntuaciones obtenidas tras la punción ovárica, que a su vez, fueron significativamente más elevadas que las observadas en la evaluación inicial de la primera visita antes del comienzo de la TRA. En relación a la calidad de vida, disminuyó de forma global (Core FertiQoL) a lo largo del tratamiento, siendo al final del mismo significativamente más baja que al inicio. Del mismo modo, la subescala “mente-cuerpo”, también empeoró de forma significativa a lo largo de cada fase del ciclo de TRA. La tolerabilidad al tratamiento mostrada tras la punción ovárica fue más baja que la mostrada tras el final del ciclo de tratamiento y la satisfacción con el tratamiento de RA tras la punción ovárica fue más alta que al finalizar el mismo tras la comunicación del resultado de embarazo.

Para discutir estos resultados, cabe mencionar que, hasta ahora, la mayoría de los estudios han evaluado a sus participantes de forma transversal solo en la fase inicial del tratamiento (Karabulut, Aysun et al.; 2013. Maroufizadeh, Saman et al.; 2018. Sexty, Reka et al.; 2018) y solo unos pocos estudios (Agostini, Francesca et al.; 2017. Massarotti, Claudia et al.; 2019. Volpini; Laura; 2020) han considerado la calidad de vida o el estado emocional en las diferentes etapas de tratamiento entre la primera visita y la espera de resultado de embarazo. Sin embargo, hasta donde sabemos, éste es el primer estudio que evalúa un ciclo completo de tratamiento de RA (al inicio en la primera visita médica y antes de la aplicación de la TRA, durante el mismo tras la punción ovárica, y al final de tratamiento de RA tras la comunicación del resultado de embarazo).

Massarotti, Claudia et al. (2019), evaluaron la calidad de vida, y síntomas de ansiedad y depresión en una muestra de mujeres sin ciclos de tratamiento previos, al inicio del tratamiento de RA en la primera visita al centro médico, y al finalizar la estimulación ovárica controlada (EOC) (antes de la punción ovárica). Sus resultados indicaron puntuaciones más altas en las subescalas “Social” y “Mente-Cuerpo” del cuestionario FertiQoL durante la EOC (antes de la punción ovárica) en comparación con las puntuaciones basales. Además, los niveles de ansiedad y malestar general de las mujeres de su muestra disminuyeron significativamente durante el tratamiento. Agostini, Francesca et al. (2017) evaluaron la calidad de vida a través del SF-36 al inicio de la EOC (antes de la extracción de ovocitos), al final de la EOC (el día de la punción ovárica) y alrededor de 14 días después de la transferencia embrionaria (antes de la comunicación del resultado de embarazo) e informaron que las puntuaciones de las mujeres para cada dimensión del SF36 disminuyeron a lo largo del tratamiento con TRA, y que en la fase anterior al conocimiento del resultado de embarazo hubo un deterioro significativo en la dimensión “mental” del cuestionario SF36 de calidad de vida

respecto a las fases de inicio y final de la de EOC. Volpini et al, valoraron la calidad de vida de mujeres en tratamiento de RA a través del cuestionario FertiQoL al inicio de la EOC, al final de la misma (el día de la punción ovárica) y el día de la transferencia embrionaria encontrando una asociación entre las fases de tratamiento y la dimensión “tolerabilidad” de la escala FertiQoL: más elevada el día de la transferencia embrionaria respecto al inicio de la EOC y el final de la misma.

Como podemos observar, nuestros resultados son congruentes con los datos aportados en los estudios mencionados, respecto a un deterioro de la calidad de vida y del estado emocional a lo largo del tratamiento de RA, aunque el hecho de que existan algunas diferencias en las evidencias, probablemente tenga que ver con la diferencia en las muestras estudiadas, las diferentes fases de tratamiento evaluadas y el uso de diferentes instrumentos de evaluación. Por otro lado, no podemos obviar que en las pacientes infértiles con SOP, como las de la muestra de este estudio, las manifestaciones clínicas del hiperandrogenismo afectan negativamente a la autoestima, el funcionamiento social y el bienestar psicológico y la calidad de vida (Stapinska, Angelika et al.; 2018. Naumova, Luliia et al.; 2021). Cuando se comparan mujeres infértiles con SOP, con mujeres infértiles sin SOP, las primeras obtienen peores resultados respecto a Calidad de vida y estado emocional (Santoro, Nanette et al.; 2016. Angin, Pinar et al.; 2019), lo que explica que los valores promedios obtenidos en nuestro estudio, se aproximen más a los obtenidos por estudios con muestras de mujeres infértiles con SOP (Naumova, Luliia et al.; 2021. Santoro, Nanette et al.; 2016. Angin, Pinar et al.; 2019).

Los presentes hallazgos sugieren que tanto el período anterior a la respuesta sobre el resultado del tratamiento (tras la punción ovárica), como la comunicación del resultado de embarazo, pueden considerarse momentos cruciales para el empeoramiento del bienestar psicológico y la calidad de vida, especialmente la relacionada con el estado emocional y los síntomas físicos como el insomnio o la fatiga, en comparación con el inicio del tratamiento. La literatura sugiere que parte de las dificultades psicológicas para hombres y mujeres tratados con TRA se relaciona con las cogniciones y creencias personales con respecto a la maternidad y paternidad y a la ausencia de descendencia (Moura, Marianna et al.; 2012. Verhakk, Christianne et al.; 2007). En el inicio del tratamiento de RA, el sentimiento de optimismo es elevado, la pareja se siente muy motivada y considera las posibilidades de fracaso casi nulas. Incluso es frecuente una fase de expectativas positivas después de la transferencia embrionaria, donde las parejas ven por un lado, aumentar sus preocupaciones y ansiedades, pero por otro lado presentan un optimismo controlado

(Cudmore, Lynne; 2005). A todo esto se suma el demandante procedimiento médico de las técnicas a las que se someten. Esta variabilidad emocional a lo largo del tratamiento es considerada por los y las pacientes como uno de los sucesos más desagradables de sus vida, una montaña rusa más agotadora a nivel psicológico que físico (El Kissi, Yousri et al.; 2014. Wischmann, Tewes et al.; 2011).

La evaluación de los aspectos ambientales y psicofísicos relacionados con el tratamiento en cada una de sus fases, por tanto, puede conducir a una mejor atención centrada en el o la paciente, mejores experiencias con respecto a la atención recibida y, en consecuencia, a un menor riesgo de abandono. Por ejemplo, durante la estimulación, las intervenciones psicológicas pueden centrarse en el afrontamiento y el uso de estrategias de regulación emocional para hacer frente a los posibles efectos secundarios e inconvenientes del tratamiento. Durante la espera de resultado de embarazo, las personas infértiles se pueden ver beneficiadas si el trabajo terapéutico se focaliza en el afrontamiento de la incertidumbre y la prevención de respuesta ante un resultado negativo, y en desarrollar estrategias para mejorar la comunicación y apoyo con el equipo médico, ya que el estrés acumulativo de múltiples fracasos puede representar una carga significativa para su calidad de vida y su estado emocional.

10.1.2 Objetivo específico 2

Analizar las relaciones entre el ajuste emocional y la calidad de vida con variables relacionadas con la infertilidad, dado que investigaciones previas relacionan algunas de estas variables con un deterioro del estado emocional.

En este segundo objetivo específico, se planteó analizar la relación entre el estado de ánimo, la sintomatología ansiosa, las reacciones físicas adversas y la calidad de vida con las variables sociodemográficas y relacionadas con la infertilidad.

Nuestros resultados ponen de manifiesto que tanto la edad, como el índice de masa corporal (IMC) y el número de tratamientos de RA previos se asocian con un mayor impacto en el bienestar de las mujeres infértiles bajo TRA, en consonancia con lo mostrado por otros estudios (Karaca, Aysel, y Unsal, Gul; 2016. Maroufizadeh, Saman et al.; 2018. Monti, Fiorella et al.; 2015). Concretamente, el aumento en la edad de la mujer se asoció significativamente con mayores niveles de ansiedad y

depresión al inicio del tratamiento. Un mayor IMC se relacionó con un deterioro significativo de la calidad de vida al inicio del tratamiento y con más reacciones físicas adversas al finalizar el mismo. Y el número de ciclos de RA previos, con un deterioro de la calidad de vida durante el tratamiento y con más reacciones físicas adversas al final del mismo.

Es evidente que la fertilidad de la mujer disminuye con el paso del tiempo, descendiendo con la edad el número de ovocitos fecundables y la calidad de los mismos (Findlay, John et al.; 2015). A pesar de que esta evidencia puede resultar obvia, existe un gran desconocimiento en la población general acerca de la infertilidad y sus causas, y se tiende a sobreestimar la posibilidad de embarazo durante un ciclo menstrual (Bun-ting, Laura et al.; 2012). Una buena representación de este desconocimiento la encontramos en un estudio de Mac Dougall, Kristin et al. (2012) en el que un 44% de las mujeres mayores de 40 años no anticiparon la posibilidad de necesitar RA para concebir, mostrando sorpresa y alarma al descubrir que sus expectativas no se correspondían con los datos científicos. En esta línea, (Abad Villavicencio, Ruth Elizabeth; 2021) describen cómo en las mujeres infértiles participantes en su estudio, la edad y el tiempo de búsqueda no había sido un factor de preocupación en ningún momento anterior al inicio de la búsqueda del embarazo. En el presente trabajo, el aumento de la edad media de las mujeres de la muestra se asoció a mayores de niveles de ansiedad y depresión al inicio del tratamiento de RA. Éste resultado es similar al observado en el estudio de Unal et al., 2010, que muestra una relación lineal significativa entre la edad media y los valores promedios de desajuste emocional. Sin embargo, difiere con otros estudios en los que no se encontraron relaciones entre la edad y los niveles de ansiedad y/o depresión y calidad de vida (Wiweko, Budi et al.; 2017. Akyüz Aygül et al.; 2014). No obstante, esta asociación no continuó observándose en las evaluaciones durante la TRA y al finalizar el ciclo. Probablemente se deba a que las mujeres infértiles de mayor edad que acuden a RA, sienten con más intensidad la presión del reloj biológico y la demanda social, presentando una mayor vulnerabilidad emocional al inicio del tratamiento que va mitigándose durante el mismo debido a las expectativas esperanzadoras generadas por la posibilidad de embarazo derivada de la TRA.

El IMC es un estándar de referencia recomendado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) para evaluar el peso del cuerpo y es uno de los indicadores importantes para evaluar la fertilidad de las mujeres en edad fértil. Algunos estudios sugieren que el sobrepeso y la obesidad afectan la calidad de los embriones y generan muchos problemas en los procesos de FIV, como disminución del número de óvulos, tasas más bajas de embriones de alta calidad o mayores tasas de abortos

(Maheshwari, Abha; 2007. Metwally, Mostafa et al.; 2008. Veleva, Zdravka et al.; 2008). Sin embargo, los resultados de otras investigaciones no relacionan el sobrepeso y la obesidad con un impacto negativo en el proceso de transferencia embrionaria o el resultado del embarazo de la FIV (Parker, K. 2011. Matalliotakis, Ioannis; 2008). Los resultados de nuestro estudio revelaron una asociación entre el aumento del IMC con un deterioro de la calidad de vida al inicio del tratamiento, y con más reacciones físicas adversas al finalizar el mismo. De forma similar, un estudio de Santoro, Nanette (2016) que comparaba 733 pacientes con infertilidad asociada a SOP y 865 pacientes con infertilidad de origen desconocido, observó que cuanto mayor es el IMC de las mujeres con SOP, menor es su calidad de vida. Y Ni, Ying et al. (2021) encontraron que las mujeres infértiles con fallos repetidos de implantación con un $IMC \geq 24$ tenían puntuaciones de calidad de vida más bajas que aquellas con un IMC en el rango normal.

Existe bastante evidencia acerca del número de tratamientos previos de RA y la duración de la infertilidad como factores que deterioran la calidad de vida y el ajuste emocional en mujeres infértiles (Karaca, Aysel y Unsal, Gul; 2016. Maroufizadeh, Saman et al.; 2018. Monti, Fiorella et al.; 2015. Chiaffarino, Francesca et al.; 2011. Karabalut, Aysun et al.; 2013). Los datos de este estudio no arrojaron relaciones significativas entre la duración de la infertilidad y la calidad de vida o el ajuste emocional, pero sí confirman que el número de intentos fallidos de TRA se asocian a un mayor deterioro de la calidad de vida.

Además, el estudio del perfil hormonal de las mujeres de la muestra arroja un hallazgo inesperado: Por un lado, mayores niveles de la globulina fijadora de los caracteres sexuales (SHBG) se asociaron a un mayor deterioro del estado emocional, en términos de depresión, al inicio del tratamiento. Por otro lado, menores niveles de Testosterona Libre combinada (FTc) se asociaron a mayor deterioro del estado emocional, en términos de depresión, al final del tratamiento de RA. No hemos encontrado estudios con una muestra u objeto de estudio similares que aborden esta relación. Sin embargo, en mujeres con SOP, la SHBG y la FTc parecen tener un papel causal en la patogénesis del SOP (Antonio, Leen et al.; 2018. Deswal, Ritu et al.; 2018. Simons, Pomme et al.; 2021. Kajaia, Natia et al.; 2007), por lo que es posible que la relación observada esté mediada por el impacto que el propio SOP ejerce sobre el estado de ánimo de las mujeres que lo padecen.

10.1.3 Objetivo específico 3

Analizar si la situación emocional y la calidad de vida previa a la transferencia embrionaria tienen un impacto en el resultado de embarazo positivo o negativo.

Tener descendencia es una parte importante de la vida de muchas personas. La literatura evidencia que los padres cuyas necesidades básicas están satisfechas disfrutan de la paternidad (Myrskylä, Mikko y Margolis, Rachel; 2014. Nelson, Katherine et al.; 2014) y que aquellas mujeres que deseaban un embarazo informaron de una sensación de felicidad y satisfacción al obtenerlo (Turk, Ruiye et al.; 2017). Cuando las personas con problemas de fertilidad se enfrentan a tratamientos de RA, llevan ya a sus espaldas muchos meses de fracaso en su búsqueda de descendencia a través de medios naturales, con el consecuente desgaste emocional, por lo que entender cómo se relacionan las variables de los y las pacientes con el resultado médico de embarazo, es crucial para desarrollar una asistencia médica y psicológica adecuada. Por todo ello, a través de este objetivo específico, se pretendió estudiar, por un lado, la asociación de las variables psicológicas y de calidad de vida con el resultado de embarazo, y por otro, el impacto del resultado de embarazo en el ajuste emocional y la calidad de vida de las mujeres infértiles con SOP que reciben TRA tras recibir la comunicación del resultado de embarazo.

Los datos de nuestro estudio arrojaron, una vez eliminado el efecto de la TRA aplicada, puntuaciones significativamente más elevadas en depresión durante el tratamiento de RA en aquellas mujeres que no consiguieron el embarazo, estableciendo que un mayor deterioro del estado emocional durante el tratamiento, disminuye la posibilidad de embarazo.

La importancia del estado psicológico en la salud de las personas ha sido descrita en otras poblaciones. Por ejemplo, un estudio relativamente reciente mostró que la salud mental tiene efectos directos e indirectos sobre la salud física (Ohrnberger, Julius et al.; 2017). Por lo tanto, es posible que el desajuste emocional, en términos de depresión, reduzca la condición física de las mujeres infértiles y, en consecuencia, afecte su salud y fertilidad.

Otros estudios han mostrado que el estrés, la depresión o la emocionalidad negativa son mayores en las mujeres infértiles que no pudieron concebir (Palomba, Stefano et al.; 2018. Awtani, Manisha et al.; 2017. Greil, Arthur et al.; 2010). Wu, Meng-Hsing et al. (2020) evaluaron la calidad de vida de 686 mujeres infértiles en tratamiento de RA antes de la transferencia embrionaria a través del

cuestionario FertiQoL, y sus resultados mostraron que la calidad de vida emocional fue un predictor significativo de resultado de embarazo positivo. En un estudio retrospectivo para identificar factores psicosociales que influyen en la eficacia de los tratamientos de RA (Pereira, Beatriz et al.; 2020), se evaluó a 278 parejas infértiles, encontrando síntomas de depresión, hostilidad y ansiedad fóbica significativamente más elevados en las mujeres que no consiguieron el embarazo tras el tratamiento. Además, el componente psicosocial de la pareja influyó en el proceso de tratamiento de la infertilidad, repercutiendo en su resultado. En nuestro estudio, la subescala “relacional” de la escala FertiQoL, que hace referencia a la relación de pareja, no arrojó una relación significativa, pero en consonancia con el citado trabajo de Pereira, Beatriz et al., sí se observó un valor tendencial que sugiere que las mujeres con mayor deterioro de su relación de pareja durante el tratamiento de RA tienden a obtener con mayor frecuencia un resultado de embarazo negativo.

A pesar de que son considerables los estudios que apoyan que el estrés y/o la angustia dificulta la función reproductiva (Klonoff-Cohen, Hillary et al.; 2001. An, Yuang et al.; 2013. Terzioglu, Fusun et al.; 2016. Xu, Hongmei et al.; 2017), otros estudios no lo corroboran (Boivin, 2011b; Pasch, Lauri et al.; 2012) y el impacto de los factores psicológicos en las tasas de embarazo continúa siendo una de las áreas más controvertidas en el campo de la medicina reproductiva. Hay varias explicaciones posibles para estas discrepancias. Una de ellas es que las personas pueden no informar con precisión sobre su nivel de angustia al completar cuestionarios psicológicos. La investigación apoya esta teoría. En un estudio estadounidense con 501 mujeres, los niveles de α -amilasa salival, un biomarcador del estrés, se correlacionaron positiva y significativamente con el tiempo que se tarda en lograr el embarazo (Lynch, Courtney; 2014). Las mujeres en el cuartil más alto de los niveles de α -amilasa, tenían el doble de probabilidades de experimentar posteriormente infertilidad. De forma similar, en un estudio con 135 pacientes bajo FIV, se midió el cortisol mediante muestras de cabello, que mide los niveles de estrés de los 3 a 6 meses anteriores (Massey, Adam et al.; 2016). Los niveles de cortisol en el cabello correlacionaron negativa y significativamente con las tasas de embarazo ($p = 0,017$). Por otro lado, las mujeres con un tratamiento de fertilidad exitoso muestran concentraciones más bajas de adrenalina el día de la punción ovárica, y concentraciones más bajas de adrenalina y noradrenalina en el día de la transferencia de embriones, en comparación con las mujeres cuyo tratamiento no fue exitoso (Smeenk, Jesper et al.; 2005). Todos estos datos enfatizan, a través de biomarcadores relacionados con el estrés suprarrenal y la depresión, la relación positiva entre los factores psicológicos y el resultado de embarazo.

En cualquier caso, la evidencia que corrobora el impacto de los factores psicológicos en la eficacia de las TRA, incluyendo las tasas de embarazo, es cada vez más abundante, y en nuestra opinión, parece existir una reticencia por parte de la comunidad médica para admitir la importancia de la dimensión psicológica en la infertilidad y su tratamiento.

Teniendo en cuenta estos resultados, podemos suponer que las alteraciones emocionales y relacionales pueden tener un efecto negativo en los resultados del embarazo de las mujeres bajo TRA. De este modo, el apoyo psicológico podría mejorar el estado emocional de las mujeres infértiles durante el tratamiento y fortalecer las estrategias de afrontamiento de las parejas, aumentando la posibilidad de embarazo y disminuyendo el impacto de los tratamientos de fertilidad en la salud emocional de los y las pacientes (Wu, Meng-Hsing et al.; 2020). De hecho, está bien documentado el beneficio de las intervenciones psicológicas en este sentido. No son pocos los estudios que evidencian que las intervenciones psicológicas mejoran los resultados de las TRA, incluyendo las tasas de embarazo (Frederiksen, Yoon et al.; 2015. Palomba, Stefano et al.; 2018. Rooney, Kristin y Domar, Alice; 2018. Zhou, Rong et al.; 2021). Esto es congruente con la idea de que, si los pacientes usan sus habilidades para aprender a lidiar con la incertidumbre y el desgaste que trae consigo la infertilidad y su tratamiento, la TRA puede ser más eficaz, y sobre todo más amable con la experiencia vivenciada por las parejas infértiles.

10.1.4 Objetivo específico 4

Analizar el impacto del resultado de embarazo en la situación emocional y la calidad de vida de las mujeres que han realizado un tratamiento de reproducción asistida.

Respecto al impacto que tiene el resultado de embarazo tras la TRA, en el estado emocional y la calidad de vida de las mujeres bajo tratamiento de fertilidad tras la comunicación del resultado, nuestro estudio mostró que las mujeres que no obtuvieron embarazo sufren un mayor impacto en su calidad de vida global, en su calidad de vida emocional (subescala “emocional” del FertiQoL) y más síntomas físicos negativos y alteraciones cognitivas y conductuales como resultado de la infertilidad (subescala “mente-cuerpo” del FertiQoL).

A pesar de que la calidad de vida se ha convertido en uno de los índices más importantes para medir resultados, y que está ampliamente estudiado el impacto de la infertilidad y su tratamiento

en la calidad de vida de las personas infértiles, hay poca investigación centrada en el estudio de la calidad de vida, y en general de las alteraciones emocionales, de aquellas personas que tras someterse a TRA no consiguen el embarazo. Quizá el trabajo más importante en este sentido continúa siendo el de Verhaak, Christianne et al. (2006) que revisaron sistemáticamente 25 años de investigación a lo largo de 706 trabajos sobre el ajuste emocional a la FIV de mujeres infértiles. En línea con nuestros resultados, sus hallazgos indicaron que el fracaso del tratamiento elevó los niveles de emociones negativas de las mujeres, y aunque en general, la mayoría de las mujeres demostraron adaptarse bien al fracaso de la FIV, un grupo considerable mostró problemas emocionales clínicos. Por el contrario, cuando la FIV daba como resultado un embarazo, las emociones negativas desaparecieron, lo que indica que el estrés inducido por el tratamiento se relaciona considerablemente con las amenazas de fracaso.

10.2 Segundo objetivo. Efecto de la TRA en la experiencia emocional, física y social.

Las TRA se han convertido en una importante rama de la medicina contemporánea que atiende a un segmento de la población mundial mucho más amplio de lo previsto tras el nacimiento de Louise Brown, la primera persona nacida concebida mediante FIV, en 1978. Desde sus humildes comienzos, el acceso a gametos y embriones humanos ha ampliado la base de conocimientos sobre la que han florecido las TRA, proporcionando la oportunidad de realizar investigaciones originales en biología reproductiva humana. La capacidad de obtener y analizar las bases moleculares y fisiológicas de la gametogénesis y la embriogénesis en humanos, en un momento de avances tecnológicos sin precedentes, ha enriquecido la práctica de las TRA en beneficio de los y las pacientes y ha abierto nuevas oportunidades para la investigación. En comparación con el tratamiento de FIV tradicional, la MIV tiene grandes ventajas, incluidas la mayor sencillez (al no requerir estimulación ovárica requieren menos inyecciones para la mujer resultando menos agresiva), un coste más bajo (se ahorran los costes asociados a la medicación para la estimulación), y un riesgo mínimo de complicaciones como el síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO). En aquellas pacientes que sufren SOP, el riesgo de sufrir un SHO cuando se someten a EOC en el tratamiento de FIV es más elevado, debido a sus altos recuentos de folículos antrales, por lo que la MIV proporciona una alternativa interesante a este tipo de pacientes en particular, a la vez que de forma global amplía y enriquece los horizontes de clínicos, investigadores y pacientes en las próximas décadas (De Vos, Michel et al.; 2021).

En el presente trabajo, las mujeres bajo tratamiento FIV se sometieron al protocolo de EOC convencional con gonadotropinas, administración de antagonistas de hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH; Gonadotropin-releasing hormone), e inductores a la ovulación, tal y como fue descrito en De Vos, Michel et al.; 2018. Las pacientes del grupo de tratamiento MIV, en cambio, recibieron una estimulación mínima de gonadotropinas con hormona menopaúsica humana (hMH) mediante el protocolo descrito previamente en Mackens, Shari et al.; 2020. Las principales diferencias en relación a los fármacos administrados sobre las mujeres bajo ambos tratamientos, consisten en que en las mujeres bajo MIV la estimulación con gonadotropinas fue sensiblemente menor respecto a las mujeres bajo tratamiento FIV, además de no recibir análogos de la GnRH ni inductores de la ovulación.

El efecto negativo de los fármacos para la estimulación ovárica, a nivel biológico, ha sido y sigue siendo objeto de estudio, pero existen muy pocos estudios acerca de su efecto psicológico en la mujer, y no existe ningún estudio que compare estas dos técnicas en términos de impacto emocional o en la calidad de vida de las mujeres sobre las que se emplean. El propósito de este segundo objetivo, por tanto, fue profundizar en el rol que desempeñan los fármacos para la estimulación ovárica en el impacto emocional y en la calidad de vida de los tratamientos de RA, estudiando el efecto diferencial del tipo del tratamiento de RA (FIV convencional vs MIV) en la experiencia física, psicológica y relacional de mujeres infértiles con SOP.

10.2.1 Objetivo específico 1

Estudiar el efecto diferencial de la TRA en el ajuste emocional de las mujeres con SOP medido a través de la escala hospitalaria de ansiedad y depresión (HADS).

Los resultados de nuestros análisis no indicaron un efecto principal del tipo de TRA en el desajuste emocional en ninguna de las fases evaluadas. Sin embargo, tras la estimulación ovárica se produjo un aumento en las puntuaciones de la escala de Depresión en el grupo de mujeres bajo FIV, mientras que los niveles descendieron en el grupo MIV, y tanto tras la EOC como al finalizar el tratamiento, las mujeres bajo FIV obtuvieron puntuaciones más altas de depresión. De forma similar, las mujeres bajo FIV mostraron una elevación importante en las puntuaciones de ansiedad tras la EOC respecto a sus niveles basales, mientras que en las mujeres bajo MIV los niveles de ansiedad tras la punción ovárica disminuyeron. Ninguna de estas observaciones alcanzó

significación estadística, pero sugieren un impacto negativo de los fármacos utilizados en la EOC en el ajuste emocional y no debe descartarse que con tamaños muestrales más grandes pudiera establecerse tal efecto, por lo que futuras líneas de investigación en este sentido serían interesantes.

La asociación entre los fármacos utilizados en los tratamientos de infertilidad y los trastornos emocionales ha sido muy poco abordada. La gran mayoría de las investigaciones sobre los efectos de los fármacos utilizados para la estimulación ovárica de las TRA se han centrado en los resultados del tratamiento y sus complicaciones (tasas de embarazo, SHO, tasas de cancelación de ciclo, embarazos múltiples, etc.), y el estudio de su impacto en el estado emocional de las personas infértiles, ha sido ampliamente ignorado.

La revisión de la literatura que hacíamos a este respecto en el marco teórico, sugería que los protocolos hormonales que utilizan antagonistas de la GnRH muestran un mejor perfil del estado de ánimo que los protocolos que utilizan agonistas de la GnRH (Stenbæk, Dea et al.; 2015. Mamata, Deenadayal et al.; 2015. De Klerk, Cora et al.; 2007. Heijnen, Esther et al.; 2007. Toftagger, Mette et al.; 2018). A su vez, los protocolos de ciclo natural modificado sin estimulación con gonadotropinas (pero en los que sí se administran sobre la mujer fármacos inductores a la ovulación) parecen impactar menos en la situación emocional en comparación con los que utilizan análogos de la GnRH, ya sean antagonistas o agonistas (Haemmerli-Keller, Katja et al.; 2018. Greco, Ermanno et al.; 2016. González-Rodríguez, Alexandre et al.; 2020).

El protocolo largo de agonistas de la GnRH podría ser más estresante y agotador para la mujer en comparación con el protocolo corto de antagonistas de la GnRH debido a la duración del tratamiento y la desregulación hipofisaria con niveles posmenopáusicos de estrógenos antes de la estimulación de la gonadotropina, asociada a efectos secundarios que incluyen sofocos, dolor de cabeza, sudores nocturnos, dolor muscular y aumento de peso (De Klerk, 2006; De Klerk, 2007). Los agonistas de la GnRH también se han asociado a síntomas negativos del estado de ánimo, como depresión, fatiga, anhedonia y ansiedad, debido al hipogonadismo inducido médicamente (Patten, Scott y Barbui, Corrado; 2004. Bloch, Miki et al.; 2011).

A la vista de todos estos datos, cuanto menor es la estimulación hormonal sobre la mujer, menor parece ser también el impacto del tratamiento hormonal en el estado de ánimo de las mujeres en

tratamiento de fertilidad. El presente trabajo es, hasta la fecha, el único estudio que compara el impacto emocional de protocolos hormonales convencionales de estimulación ovárica (concretamente con antagonistas de la GnRH e inducción a la ovulación) frente a un protocolo, como la MIV, que no utiliza ni análogos de la GnRH ni inductores de la ovulación sobre la mujer, y los resultados observados están en consonancia con la literatura revisada, que debe tomarse con precaución, al ser necesaria más evidencia que establezca relaciones concluyentes y más complejas acerca de los mecanismos fisiológicos subyacentes.

10.2.2 Objetivo específico 2

Analizar las diferencias en las reacciones físicas adversas asociadas a los tratamientos de RA en función de la TRA aplicada.

Los resultados de los análisis indicaron un efecto principal del tipo de TRA en las reacciones físicas adversas manifestadas por las mujeres de ambos grupos de tratamiento. Tanto tras la punción ovárica como al finalizar el tratamiento de RA, las mujeres bajo tratamiento FIV mostraron un promedio significativamente mayor de reacciones físicas adversas en comparación con las mujeres bajo tratamiento MIV. Así, la FIV parece aumentar significativamente el número de reacciones físicas adversas en comparación con la MIV, que no cambia significativamente el número de síntomas. Por otro lado, en ambos grupos de mujeres, el número de reacciones físicas adversas mostradas tras la punción ovárica fueron mayores que tras finalizar el tratamiento de RA.

La mayoría de estudios que investigan las reacciones adversas de los fármacos utilizados en RA analizan la seguridad y efectos de la gonadotropinas a largo plazo. Sin embargo, son pocos los estudios que analizan sus efectos a corto plazo y cuando lo hacen se centran en la satisfacción o comodidad de administración, conveniencia, tolerancia, aparición de reacciones alérgicas y tolerabilidad local de los fármacos en relación a su diferente presentación o vías de administración (Heredia, Miriam; 2012). Además, el perfil de efectos generales de los fármacos utilizados en TRA en función de la técnica aplicada está poco estudiado (European Middle East Orgalutran® Study Group, 2001. Goa, Karen y Wagstaff, Antona; 1998. Heredia, Miriam; 2012. Toftager, Mette et al.; 2018).

Toftager et al. (2018) estudiaron el bienestar físico de mujeres infértiles en tratamiento de FIV con

dos protocolos diferentes de EOC: agonistas y antagonistas de la GnRH. Las pacientes completaban un cuestionario de "Síntomas físicos" , elaborado por los autores y autoras para el estudio, en cuatro momentos diferentes del tratamiento de RA: al inicio (visita 0), el día de la extracción de ovocitos (visita 1), 3 días después de la transferencia embrionaria y el día de la prueba de embarazo 13-15 días después de la transferencia embrionaria. A diferencia de lo observado en nuestra tesis, no encontraron diferencias entre los grupos en el último momento de evaluación, pero en consonancia con los resultados que arrojan nuestros datos, las mujeres bajo protocolo de estimulación con agonistas (mayor carga hormonal) se sintieron significativamente peor físicamente que las mujeres bajo estimulación con antagonistas (menor carga hormonal), manifestando sofocos, insomnio, mareos, dolor de cabeza, aumento de peso y sequedad vaginal durante y tras la EOC.

Del mismo modo, se ha documentado anteriormente en otros estudios que las mujeres tratadas con el protocolo de agonistas de la GnRH (de larga duración) parecen experimentar más efectos secundarios y valorar peor su bienestar físico en comparación con las mujeres tratadas con el protocolo de antagonistas de la GnRH (de corta duración) (De Klerk, Cora et al.; 2006. De Klerk, Cora et al.; 2007. Toftager, Mette et al.; 2016. Toftager, Mette et al.; 2018. Sills, Scott et al.; 2012). Sumados a estas evidencias, nuestros resultados amplifican la idea de que existe una tendencia hacia un mejor bienestar físico de la mujer en tratamiento de RA cuanto menor es la administración de gonadotropinas.

10.2.3 Objetivo específico 3

Estudiar el efecto diferencial de la TRA en la calidad de vida de las mujeres con SOP medida a través de la escala FertiQoL de Calidad de vida en infertilidad.

Al enfrentar este objetivo, observamos un efecto significativo del tipo de TRA aplicada sobre el aspecto relacional de la calidad de vida al finalizar el tratamiento de RA, y un efecto estadísticamente tendencial del tipo de TRA aplicada sobre la tolerabilidad al tratamiento. Específicamente, al finalizar el ciclo de tratamiento, las mujeres bajo tratamiento MIV sufrieron un impacto negativo significativamente menor en los componentes de la relación de pareja como la sexualidad, la comunicación y el compromiso (subescala "relacional" del cuestionario de calidad de vida FertiQoL). Además, tanto los síntomas mentales y físicos como la alteración de la vida diaria

debida al tratamiento (subescala “tolerabilidad” del cuestionario de calidad de vida “FertiQoL), fueron menores respecto a las mujeres bajo tratamiento FIV.

La optimización de los protocolos de las TRA para aumentar la eficacia y el éxito del tratamiento ha sido objeto de atención desde los inicios de la FIV (De Mouzan, Jacques; 2010), pero si ya hemos mencionado que se ha prestado menos atención a la tensión psicológica causada por las diferentes formas de tratamiento de las TRA, aún es menor el estudio de su impacto en la calidad de vida. Toftager, Mette et al. (2018) evaluaron la calidad de vida y las reacciones físicas adversas asociadas a los tratamientos de RA en alrededor de 1000 mujeres que recibieron, o bien FIV/ICSI con protocolo de antagonistas de la GnRH, o bien FIV/ICSI con agonistas de la GnRH (que implican mayor carga hormonal para la mujer respecto a los primeros), en 4 momentos diferentes del ciclo de tratamiento y a través de cuestionarios de elaboración propia. Uno de sus principales hallazgos fue que las mujeres del grupo de agonistas de GnRH mostraron una tendencia a sentirse más emocionales, más agresivas y, en línea con nuestros resultados, se mostraron más limitadas en su vida cotidiana durante el tratamiento. Además, experimentaron significativamente más crisis de llanto y peor calidad del sueño. Sin embargo, la calidad de vida general durante el tratamiento, no difirió entre grupos, de forma similar a lo ocurrido en nuestro estudio. Más allá de ese trabajo, los diversos efectos del tratamiento de reproducción asistida en la calidad de vida se han investigado anteriormente, pero sin tener en cuenta el efecto de los diferentes protocolos de tratamiento (Chachamovic, Juliana et al.; 2010. Cousineau, Tara y Domar, Alice; 2007. Lund, Rikke et al.; 2009. Verhaak, Christianne et al.; 2010. Santoro, Nanette et al.; 2016).

El hallazgo referido a la tolerabilidad al tratamiento de RA del presente estudio, puede estar relacionado con que la MIV, al no ser necesaria la EOC, supone menos visitas al centro médico y, por tanto, una menor interrupción en la vida diaria. Además, el efecto que los fármacos utilizados durante la EOC parecen implicar a nivel físico y psicológico (González-Rodríguez, Alexandre et al.; 2020) pueden convertir a la MIV en una opción de tratamiento menos exigente tanto fisiológica como psicológicamente y, por tanto, más tolerable para las mujeres, comparada con la FIV.

Respecto al hallazgo relacionado con la relación de pareja, la literatura sugiere que la infertilidad afecta negativamente tanto al estado emocional como a la satisfacción con la relación de pareja y la vida social, incluyendo insatisfacción sexual en la relación, falta de comunicación o aislamiento familiar y social (Casu, Giulia y Paola Gremigni, 2016. Greil, Arthur et al.; 2010. Kim, Ju Hee y Shin,

Hye Sook; 2013. Onat, Güliz y Beji, Nezihe Kizilkaya; 2011. Sherrod, Roy Ann; 2004). Sin embargo, los estudios que evalúan la relación conyugal en parejas infértiles han demostrado resultados contradictorios. Por un lado, algunos trabajos no observan un impacto negativo de la infertilidad y su tratamiento en la relación de pareja (Leiblum, Sandra et al., 1998; Palacios, Estela y Jadresic, Enrique; 2000), sin embargo otros encuentran un claro desajuste en la relación de pareja motivado por la infertilidad (González-Labrador, Ignacio y Miyar-Pieiga, Emilia; 2001). Leiblum, Sandra et al. (1998) en una investigación de corte longitudinal concluyen que la mayoría de las mujeres infértiles bajo tratamiento de RA presentan estabilidad en su relación de pareja, relación que incluso puede verse fortalecida por la condición de infertilidad en cuanto a lazos de confianza, lealtad y proximidad en la pareja. Pese a esto, el mismo trabajo de investigación constata que uno de los principales motivos de abandono del tratamiento es, precisamente, el impacto negativo del mismo en la relación de pareja. Mikulincer, Horesh, et al. (1998) encontraron que las parejas infértiles que manifestaban peor ajuste marital y más sentimientos de angustia, eran las que tenían un estilo de apego inseguro y ansioso, y en un estudio relativamente reciente (Peloquin, Katherine et al.; 2018) se informa de un mayor impacto en la relación de pareja cuando se culpa al otro miembro de la situación de infertilidad. Parece evidente el impacto de la infertilidad y su tratamiento en la relación de pareja, pero no tanto el sentido de ese impacto. Es probable que en las relaciones de pareja con mejores habilidades de comunicación emocional y apego seguro, el impacto implique un mayor acercamiento y por tanto sea positivo, y que por el contrario, en relaciones de pareja más frágiles de apego ansioso y falta de comunicación, la infertilidad y su tratamiento conlleve mayor disrupción e insatisfacción en la relación. Se necesitan más estudios que establezcan los factores de la calidad de la relación de pareja implicados en este impacto.

En nuestros datos, son las mujeres bajo tratamiento FIV las que sufren un mayor deterioro en la relación de pareja al finalizar el ciclo de tratamiento, tras la comunicación del resultado de embarazo. Curiosamente, también son las mujeres bajo tratamiento FIV las que obtuvieron un resultado de embarazo positivo con mayor frecuencia, y dado que un resultado positivo de embarazo tras una larga búsqueda de descendencia supone una mejora en el estado emocional y un impacto positivo en la relación de pareja (Myrskylä, Mikko y Margolis, Rachel; 2014. Nelson, Katherine et al.; 2014, Turk, Rukiye et al.; 2017), no debemos descartar el rol que los fármacos utilizados en la EOC puedan ejercer en este sentido. Es posible que el efecto que implican física y emocionalmente (González-Rodríguez, Alexandre et al.; 2020) medien de algún modo aspectos de la relación de la pareja, por lo que serían interesantes líneas de investigación que exploren este

área de estudio.

10.3 Tercer objetivo. Resultados clínicos de la TR

Los resultados clínicos de la MIV son significativamente menos satisfactorios, con los protocolos disponibles hasta el momento, si los comparamos con los protocolos convencionales de estimulación ovárica, por lo que el uso de la MIV aún no se ha extendido en medicina reproductiva. Otro de los factores que explica su bajo uso es que, aunque la descripción de los primeros pasos de la MIV no es reciente, sí lo es el desarrollo de la investigación centrada en la mejora de los medios de cultivo y los protocolos de intervención para mejorar su eficacia, por lo que aún se considera una técnica en desarrollo. De hecho, con la mejora de la técnica, la MIV ha producido tasas de nacimientos vivos comparables con la FIV en algunos estudios observacionales (Junk, Stephen y Yeap, Doreen; 2012. Ortega-Hrepichet, Carolina et al.; 2013), y tanto la guía internacional para SOP como la opinión de algunos comités de práctica de medicina reproductiva, solicitan encarecidamente ensayos clínicos que comparen los resultados clínicos de la MIV respecto a la FIV (Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine, 2021. Teede, Helena et al.; 2018).

Los ensayos clínicos que comparan ambas técnicas son escasos hasta la fecha, y no existe ningún estudio que incluya variables psicológicas. Para cubrir este vacío en la evidencia, un tercer objetivo de esta tesis fue estudiar los resultados clínicos de las TRA aplicadas incluyendo variables emocionales y de calidad de vida.

10.3.1 Objetivo específico 1

Analizar las diferencias en los resultados entre las dos TRA aplicadas, en términos de número de ovocitos obtenidos, número de embriones disponibles, número de visitas al centro de reproducción y resultado de embarazo.

El número de complejo cúmulo-ovocitos obtenidos para su fertilización fue similar en las dos TRA aplicadas. Aunque normalmente suele ser mayor en los ciclos de FIV, investigaciones recientes sobre el desarrollo ovocitario in vitro, los medios de cultivo, y la comprensión de la interacción entre los ovocitos y el entorno celular, han mejorado las condiciones de cultivo para la MIV y, por

tanto, también su eficacia en la obtención de ovocitos para fertilización (De Vos, Michel et al.; 2021). El número de embriones disponibles para transferencia o criopreservación suele ser menor en los ciclos de FIV, pero en este estudio la mayoría de los embriones del grupo de FIV convencional fueron blastocistos (5-6 días después de la FIV), mientras que los embriones después de la MIV generalmente se criopreservaron el día 3 en lugar del día 5-6, por lo que realmente no podemos comparar los grupos para este parámetro. La MIV y la FIV tampoco mostraron diferencias significativas en relación al número de embriones transferidos, resultado también consistente con lo mostrado en otros trabajos (Zheng, Xiaoying et al.; 2022; Vuong, Lan et al.; 2019).

El número de visitas al centro médico de reproducción humana de las mujeres bajo MIV fue significativamente menor comparado con las mujeres bajo FIV, resultado por otra parte esperable, dado que la estimulación ovárica de la FIV requiere mayores controles ecográficos, y por tanto mayor frecuencia de visitas al centro médico a lo largo del ciclo de tratamiento (Vuong, Lan et al.; 2019)

La tasa de embarazo tras la prueba de embarazo fue del 42% para el grupo MIV y del 65% para el grupo FIV. La tasa de embarazo a las 7 semanas con la ecografía del latido fetal para MIV fue del 20% y para FIV del 51%: las mujeres bajo tratamiento FIV mostraron un 138% más de probabilidad de quedarse embarazadas que las mujeres bajo tratamiento MIV. Estos resultados son muy similares a los mostrados en un reciente ensayo controlado aleatorizado realizado en China por Zheng, Xiaoying et al. (2022) al comparar ambos tipos de tratamiento.

Hasta la fecha, los estudios observacionales no han podido establecer la no inferioridad de la MIV respecto a las técnicas convencionales como la FIV en cuanto a tasas de éxito. Sin embargo, estos estudios aún son muy escasos y los resultados son inconsistentes (Gremeau, Anne-Sophie et al.; 2012. Junk, Stephen y Yeap, Doreen; 2012. Ho, Vue et al.; 2018. Braam, Sanne et al.; 2019). El menor rendimiento de la MIV responde a la necesidad de mejorar las tasas de blastocisto de los ovocitos de la MIV mediante sistemas de cultivo de MIV más innovadores y sofisticados, y lograr recuperar una mayor proporción de ovocitos por foliculo aspirado mediante la mejora de la tecnología de agujas (De Vos, Michel et al.; 2021).

La FIV convencional con estimulación ovárica es una opción adecuada para muchas parejas con problemas de fertilidad. Sin embargo, la hiperestimulación ovárica tiene limitaciones en algunos

subgrupos de mujeres con alto riesgo de SHO, como aquellas con SOP o mujeres con alto recuento de folículos antrales. Otras limitaciones derivadas de la estimulación ovárica convencional son las altas tasas de cancelación de ciclos y eventos adversos potencialmente graves debido a la aparición de SHO (Qiao, Jie y Feng, Huai; 2011).

Como la MIV requiere cero o una dosis mínima de estimulación con gonadotropinas, las mujeres que se someten a MIV pueden evitar la exposición a niveles suprafisiológicos de esteroides, suponiendo una carga de tratamiento baja y eliminando la aparición del SHO (Huang, Jack et al.; 2010). De este modo, la MIV es una técnica alternativa de RA para mujeres con SOP o con alto recuento de folículos antrales (Ho, Vu et al., 2019. Walls; M.L. et al.; 2015b). Por otro lado, las mujeres con SOP no sólo tienen riesgo de presentar una respuesta excesiva a la EOC, sino que un subgrupo de ellas, especialmente las que presentan hiperandrogenismo y/u obesidad, pueden tener una ventana estrecha de respuesta ovárica óptima, por lo que la estimulación ovárica requiere controles muy frecuentes y puede dar lugar a un resultado subóptimo si se observa una hiporespuesta. Para estas pacientes, la MIV puede ser una opción atractiva al poder reducirse al mínimo la monitorización del crecimiento folicular (DeVos, Michel et al.; 2021).

La criopreservación de embriones u ovocitos tras la EOC convencional es actualmente la técnica más utilizada para la preservación de la fertilidad. Sin embargo, en los casos de niñas prepúberes cuyas condiciones de salud comprometen su fertilidad, la criopreservación de ovocitos es la única opción si se deciden por la maternidad en su vida adulta, pero la EOC convencional no es viable debido a su edad. De forma similar, en mujeres con algunos tipos concretos de cáncer de mama, la EOC convencional está contraindicada. Para ambos casos, la MIV supone una alternativa de tratamiento adecuada (Grynberg, Michael et al.; 2016).

El síndrome del ovario resistente es una enfermedad endocrina poco frecuente que se caracteriza por anovulación hipergonadotrópica e infertilidad. Para las pacientes con síndrome de ovario resistente, la MIV es actualmente la única opción viable alternativa a la donación de óvulos, y se han registrado ya varios nacimientos vivos con esta técnica (Galvao, A et al.; 2018; Li, Yu et al.; 2016).

Las mujeres que muestran una mala respuesta a las gonadotropinas exógenas tienen menos posibilidades de conseguir un embarazo con la EOC convencional, y la MIV se situó entre los

enfoques considerados para el tratamiento óptimo de estas mujeres. Sin embargo, los estudios mostraron resultados decepcionantes y sugieren que estas pacientes de mal pronóstico no son adecuadas para MIV (Guzmán, Luis et al.; 2013).

La criopreservación planificada de ovocitos es otra área de aplicación de la MIV, debido a la mayor comodidad, menor coste y menor carga hormonal sobre la mujer comparada con aquellas TRA que requieren EOC. Aunque podría utilizarse por cualquier mujer que desee una criopreservación planificada de ovocitos, sería especialmente más útil para mujeres jóvenes con un recuento alto de folículos antrales y/o índices bajos de fertilidad. No obstante, este enfoque ha sido poco explorado y se necesita más investigación. (De Vos, Michel et al.; 2021)

La investigación hacia las TRA de estimulación cero sobre la mujer sigue creciendo, y es probable que el desarrollo de sofisticados sistemas de cultivo capaces de soportar el crecimiento y la diferenciación de los ovocitos antes de la maduración meiótica, seguido de la MIV, sitúe el campo de las TRA en un punto en el que se utilice una estimulación mínima o nula (De Vos, Michel; 2021).

Gracias a la mejora de la tecnología reproductiva, la MIV se ha utilizado con éxito como alternativa a la FIV en diferentes grupos de pacientes. Tras haberse mostrado ampliamente como una técnica segura para pacientes y descendencia, ya no es considerada como una técnica experimental, y arroja tasas de éxito mejorables pero aceptables (Practice Committees of the American Society for Reproductive Medicine the Society for Assisted Reproductive Technology, 2021. Strowitzki, Thomas et al.; 2021). Pese a esto, la MIV aún no ha obtenido una gran aceptación en la comunidad médica y son pocos los centros en el mundo en los que se incluye como práctica habitual, debido principalmente a que se priorizan las tasas de éxito.

La toma de decisiones respecto a la tecnología a utilizar en los tratamientos de RA debería ser el resultado de un consenso mutuo entre profesionales y pacientes, tras informar acerca de las alternativas posibles y sus respectivas ventajas e inconvenientes. De hecho, la necesidad informativa por parte del equipo médico es una de las necesidades más señaladas en los estudios sobre satisfacción de los y las pacientes bajo tratamiento de RA, y una queja habitual de estos y éstas pacientes es que no se les informa adecuadamente y se les excluye en la toma de decisiones (Hasanbeigi, Fahimeh et al.; 2017. Van Empel, Inge et al.; 2010; Malin Maili et al.; , 2001. Souter, Vivienne et al.; 1998).

A la vista de todos estos datos, tras el asesoramiento a la paciente y la discusión de los pros y los contras de la EOC convencional frente a la MIV, todos estos subgrupos de mujeres podrían adoptar la MIV como un tratamiento alternativo, más barato, cómodo y de menor carga hormonal (De Vos, Michel et al.; 2021) y, aunque la mayoría de las pacientes con riesgo de SHO aceptan el riesgo inherente de la EOC, una proporción considerable de mujeres aceptaría un tratamiento de fertilidad menos eficiente si la carga hormonal del tratamiento fuera menor (Bramm, Sanne et al.; 2020). El presente estudio, en el que no aleatorizamos la muestra, si no que las mujeres decidieron libremente tras ser informadas, es una buena muestra de ello.

10.3.2 Objetivo específico 2

Analizar si la situación emocional y la calidad de vida previa a la transferencia embrionaria tienen un impacto en el resultado de embarazo positivo o negativo en las mujeres de cada uno de los grupos experimentales.

El contraste de este objetivo específico requirió establecer grupos de comparación, por un lado, en función de la TRA aplicada (MIV vs FIV), y por otro, en función del resultado de embarazo (positivo vs negativo), reduciéndose drásticamente el tamaño muestral en algunos subgrupos, por lo que los resultados derivados han de ser tomados con mucha cautela. Pese a esto, nos han parecido lo suficientemente interesantes como para incluirlos junto a los demás hallazgos.

En el grupo de mujeres bajo tratamiento FIV ninguna de las variables emocionales o de calidad de vida previas a la transferencia embrionaria se asociaron al resultado de embarazo. En el grupo de mujeres bajo MIV, en cambio, durante el tratamiento de RA y previamente a la transferencia embrionaria, el deterioro de la calidad de vida global (escala “core - FertiQoL”), una mayor interrupción del tratamiento en la vida diaria (subescala “tolerabilidad” del cuestionario FertiQoL), y una mayor presencia de síntomas físicos negativos y de alteraciones emocionales cognitivo-conductuales como resultado de la infertilidad (subescala “mente-cuerpo” del cuestionario FertiQoL) se asociaron significativamente con una mayor frecuencia de resultado de embarazo negativo.

Existe evidencia del impacto de la infertilidad y su tratamiento en la calidad de vida de las mujeres que acuden a RA (Aarts, Johanna et al.; 2011. Valsangkar, Sameer et al., 2011. Keramat, Afsane et

al.; 2013). Tanto la infertilidad como su tratamiento se relacionan significativamente con aspectos de la vida relacional (Dadhwal, Vatsla et al.; 2022. Khademi, Afsaneh et al.; 2008. Drosdzol, Agnieszka y Skrzypulec, Violetta; 2008), el bienestar psicológico (Wischmann, Tewes; 2008. Wdowiak, Artur et al.; 2021) y correlatos psicológicos como la ansiedad y la depresión (Dadhwal, Vatsla et al., 2022. Kim, Miok et al., 2021) amenazando, por tanto, la calidad de vida. Además, aspectos de la calidad de vida emocional como los síntomas de depresión, hostilidad, ansiedad fóbica y la calidad de vida relacionada con componentes psicosociales de la relación de pareja, se han asociado al resultado de embarazo, sugiriendo que un deterioro de la calidad de vida previa disminuye la posibilidad de embarazo (Meng-Hsing; et al.; 2020. Pereira, Beatriz et al.; 2020).

El hecho de que en nuestro trabajo, el deterioro de aspectos de la calidad de vida durante el tratamiento de RA se haya asociado a un resultado de embarazo negativo únicamente en el grupo de mujeres bajo MIV, podría explicarse por la diferencia en las tasas de éxito entre ambos tratamientos. Los resultados clínicos de la MIV, en cuanto a tasas de embarazo, son significativamente menos satisfactorios que los resultados de la FIV (Gremeau Anne-Shophie et al.; 2012. Junk, Stephen y Yeap, Doreen; 2012. Ho, Vue et al.; 2018. Braam, Sanne et al.; 2019). Si tal como sugiere la literatura, una peor situación emocional y de calidad de vida durante los tratamientos de RA reduce las posibilidades de embarazo (Palomba, Stefano et al.; 2018. Awtani, Manisha et al.; 2017. Greil, Arthur et al.; 2010. Wu, Meng-Hsing et al.; 2019; Pereira, Beatriz et al.; 2020. Klonoff-Cohen, Hillary et al.; 2001. An, Yuang et al.; 2013. Terzioglu, Fusun et al.; 2016. Xu, Hongmei et al.; 2017), es muy posible que la mayor eficiencia de la FIV supere estas carencias emocionales previas de las mujeres bajo tratamiento. Y que, por el contrario, en tratamientos menos eficientes en cuanto a tasas de éxito, como la MIV, la situación emocional y de calidad de vida previa de las mujeres, pueda ejercer un mayor impacto en el resultado de embarazo. Sería interesante analizar en futuros estudios, si a lo largo de la historia, el impacto de las variables psicológicas de las mujeres bajo tratamiento de RA en el resultado de embarazo se ha ido reduciendo conforme la FIV mejoraba sus tasas de éxito.

En cualquier caso, nuestros hallazgos sugieren que una intervención psicológica durante el tratamiento MIV enfocada a preservar el ajuste emocional de las mujeres y a reducir el impacto del tratamiento en su calidad de vida, podría ser beneficioso tanto para el cuidado emocional de las propias mujeres bajo tratamiento, como para la mejora de la tasa de embarazo de la técnica MIV.

No obstante, dado el pequeño tamaño muestral de algunos subgrupos, no podemos dejar de insistir en la precaución necesaria a la hora de interpretar estos resultados. Una interesante futura línea de investigación sería alcanzar un tamaño muestral lo suficientemente grande para establecer hallazgos más concluyentes.

10.4 Limitaciones

Este estudio es el primero en considerar variables bio-psico-sociales, como las emocionales, las reacciones físicas adversas y la calidad de vida de mujeres infértiles en un ensayo clínico que compara dos técnicas de reproducción asistida (TRA), concretamente, la fecundación *in vitro* (FIV) vs la maduración *in vitro* de ovocitos (MIV).

Del mismo modo y, hasta donde sabemos, es el primer estudio que analiza el estado emocional y la calidad de vida de mujeres infértiles con síndrome de ovario poliquístico (SOP) a lo largo de todo un ciclo de de tratamiento de reproducción asistida (RA) en sus diferentes fases: al inicio en la primera visita a la unidad de reproducción, durante el tratamiento tras la punción ovárica, y al finalizar el ciclo de TRA tras la comunicación del resultado de embarazo.

El proceso de investigación se ha llevado a cabo con rigor ético y científico, y se ha realizado un esfuerzo por desarrollar una investigación sensible al género, considerado el género como una variable analítica y explicativa del área de conocimiento abordada mediante la revisión de la literatura en el marco teórico, utilizando un lenguaje inclusivo, e incluyendo el nombre de pila de autores y autoras en todas las citas y referencias bibliográficas para dar visibilidad a las mujeres investigadoras y promover la igualdad de género en ciencia e investigación.

Sin embargo, esta investigación no está exenta de limitaciones que deben ser tenidas en cuenta para perfilar las nuevas líneas de investigación que se deriven de esta Tesis Doctoral.

En primer lugar, se trata de una muestra de mujeres que acuden a consulta de infertilidad de un único centro de reproducción humana, cuando las recomendaciones sugieren realizar estudios multicéntricos para evitar sesgos relacionados con las características de gestión y manejo clínico específicos de cada centro.

Por otro lado, las mujeres participantes son mujeres infértiles con síndrome de ovario poliquístico

(SOP) por lo que no representan al conjunto poblacional del total de mujeres infértiles, por un lado porque hay mujeres infértiles que nunca acuden a reproducción asistida, y por otro lado porque no se contempla a las mujeres infértiles que no padecen SOP.

Además, la muestra solo ha estado compuesta por mujeres. Si bien es cierto que las mujeres son las únicas receptoras de las TRA que se comparan en este estudio, podría haberse evaluado el efecto que la infertilidad y las diferentes fases de los tratamientos de reproducción asistida (RA) tienen sobre los hombres.

Respecto a los instrumentos utilizados, tanto la escala hospitalaria de ansiedad y depresión (HADS) como el cuestionario de calidad de vida FertiQoL han sido validados y han demostrado ampliamente su confiabilidad y validez, sin embargo, para evaluar las reacciones físicas adversas de las TRA aplicadas, utilizamos un cuestionario de elaboración propia tras una revisión de la literatura, y aunque presenta un índice de fiabilidad adecuado, sería recomendable realizar un estudio de validación.

Por último, las mujeres participantes se han autoseleccionado a un brazo u otro de tratamiento tras haber sido debidamente informadas sobre los beneficios e inconvenientes de cada técnica, y por tanto, se trata de un diseño experimental y un ensayo clínico no aleatorizado. Entre las motivaciones de los investigadores e investigadoras implicadas en este trabajo, está el convencimiento de la necesidad de que la medicina reproductiva ofrezca una atención amable a sus pacientes, haciéndoles partícipes en la toma de decisiones junto al equipo médico y siendo debidamente informados de la situación clínica, las alternativas terapéuticas disponibles y sus respectivos riesgos y ventajas. Pero aunque el posible sesgo de autoselección se ha mitigado mediante procedimientos estadísticos que han establecido la comparabilidad de los grupos, somos conscientes de que la aleatorización es la condición ideal para establecer comparaciones entre grupos experimentales.

10.5 Futuras líneas de investigación

Además de las líneas de investigación derivadas de las limitaciones mencionadas, de la presente tesis doctoral derivan otras vías de investigación posibles:

Por un lado, sería de gran interés continuar longitudinalmente el presente trabajo. En primer lugar, para valorar si el impacto del tratamiento de la infertilidad tiene un efecto en el estado emocional y la calidad de vida mujeres que consiguen un embarazo y posterior nacimiento. En segundo lugar, para valorar a las mujeres que no obtuvieron un embarazo y realizar el seguimiento de su bienestar psicosocial si reinician nuevos ciclos de tratamiento o lo abandonan. Y por último, para obtener las tasas de nacimientos vivos y complicaciones en el embarazo y en la descendencia de las TRA aplicadas.

Otra línea de investigación interesante es implementar un programa de intervención psicológica específico a las mujeres infértiles que realizan MIV y evaluar su eficacia mediante un ensayo clínico aleatorio que compare a mujeres infértiles bajo MIV que realicen el programa de intervención frente a otro grupo de mujeres infértiles bajo MIV que no reciban intervención. El ensayo clínico deberá tener un tamaño muestral suficiente y la eficacia de la intervención deberá contemplar beneficios para las pacientes (mayor bienestar emocional y reducir el impacto del tratamiento en la calidad de vida) y beneficios para la técnica (impacto del programa en resultados de tratamiento como el número de ovocitos y embriones obtenidos o el resultado de embarazo).

Resultaría de interés un estudio que utilice análisis de moderación y/o análisis mediacionales del efecto de la estimulación ovárica controlada (EOC) en el estado emocional para una mayor comprensión del impacto de la EOC en la calidad de vida relacionada con la relación de pareja.

Por último, y en líneas generales, se necesita más investigación que cubra el vacío en la evidencia del efecto de la medicación hormonal utilizada para la estimulación ovárica sobre la mujer, en su estado emocional y su calidad de vida.

10.6 Implicaciones clínicas

De los resultados obtenidos en esta tesis se derivan una serie de implicaciones clínicas que pueden ayudar a la práctica clínica de los y las profesionales de la medicina reproductiva que trabajan con personas con infertilidad.

Cuando una mujer, sola o con su pareja, acude por primera vez a un centro de reproducción humana, lo hace llena de esperanza pero también arrastrando un gran desgaste físico y emocional.

Meses y meses de intentos naturales fallidos, a menudo años, de esperanzas frustradas, de desolación por la implacable puntualidad, mes tras mes, de la menstruación.

La tiranía obsesiva de la búsqueda de señales de embarazo en el cuerpo, nuevamente mes tras mes, vigilando el no sangrado en la ropa interior, la dureza de las mamas, controlando la temperatura vaginal, preguntándose si siente fatiga, mareos, náuseas o cualquier síntoma que muestre un mínimo indicio de que la búsqueda llega a buen puerto. La esclavitud de la sexualidad al servicio de la reproducción, encorsetada exclusivamente a los días de ovulación y exiliada del placer sexual. Encontrarse por todos lados a mujeres embarazadas: en la calle, en el trabajo, en los anuncios de las revistas, en las películas y en la televisión. Amigas, familiares y compañeras de trabajo que le comunican felizmente que están embarazadas. Recordatorios al fin y al cabo, y allá donde vaya, de que ella no puede y las demás sí. De que ella no puede ahora, pero a lo mejor no puede nunca. Reuniones con amigos y amigas con sus bebés, que no paran de hablarle de sus hijos e hijas: que si le cojen mal el pecho, que si se despiertan por las noches o que si les ha salido un diente; que le mandan fotos por whatsapp, que ignoran sus problemas de fertilidad porque ella lo lleva en silencio, se calla, se aparta y se aísla para no dañarse. El cuidado extremo de la alimentación, de la salud física, buscando obsesivamente en internet y cualquier cosa que muestre indicios de mejora de la fertilidad: probando hierbas, dietas especiales, acupuntura, homeopatía o hacer el pino puente después del sexo... En ocasiones, las discusiones de pareja, que le reprocha que está obsesionada. Y la pregunta inoportuna de amigos y familiares “¿Y vosotros... para cuándo?”.

Cuando una mujer, insistimos, acude por primera vez a un centro de reproducción humana, lo hace llena de esperanza, ilusionada, motivada, sí, pero el desgaste físico y emocional que ya carga de forma invisible en esa primera consulta es... absolutamente descomunal.

Por este motivo, será muy importante detectar dentro de la pareja, pero con especial atención a la mujer, quiénes presentan una alteración emocional ya evidente y cuál es el riesgo general de seguir escalando en el nivel de malestar durante los tratamientos médicos.

Partiendo de esta base, al inicio del tratamiento de reproducción asistida, deberá implementarse psicoterapia, e incluso valorar el tratamiento sintomático con psicofármacos, a aquellas personas infértiles que manifiestan alteraciones clínicas desde el inicio. En el resto de los casos, conviene

desarrollar intervenciones específicas de carácter preventivo para mantener un adecuado ajuste emocional durante el tratamiento, dado que el estado emocional y la calidad de vida se deterioran a lo largo del mismo. De especial importancia será prestar atención a las reacciones, tanto físicas como mentales, derivadas de la estimulación ovárica.

Algunos casos requerirán una especial atención en la intervención psicológica. Las mujeres de mayor edad o aquellas con sobrepeso y/o obesidad necesitarán atención más continuada, dado que estas condiciones repercuten en el estado emocional y la calidad de vida. Del mismo modo, aquellas mujeres que ya hayan realizado ciclos de tratamientos de RA previamente, serán más vulnerables a padecer alteraciones emocionales durante el tratamiento, por lo que deberá contemplarse su mayor vulnerabilidad.

Además, la intervención psicológica habrá de incluir los aspectos relacionados con relación de pareja: la sexualidad, el respeto mutuo, la comunicación, la confianza y el apego seguro, ya que el deterioro en la relación de pareja puede tener un impacto en el estado emocional y en el resultado de embarazo.

Cuando el tratamiento de RA finaliza y no se logra el embarazo, las mujeres infértiles son más vulnerables a un deterioro de su calidad de vida y un empeoramiento del estado emocional con lo que, aunque el tratamiento médico finalice, la asistencia psicológica deberá continuar.

En las mujeres bajo tratamiento con alta estimulación ovárica controlada, se debe considerar el impacto que la hiperestimulación exógena ejerce sobre su estado emocional y sobre su calidad de vida y facilitar, en la medida de lo posible, la conciliación entre el tratamiento de RA y las responsabilidades diarias de las mujeres, por ejemplo, emitiendo informes que recomienden un cese temporal de sus obligaciones laborales. En el caso de mujeres bajo tratamientos con menor carga hormonal, como la MIV, será necesario desarrollar intervenciones orientadas a la mejora del estado emocional y la calidad de vida para aumentar la posibilidad de embarazo.

En líneas generales, como ya se ha mencionado en la discusión de los resultados, la medicina reproductiva ha realizado esfuerzos por ofrecer tratamientos de reproducción asistida más amables, reconociendo la importancia del cuidado emocional y considerando alternativas de tratamiento con menores cargas hormonales sobre la mujer. En todos los casos, una adecuada asistencia a las personas infértiles debe comprender una comunicación equipo médico-paciente en la que la toma

de decisiones sea el resultado de un consenso, siempre aportando toda la información necesaria sobre la situación clínica y las alternativas terapéuticas disponibles.



CONCLUSIONES

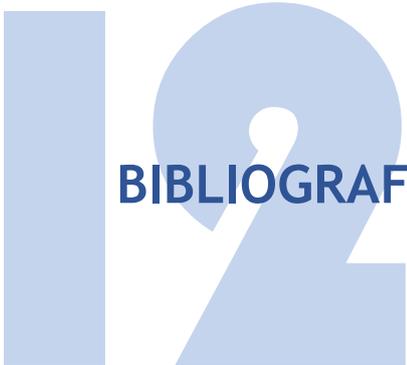
11 CONCLUSIONES

De acuerdo a los objetivos planteados, es posible sugerir las siguientes conclusiones:

1. El ajuste emocional y la calidad de vida global de las mujeres infértiles se deterioran significativamente a lo largo del tratamiento de reproducción asistida (RA).
2. La mitad de las mujeres infértiles padecen ansiedad clínica en todas las fases del tratamiento de RA y una quinta parte sufre depresión clínica al finalizar el ciclo de tratamiento.
3. Un mayor número de ciclos de RA previos, el aumento de la edad de la mujer, un mayor índice de masa corporal (IMC), y un resultado de embarazo negativo, son factores determinantes del deterioro del estado emocional, la disminución de la calidad de vida y/o el aumento de reacciones físicas adversas en todas o algunas de las fases del tratamiento.
4. Un peor estado emocional y un deterioro de la relación de pareja durante el tratamiento de RA, disminuye la posibilidad de embarazo.
5. Las mujeres infértiles bajo FIV experimentan un mayor número de reacciones físicas adversas a lo largo del tratamiento. La FIV aumenta significativamente el número de síntomas adversos en comparación con la MIV.
6. Las mujeres bajo tratamiento FIV sufren significativamente un mayor deterioro de los componentes de la relación de pareja al finalizar el tratamiento respecto a las mujeres bajo MIV.
7. Las mujeres bajo tratamiento FIV muestran peor tolerancia a la TRA, sufren una mayor alteración de su vida diaria, y padecen más síntomas mentales y físicos respecto a las mujeres bajo tratamiento MIV.
8. Las técnicas FIV y MIV no difieren en el número de complejos cúmulo-ovocitos obtenidos para su fertilización, ni en el número de embriones transferidos en sus resultados clínicos.

9. En comparación con la FIV, la MIV presenta una tasa de embarazo significativamente menor pero aceptable.

10. Tras ser adecuadamente informadas, una proporción de mujeres infértiles con síndrome de ovario poliquístico (SOP) elige un tratamiento menos eficiente que la FIV, pero con una menor carga hormonal y menor interferencia bio-psico-social, como la MIV.



BIBLIOGRAFÍA

12 BIBLIOGRAFÍA



Aarts, Johanna; Van Empel, Inge; Boivin, Jacky; Nelen, Willianne; Kremer, Jan y Verhaak, Christianne. (2011). Relationship between quality of life and distress in infertility: a validation study of the Dutch FertiQoL. *Human Reproduction*, 26, 1112–1118.

Abad Villavicencio, Ruth Elizabeth (2021). *Efectos de un programa de intervención psicoeducativa en la calidad de vida de los/las pacientes durante sus tratamientos de Reproducción Asistida*. [Tesis de doctorado, Universitat de Valencia] <https://roderic.uv.es/handle/10550/79339>

Abu-Tair, Fatima; Strowitzki, Thomas y Bergemann, Niels (2007). Exazerbation einer schizoaffektiven Psychose nach In-vitro-Fertilisation mit Leuprorelinacetat. *Der Nervenarzt*, 78(6), 691-695.

Adamson, David y Baker, Valerie (2003). Subfertility: Causes, treatment and outcome. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, 17(2), 169-185.

Agarwal, Ashok; Gupta, Sajal y Sharma, Rakesh (2016). *Andrological evaluation of male infertility*. Cham: Springer International Publishing.

Agostini, Francesca; Monti, Fiorella; Andrei, Federica; Paterlini, Marcella; Palomba, Stefano y La Sala, Giovanni Battista (2017). Assisted reproductive technology treatments and quality of life: a longitudinal study among subfertile women and men. *Journal of assisted reproduction and genetics*, 34(10), 1307-1315.

Akyüz, Aygül; Şahiner, Gönül; Seven, Memnun y Bakır, Bilal (2014). The effect of marital violence on infertility distress among a sample of Turkish women. *International journal of fertility & sterility*, 8(1), 67.

Bibliografía

Alcaide, Antonio; Barrenetxea, Gorka; Martín Julio; Dolz-Arroyo Miguel; Salvador Zaira (2018) *¿Qué es el diagnóstico genético preimplantacional o DGP?* Reprod Asistida ORG [Internet]. 2018 [cited 2022 Mar 24]; Recuperado de: <https://www.reproduccionasistida.org/diagnostico-genetico-preimplantacional-dgp/#bibliografia>

Alesi, Rita (2005). Infertility and its treatment: An emotional roller coaster. *Australian Family Physician*, 34(3), 135–138.

Almeida, Vasco (2005). Biotecnologia em reprodução humana assistida. *Revista Portuguesa de Medicina Geral e Familiar*, 21(5), 505-8.

American Society for Reproductive Medicine (ASRM) (2018). *Assisted reproductive technology: a guide for patients*.

Amigo, Isaac (2012). *Manual de psicología de la salud*. Madrid: Ediciones Pirámide.

An, Yuan; Sun, Zhuangzhuang; Li, Linan; Zhang, Yajuan y Ji, Hongping (2013). Relationship between psychological stress and reproductive outcome in women undergoing in vitro fertilization treatment: psychological and neurohormonal assessment. *Journal of assisted reproduction and genetics*, 30, 35-41.

Angin, Pinar; Yoldemir, Tevfik y Atasayan, Kemal (2019). Quality of life among infertile PCOS patients. *Archives of gynecology and obstetrics*, 300(2), 461-467

Antequera, Rosario; Moreno-Rosset, Carmen; Jenaro, Cristina, y Ávila, Alejandro (2008). Principales trastornos psicológicos asociados a la infertilidad. *Papeles del psicólogo*, 29(2), 167-175.

Antonio, Leen; Pauwels, S.; Laurent, M. R.; Vanschoubroeck, D.; Jans, I.; Billen, J. y Vanderschueren, D. (2018). Free testosterone reflects metabolic as well as ovarian disturbances in subfertile oligomenorrheic women. *International journal of endocrinology*, 2018.

Arvelo, Leslie (2004). Maternidad, paternidad y género. *Otras Miradas*, 4(2), 92-98.

Austin, Peter C. (2011). An introduction to propensity score methods for reducing the effects of

confounding in observational studies. *Multivariate behavioral research*, 46(3), 399-424.

Ávila, Alejandro y Moreno-Rosset, Carmen (2008). La intervención psicológica en infertilidad: orientaciones para un protocolo de actuación clínica. *Papeles del psicólogo*, 29(2), 186- 196.

Awtani, Manisha; Mathur, Kamayani; Shah, Sandeep y Banker, Manish (2017). Infertility stress in couples undergoing intrauterine insemination and in vitro fertilization treatments. *Journal of Human Reproductive Sciences*, 10(3), 221.

Azziz, Ricardo; Carmina, Enrico; Dewailly, Didier; Diamanti-Kandarakis, Evantia; Escobar-Morreale, Héctor F.; Futterweit, Walter; Janssen, Onno; Legro, Richard, S.; Norman, Robert; Taylor, Ann y Witchel, Selma (2009). The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertility and sterility*, 91(2), 456-488.

B

Barbieri, Robert (2019). Female infertility. In *Yen and Jaffe's reproductive endocrinology* (pp. 556-581) Elsevier.

Barra, Enrique y Vaccaro, M^a de los Ángeles. (2013). Estrés percibido, afrontamiento y personalidad resistente en mujeres infértiles. *Liberabit*, 19(1), 113-119.

Bassas, Luis; Lertxundi, Roberto; Núñez, Rocío; Sánchez, Antonio (2007). Recomendaciones para el estudio básico de la infertilidad masculina. En Roberto Matorras y Juana Hernández (Coord.). *Estudio y tratamiento de la pareja estéril: Recomendaciones de la Sociedad Española de Fertilidad, con la colaboración de la Asociación Española para el Estudio de la Biología de la Reproducción, de la Asociación Española de Andrología y de la Sociedad Española de Contracepción* (pp507-515). Adalia.

Beaurepaire, Janet; Jones, Michael; Thiering, Paul; Saunders, Douglas and Tennant, Chris (1994).

Psychosocial adjustment to infertility and its treatment: male and female responses at different stages of IVF/ET treatment. *Journal of Psychosomatic Research*, 38(3), 229-240.

Becker, Gaylene (2000). *The elusive embryo: How women and men approach new reproductive technologies*. University of California Press.

Bell, Stephen (1981). Psychological problems among patients attending an infertility clinic. *Journal of psychosomatic research*, 25(1), 1–3.

Bellver, José; Escudero, Enrique y Pellicer, Antonio (2003) Ovarian mutilating surgery is not an option in the management of severe ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS). *Human Reproduction* 18(7), 1363-1367. Debate sobre el artículo: Amarin, Zouhair (2003). Bilateral partial oophorectomy in the management of severe ovarian hyperstimulation syndrome: An aggressive, but perhaps life-saving procedure. *Human Reproduction*, 18(4), 659-664.

Ber, Rosalie (2000). Ethical issues in gestational surrogacy. *Theoretical medicine and bioethics*, 21(2), 153-169.

Blake, Lucy; Jadva, Vasanti y Golombok, Susan (2014). Parent psychological adjustment, donor conception and disclosure: a follow-up over 10 years. *Human Reproduction*, 29(11), 2487-2496.

Bleil, Maria; Pasch, Lauri; Gregorich, Steven; Millstein, Susan; Katz, Patricia y Adler, Nancy (2012). Fertility treatment response: is it better to be more optimistic or less pessimistic? *Psychosomatic Medicine*, 74(2), 193–9.

Bloch, Miki; Azem, Foad; Aharonov, Inbar; Avi, Irit Ben; Yagil, Yaron; Schreiber, Shaul; Amit, Ami y Weizman, Abraham (2011). GnRH-agonist induced depressive and anxiety symptoms during in vitro fertilization–embryo transfer cycles. *Fertility and sterility*, 95(1), 307-309.

Boivin, Jacky y Takefnan, Jannet (1996). Impact of the in-vitro fertilization process on emotional, physical and relational variables. *Human Reproduction*, 11(4), 903-907.

Boivin, Jacky; Bunting, Laura; Collins, John y Nygren, Karl (2007). International estimates of infertility prevalence and treatment-seeking: Potential need and demand for infertility medical care. *Human*

Reproduction, 22(6), 1506-1512.

Boivin, Jacky; Takefman, Jannet y Braverman, Andrea (2008). *Fertility Quality of Life (FertiQoL) Questionnaire*. Available on www.fertiqol.org.

Boivin, Jacky; Takefman, Jannet y Braverman, Andrea (2011a). The fertility quality of life (FertiQoL) tool: development and general psychometric properties. *Fertility and sterility*, 96(2), 409-415.

Boivin, Jacky; Griffiths, Emily and Venetis, Christos A (2011b). Emotional distress in infertile women and failure of assisted reproductive technologies: meta-analysis of prospective psychosocial studies. *Bmj*, 342.

Bonduelle, Maryse; Wennerholm, U-B.; Loft, Annika; Tarlatzis, Basil; Peters, C.; Henriët, S.; Mau, C.; Victorin-Cederquist, A; Van Steirteghem, Andre y Balaska, Aikaterini (2005). A multi-centre cohort study of the physical health of 5-year-old children conceived after intracytoplasmic sperm injection, in vitro fertilization and natural conception. *Human reproduction*, 20(2), 413-419.

Braam, Sanne; Consten, Dimitri; Smeenk, Jesper; Cohlen, Ben; Curfs, Max; Hamilton, Carl; Repping, Sjoerd; Mol, Ben y De Bruin, Jan Peter (2019). In vitro maturation of oocytes in women at risk of ovarian hyperstimulation syndrome-a prospective multicenter cohort study. *International Journal of Fertility & Sterility*, 13(1), 38.

Braam, Sanne; de Bruin, J.; Mol, B. y van Wely, M. (2020). The perspective of women with an increased risk of OHSS regarding the safety and burden of IVF: a discrete choice experiment. *Human reproduction open*, 2020(2), hoz034.

Brandes, Mirko; Van Der Steen, Jan; Bokdam, Sam; Hamilton, Carl; De Bruin, Jan; Nelen, Willianne y Kremer, Jan (2009). When and why do subfertile couples discontinue their fertility care? A longitudinal cohort study in a secondary care subfertility population. *Human Reproduction*, 24(12), 3127-3135.

Brandth, Berit y Kvande, Elin (1998). Masculinity and child care: the reconstruction of fathering. *Sociological Review*, 46(2), 293-313.

Brännström, Mats y Díaz-García, César (2019). Uterus transplantation for absolute uterine factor

infertility: Ethics, patient selection, and consent. *UpToDate* 2020a. <https://www.uptodate.com/contents/uterus-transplantation-for-absolute-uterinefactor-infertility-ethics-patient-selection-andconsent>.

Bright, Katherine; Dube, Loveness; Hayden, K. Alix y Gordon, Jennifer (2020). Effectiveness of psychological interventions on mental health, quality of life and relationship satisfaction for individuals and/or couples undergoing fertility treatment: a systematic review and meta-analysis protocol. *BMJ open*, 10(7), e036030.

Broekmans, Frank; Soules, Michael y Fauser, Bart (2009). Ovarian aging: Mechanisms and clinical consequences. *Endocrine Reviews*, 30(5), 465-493.

Brugo-Olmedo, Santiago; Chillik, Claudio y Kopelman, Susana (2003). Definición y causas de la infertilidad. *Revista Colombiana De Obstetricia Y Ginecología*, 54(4), 227-248.

Bruna, Isidoro; Coroleu Lleguet, Buenaventura y Bajo Arenas, Jose Manuel. (2009). Estudio protocolizado de la pareja estéril. En Bajo Arenas, Jose Mauel y Coroleu Lleguet Buenaventura (Coord.), *Fundamentos de Reproducción*, (pp.48-56). *Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia*.

Buck Louis, Germaine M.; Sapra, Katherine J.; Schisterman, Enrique F.; Lynch, Courtney D.; Maisog, José M.; Grantz, Katherine L. y Sundaram, Rajeshwari (2016). Lifestyle and pregnancy loss in a contemporary cohort of women recruited before conception: The LIFE Study. *Fertility and Sterility*, 106(1), 180–188.

Bunting, Laura; Tsibulsky, Ivan and Boivin, Jacky (2013). Fertility knowledge and beliefs about fertility treatment: findings from the International Fertility Decision-making Study. *Human reproduction*, 28(2), 385-397.

Burin, Mabel (1998). Estudios de género. Reseña histórica. En Burin, Mabel y Meler, Irene (Eds.) *Género y familia: poder, amor y sexualidad en la construcción de la subjetividad* (pp.19- 29). Barcelona: Ediciones Paidós.

Burry, Kenneth (2007). Reproductive medicine: where we have been, where we are, where are we going? An ethical perspective. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 196(6), 578–580.

Burt, Vivien y Hendrick, Vicotira (2007). *Clinical manual of women's mental health*. Washington: American Psychiatric Publishing.

Bustamante-Aragonés Ana; Fernández Esther; Peciña Ana; Rueda Joaquín; Ramos Caremen; Giménez Carles; Monfort, Sandra y Rubio, Carmen (2016). Guía de buenas prácticas en diagnóstico genético preimplantacional. *Medicina Reproductiva y Embriología Clínica*, 3(2), 104-111.

Buxaderas, Rosario y Coroleu, Buenaventura (2009). Inseminación artificial conyugal (IAC). En Jose Manuel Bajo y Buenaventura Coroleu (Coords.), *Fundamentos de Reproducción* (pp.211-214). Madrid: Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia.



Calhaz-Jorge, Carlos. (2017). Ovulação, fecundação e implantação. En L. M. Graça (Ed.), *Medicina Materno Fetal* (pp 11-12). Lidel.

Campagne, Daniel (2006). Should fertilization treatment start with reducing stress? *Human Reproduction*, 21(7), 1651-1658.

Campos, Beatriz (2011). La falta de descendencia biológica. Una lectura social y feminista de la infertilidad de las mujeres". *Cuadernos Kóre. Revista de historia y pensamiento de género*, 1(4),97-121.

Camus, Adela (2010). Preservación de la fertilidad en la mujer. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 21(3), 440-449.

Carmeli, Yoram y Birenbaum-Carmeli, Daphna (1994). The predicament of masculinity: towards understanding the male's experience of infertility treatments. *Sex Roles*, 30(9-10),663-676.

Carlson, Bruce (2014). *Embriología humana y biología del desarrollo*. Elsevier.

Castro de Pita, Francisco José y Moreno-Rosset, Carmen (2009). Diagnóstico y tratamiento médico de la infertilidad. En Carmen Moreno (Coord.), *Infertilidad y reproducción asistida. Guía práctica de intervención psicológica*, (pp.55-84). Ediciones Pirámide.

Casu, Giulia y Paola Gremigni (2016). Screening for infertility-related stress at the time of initial infertility consultation: psychometric properties of a brief measure. *Journal of Advanced Nursing*, 72(3), 693-706.

Ceelen, Manon; van Weissenbruch, Mirjam M.; Roos, Jan C.; Vermeiden, Jan P.W.; van Leeuwen, Flora E. y Delemarre-van de Waal, Henriette (2007). Body composition in children and adolescents born after in vitro fertilization or spontaneous conception. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 92(9), 3417-3423.

Ceelen, Manon; van Weissenbruch, Mirjam M.; Vermeiden, Jan P.W.; van Leeuwen, Flora y Delemarre-van de Waal, Henriette (2008). Cardiometabolic differences in children born after in vitro fertilization: follow-up study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 93(5), 1682-1688.

Chachamovich, Juliana; Chachamovich, Ernest; Ezer, Helene; Fleck, Marcelo; Knauth, Daniela y Passos, Eduardo (2010). Investigating quality of life and health-related quality of life in infertility: a systematic review. *Journal of Psychosomatic Obstetrics and Gynecology*, 31, 101–110.

Chang, Eung Mi; Song, Hang Seok; Lee, Dong Ryul; Lee, Woo Sik y Yoon, Tae Ki (2014). In vitro maturation of human oocytes: Its role in infertility treatment and new possibilities. *Clinical and experimental reproductive medicine*, 41(2), 41.

Chen, Miaoxin; Norman, Robert y Heilbronn, Leonie (2011). Does in vitro fertilisation increase type 2 diabetes and cardiovascular risk? *Current diabetes reviews*, 7(6), 426-432.

Chiaffarino, Francesca; Baldini, Maria; Scarduelli, Claudia; Bommarito, Francesca; Ambrosio, Stefania; D'Orsi, Cristiana y Ragni, Guido (2011). Prevalence and incidence of depressive and anxious symptoms in couples undergoing assisted reproductive treatment in an Italian infertility department. *European Journal of Obstetrics Gynecology and Reproductive Biology*, 158(2), 235–241.

Chian, Ri-Cheng; Buckett, William; Tulandi, Togas y Tan, Seng-Lai (2000). Prospective randomized study of human chorionic gonadotrophin priming before immature oocyte retrieval from unstimulated women with polycystic ovarian syndrome. *Human Reproduction*, 15(1), 165-170.

Choy, Jeremy y Ellsworth, Paloma (2012). Overview of current approaches to the evaluation and management of male infertility. *Urologic Nursing*, 32(6).

Coëffin-Driol, Christine y Giami, Alain (2004). L'impact de l'infertilité et de ses traitements sur la vie sexuelle et la relation de couple: Revue de la littérature. *Gynecologie Obstetrique Fertilité*, 32(7-8), 624-637.

Cohen, Jennifer; McMahon, Catherine; Tennant, Christopher; Saunders, Douglas y Leslie, Garth (2000). Psychosocial outcomes for fathers after IVF conception: a controlled prospective investigation from pregnancy to four months postpartum. *Reproductive Technologies*, 10(3), 126.

Cooper-Hilbert, Beth (1998). *Infertility and involuntary childlessness: Helping couples cope*. WW Norton & Co.

Coticchio, Giovanni; Dal-Canto, Maria Beatrice; Guglielmo, Maria Cristina; Mignini-Renzini, Mario y Fadini, Rubens (2013). Human oocyte maturation in vitro. *International Journal of Developmental Biology*, 56(10-11-12), 909-918.

Coticchio, Giovanni; Dal Canto, Mariabeatrice; Mignini Renzini, Mario; Guglielmo, Maria Cristina; Brambillasca, Fausta; Turchi, Diana; Novara Paola Vittoria y Fadini, Rubens (2015). Oocyte maturation: gamete-somatic cells interactions, meiotic resumption, cytoskeletal dynamics and cytoplasmic reorganization. *Human reproduction update*, 21(4), 427-454.

Cousineau, Tara y Domar, Alice (2007). Psychological impact of infertility. *Best Practice and Research: Clinical Obstetrics and Gynaecology*, 21(2), 293-308.

Coussa, Ayla; Hasan, Hayder A. y Barber, Thomas (2020). Impact of contraception and IVF hormones on metabolic, endocrine, and inflammatory status. *Journal of assisted reproduction and genetics*, 37(6), 1267-1272.

Cox, Sara Jane; Glazebrook, Cris; Sheard, Charlotte; Ndukwe, George y Oates, Margaret (2006). Maternal self-esteem after successful treatment for infertility. *Fertility and Sterility*, 85(1), 84–89.

Crespo-Mirasol, Esther (2015). Percepciones de las mujeres, parejas y profesionales durante el embarazo, parto y posparto tras someterse a técnicas de reproducción asistida [Tesis de doctorado. Universitat de Barcelona]. <http://diposit.ub.edu/dspace/handle/2445/69413>

Crosignani, Pier Georgio; Walters, Eurof y Soliani, A. (1991). The ESHRE multicentre trial on the treatment of unexplained infertility: A preliminary report. *Human Reproduction*, 6(7), 953–958.

Cudmore, Lynne (2005). Becoming parents in the context of loss. *Sexual and Relationship Therapy*, 20(3), 299-308.

Culley, Lorraine; Hudson, Nicky y Lohan, Maria (2013). Where are all the men? The marginalization of men in social scientific research on infertility. *Reproductive biomedicine online*, 27(3), 225-235.

Cunningham, Gary; Leveno, Kenneth; Bloom, Steven; Dashe, Josi; Hoffman, Barbara; Casey, Brian y Spong, Catherine (2018) *Williams Obstetrics* 25. McGraw Hill Medical.



Dadhwal, Vatsla; Choudhary, Vandana; Perumal, Vanamail y Bhattacharya, Debabani (2022). Depression, anxiety, quality of life and coping in women with infertility: A cross-sectional study from India. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*.

Dayan, Natalie; Fell, Deshayne B.; Guo, Yanfang; Wang, Hongbo; Velez, María P.; Spitzer, Karen y Laskin, Carl A. (2018). Severe maternal morbidity in women with high BMI in IVF and unassisted singleton pregnancies. *Human Reproduction*, 33(8), 1548-1556.

De Klerk, Cora; Heijnen, EMEW; Macklon, N; Duivenvoorden, H; Fauser, B; Passchier, Jan y Hunfeld, J. (2006). The psychological impact of mild ovarian stimulation combined with single embryo transfer compared with conventional IVF. *Human Reproduction*, 21(3), 721-727.

De Klerk, Cora; Macklon, N; Heijnen, E.; Eijkemans, M; Fauser, Bart; Passchier, Jan y Hunfeld, Jan (2007). The psychological impact of IVF failure after two or more cycles of IVF with a mild versus standard treatment strategy. *Human Reproduction*, 22(9), 2554-2558.

De la Fuente, Alonso (2011). Recursos diagnósticos y terapéuticos en reproducción asistida. En Matorras, Roberto (Ed.), *Libro blanco sociosanitario. La infertilidad en España: situación actual y perspectivas* (pp.209-230). Sociedad Española de Fertilidad.

De Mouzon, Jacques; Goossens, Veerle; Bhattacharya, Siladitya; Castilla, José; Ferraretti, Anna Pia; Korsak, Vladislav; Kupka, Markus; Nygren, Karl; Nyboe Andersen, Anders y European IVF-monitoring (EIM) Consortium, for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) (2010). Assisted reproductive technology in Europe, 2006: results generated from European registers by ESHRE. *Human reproduction*, 25(8), 1851-1862.

De Vos, Michel; Smitz, Johan y Woodruff, T. (2014). Fertility preservation in women with cancer. *The Lancet*, 384(9950), 1302-1310.

De Vos, Michel; Smitz, Johan, Thompson, Jeremy y Gilchrist, Robert (2016a). The definition of IVM is clear—variations need defining. *Human reproduction*, 31(11), 2411-2415.

De Vos, Michel (2016b). Fertility preservation in women with cancer: in vitro maturation of oocytes. *Expert review of quality of life in cancer care*, 1(2), 127-135.

De Vos, Michael; Pareyn, Stèphanie; Drakopoulos, Panagiotis; Raimundo, José M.; Anckaert, Ellen; Santos-Ribeiro, Samuel; Polyzos, Nikolaos; Tournaye, Hermnan y Blockeel, Christophe (2018). Cumulative live birth rates after IVF in patients with polycystic ovaries: phenotype matters. *Reproductive biomedicine online*, 37(2), 163-171.

De Vos, Michel; Grynberg, Michaël; Ho, Tuong; Yuan, Ye; Albertini, David y Gilchrist, Robert (2021). Perspectives on the development and future of oocyte IVM in clinical practice. *Journal of Assisted*

Reproduction and Genetics, 38(6), 1265-1280.

Del Castillo Aparicio, María, Moreno-Rosset, Carmen, Martín Díaz, María Dolores y Ramírez-Uclés, Isabel (2009). Diferencias de género en afecto, desajuste emocional y recursos adaptativos en parejas infértiles: un enfoque positivo. *Anuario de Psicología Clínica y de la Salud*, 5, 41-48.

Deswal, Ritu; Yadav, Arun and Dang, Amita Suneja (2018). Sex hormone binding globulin-an important biomarker for predicting PCOS risk: A systematic review and meta-analysis. *Systems biology in reproductive medicine*, 64(1), 12-24.

DeVilleneuve, Annie (1512). *The tresor des pauvres qui parle des maladies qui peuvent venir au corps humain*. Trepperel and Jehannot.

Devroey, Paul; Polyzos, Nikolaos P and Blockeel, Christophe (2011). An OHSS-Free Clinic by segmentation of IVF treatment. *Human reproduction*, 26(10), 2593-2597

Diamanti-Kandarakis, Evanthia; Baillargeon, Jean-Patrice; Luorno, Maria; Jakubowicz, Daniela y Nestler, John (2003). A modern medical quandary: polycystic ovary syndrome, insulin resistance, and oral contraceptive pills. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 88(5), 1927-1932.

Dickey, Richard; Thornton, Melvin; Nichols, John; Marshall, Dennis; Fein, Seymour; Nardi, Ronald y Bravelle IVF Study Group. (2002). Comparison of the efficacy and safety of a highly purified human follicle-stimulating hormone (Bravelle™) and recombinant follitropin-β for in vitro fertilization: a prospective, randomized study. *Fertility and sterility*, 77(6), 1202-1208.

Domar, Alice; Clapp, Dianne; Slawsby, Ellen A.; Dusek, Jeffery; Kessel, Bruce y Freizinger, Mellisa (2000). Impact of group psychological interventions on pregnancy rates in infertile women. *Fertility and Sterility*, 73(4), 805-811.

Drabkin, Israel (1951). Soranus and his system of medicine. *Bulletin of the History of Medicine*, 25(6), 503-518.

Drosdzol, Agnieszka y Skrzypulec, Violetta (2008). Quality of life and sexual functioning of Polish infertile couples. *The European Journal of Contraception and Reproductive Health Care*, 13(3), 271-

281.

Drosdzol, Agnieszka y Skrzypulec, Violetta (2009). Depression and anxiety among polish infertile couples-an evaluative prevalence study. *Journal of Psychosomatic Obstetrics & Gynecology*, 30(1), 11-20.



Ebdrup, Ninna; Assens, Maria; Hougaard, Charlotte O.; Pinborg, Anja; Hageman, Ida y Schmidt, Lone (2014). Assisted reproductive technology (ART) treatment in women with schizophrenia or related psychotic disorder: a national cohort study. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 177, 115-120.

Edelstein, Ludwig (1935). The development of Greek anatomy. *Bulletin of the Institute of the History of Medicine*, 3(4), 235-248.

Edwards, Robert; Bavister, Barry y Steptoe, Patrick (1969). Early stages of fertilization in vitro of human oocytes matured in vitro. *Nature*, 221(5181), 632-635.

Eijkemans, Marinus; Van Poppel, Frans; Habbema, Dik; Smith, Ken; Leridon, Henri y te Velde, Egbert (2014). Too old to have children? Lessons from natural fertility populations. *Human Reproduction*, 29(6), 1304-1312.

Eijkemans, René y Habbema, Dik. (2000). Variation in couple fecundity and time to pregnancy, an essential concept in human reproduction. *The Lancet*, 355(9219), 1928-1929.

El Kissi, Yousri; Amamou, Badii; Hidar, Samir; Idrissi, Khadija Ayoubi; Khairi, Hedi and Ali, Bechir Ben Hadj (2014). Quality of life of infertile Tunisian couples and differences according to gender. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 125(2), 134-137.

Elliott, Peter; Hoffman, Jacquelyn; Abad-Santos, Matthew; Herndon, Christopher; Katz, Patricia y Smith, James (2016). Out- of-pocket costs for men undergoing infertility care and associated financial strain. *Urology Practice*, 3(4), 256-261.

Engel, George (1977). The need for a new medical model: A challenge for biomedicine. *Science*, 196(4286), 129-136.

Ensing, Sabine; Abu-Hanna, Ameen; Roseboom, Tessa; Repping, Sjoerd; Van Der Veen, Fulco; Mol, Ben Willem y Ravelli, Anita (2015). Risk of poor neonatal outcome at term after medically assisted reproduction: a propensity score–matched study. *Fertility and sterility*, 104(2), 384-390.

Ertzeid, Gudvor y Storeng, Ritsa (2001). The impact of ovarian stimulation on implantation and fetal development in mice. *Human reproduction*, 16(2), 221-225.

Escobar-Morreale, Héctor (2018). Polycystic ovary syndrome: definition, aetiology, diagnosis and treatment. *Nature Reviews Endocrinology*, 14(5), 270-284.

Escudero, Luis Ernesto. (2012). Estimulación ovárica en reproducción asistida. *Revista Peruana de Ginecología y Obstetricia*, 58(3), 191-200.

Esselstrom, Linnea (2014). *A guide for the psychosocial treatment of infertility*.

ESHRE Capri Workshop Group (2001). Social determinants of human reproduction. *Human Reproduction*, 16(7), 1518-1526.

ESHRE, Rotterdam. ASRM Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. (2014). Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related topolycystic ovary syndrome (PCOS). *Human Reproduction: Oxford Journals*, 19, 411-417.

Eugster, Antje y Vingerhoets, Andrianus (1999). Psychological aspects of in vitro fertilization: a review. *Social science & medicine*, 48(5), 575-589.

The European and Israeli Study Group on Highly Purified Menotropin versus Recombinant Follicle-Stimulating Hormone European, (2002). Efficacy and safety of highly purified menotropin versus

recombinant follicle-stimulating hormone in in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection cycles: a randomized, comparative trial. *Fertility and Sterility*, 78(3), 520-528.

European Middle East Orgalutran® Study Group (2001). Comparable clinical outcome using the GnRH antagonist ganirelix or a long protocol of the GnRH agonist triptorelin for the prevention of premature LH surges in women undergoing ovarian stimulation. *Human Reproduction*, 16(4), 644-651

Evers, Johannes (2002). Female subfertility. *The Lancet*, 360(9327), 151-159.

Ezra, Yosef y Schenker, Joseph (1995). Abortion rate in assisted reproduction--true increase?. *Early Pregnancy: Biology and Medicine: the Official Journal of the Society for the Investigation of Early Pregnancy*, 1(3), 171-175.



Facchin, Federica; Somigliana, Edgardo; Busnelli, Andrea; Catavorello, Anita; Barbara, Giusy y Vercellini, Paolo (2019). Infertility-related distress and female sexual function during assisted reproduction. *Human Reproduction*, 34(6), 1065-1073.

Faller, Adolf y Schünke, Michael. (2006). *Estructura y función del cuerpo humano*. Editorial Paidotribo.

Faul, Franz; Erdfelder, Edgard; Lang, Albert-George y Buchner, Axel (2007). G* Power 3: A flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behavior research methods*, 39(2), 175-191

Fernández Pujana, Irati. (2014) *Feminismo y maternidad: ¿una relación incómoda? Conciencia y estrategias emocionales de mujeres feministas en sus experiencias de maternidad*. País Vasco: Emakunde/Instituto Vasco de la Mujer.

Findlay, John K; Hutt, Karla J; Hickey, Martha y Anderson, Richard A (2015). Ovarian reserve screening: a scientific and ethical analysis. *Human reproduction*, 30(4), 1000-1002.

Firestone, Shulamith (1976). *La dialéctica del sexo: en defensa de la revolución feminista*. Editorial Kairós.

Fisher, Jane y Hammarberg, Karin (2012). Psychological and social aspects of infertility in men: an overview of the evidence and implications for psychologically informed clinical care and future research. *Asian journal of andrology*, 14(1), 121-129.

Fowers, Blained y Olson, David (1993). ENRICH Marital Satisfaction Scale: A brief research and clinical tool. *Journal of Family psychology*, 7(2), 176.

Frederiksen, Yoon; Farver-Vestergaard, Ingeborg; Skovgård, Ninna Grønhøj; Ingerslev, Hans Jakob y Zachariae, Robert (2015). Efficacy of psychosocial interventions for psychological and pregnancy outcomes in infertile women and men: a systematic review and meta-analysis. *BMJ open*, 5(1), e006592.

Freeman, Marlene; Lee, Hang; Savella, Gina; Sosinsky, Alexandra; Marfurt, Samantha; Murphy, Shannon y Cohen, Lee (2018). Predictors of depressive relapse in women undergoing infertility treatment. *Journal of Women's Health*, 27(11), 1408-1414.

Frith, Lucy (2020). Contacting gamete donors to facilitate diagnostic genetic testing for the donor-conceived child: what are the rights and obligations of gamete donors in these cases? A response to Horton et al. *Journal of Medical Ethics*, 46(3), 220-222.

Fritz, Marc (2012). The modern infertility evaluation. *Clinical Obstetrics and Gynecology*, 55(3), 692-705.

Froese, Arthur; Vasquez, Ernesto; Cassem, Ned y Hackett, Thomas (1974). Validation of anxiety depression and denial scales in a coronary care unit. *Journal of Psychosomatic Research*, 18(3), 137-141.



Galvão, A.; Segers, I.; Smitz, J.; Tournaye, H. y De Vos, Michel (2018). In vitro maturation (IVM) of oocytes in patients with resistant ovary syndrome and in patients with repeated deficient oocyte maturation. *Journal of assisted reproduction and genetics*, 35, 2161-2171

García-Quintans, Lorena (2017). *Análisis de estilos de personalidad, género y salud en parejas que presentan problemas de fertilidad* [Tesis de doctorado, Universidad Complutense de Madrid]. <https://eprints.ucm.es/id/eprint/46807/1/T39668.pdf>

Gameiro, Sofia; Boivin, Jacky; Peronace, L. y Verhaak, Christianne (2012). Why do patients discontinue fertility treatment? A systematic review of reasons and predictors of discontinuation in fertility treatment. *Human Reproduction Update*, 18(6), 652–669.

Gameiro, Sofia; van den Belt-Dusebout, Alexandra; Bleiker, Eveline; Braat, Didi; van Leeuwen, Flora y Verhaak, Christianne (2014). Do children make you happier? sustained child-wish and mental health in women 11–17 years after fertility treatment. *Human Reproduction*, 29(10), 2238-2246.

Gameiro, Sofia; Boivin, Jaiky; Dancet, Eline; de Klerk, Cora; Emery, Marysa; Lewis-Jones, Clare; Thorn, Petra; Van den Broeck, Uschi; Venetis, Christos; Verhaak, Christianne; Wischmann, Tewes y Vermeulen, N. (2015). ESHRE guideline: Routine psychosocial care in infertility and medically assisted reproduction—a guide for fertility staff. *Human Reproduction*, 30(11), 2476- 2485.

Gardner, David y Schoolcraft, William (1999). Culture and transfer of human blastocysts. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*, 11(3), 307-31

Gelbaya, Tarek; Potdar, Neelam; Jeve, Yadaba B. y Nardo, Luciano G. (2014). Definition and epidemiology of unexplained infertility. *Obstetrical & Gynecological Survey*, 69(2), 109-115.

Ghalioungui Paul, Khalil, Sayed Mohammed y Ammar, Albert (1963): On an ancient Egyptian method

of diagnosing pregnancy and determining foetal sex. *Medical history*, 7(3), 241-246.

Gizzo, Salvatore; Noventa, Marco; Quaranta, Michela; Vitagliano, Amerigo; Esposito, Federica; Andrisani, Alessandra; Venturella, Roberta; Alviggi, Carlo; Plebani, Mario; Gangemi, Michele y D'Antona, Donato (2016). The potential role of GnRH agonists and antagonists in inducing thyroid physiopathological changes during IVF. *Reproductive Sciences*, 23(4), 515-523.

Glazer, Ellen (1997) Miscarriage and its aftermath. En Leiblum, Sandra (Ed.) *Infertility: Psychological Issues and Counseling Strategies*, 230-245. New York: John Wiley & Sons.

Gnoth, Christian; Godehardt, Erhard; Frank-Herrmann, Petra; Friol; Tigges, Jürgen y Freundl, G. (2005). Definition and prevalence of subfertility and infertility. *Human Reproduction*, 20(5), 1144-1147.

Goa, Karen y Wagstaff, Antona (1998). Follitropin alpha in infertility: a review. *BioDrugs*, 9(3), 235-260

Goldberg, David y Hillier, Valerie (1979). A scaled version of the General Health Questionnaire. *Psychological Medicine*, 9, 139-145.

Goldstein, Jill; Lancaster, Katie; Longenecker, Julia; Abbs, Brandon; Holsen, Laura; Cherkerzian, Sara; Whitfield-Gabrieli, Susan; Makris, Nicolas; Tsuang, Ming; Buka, Stephen; Seidman, Larry y Klibanski, Anne (2015). Sex differences, hormones, and fMRI stress response circuitry deficits in psychoses. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 232(3), 226-236.

Golombok, Susan; Readings, Jennifer; Blake, Lucy; Casey, Polly; Marks, Alex y Jadva, Vasanti (2011). Families created through surrogacy: Mother-child relationships and children's psychological adjustment at age 7. *Developmental Psychology*, 47(6), 1579-1588.

Gonçalves, Joaquim (2005). Avaliação do casal infértil. *Revista Portuguesa de Medicina Geral e Familiar*, 21(5), 493-503.

Gong, Xueqi; Li, Hemei y Zhao, Yiqing (2021). The improvement and clinical application of human oocyte in vitro maturation (IVM). *Reproductive Sciences*, 1-9.

González-Labrador, Ignacio y Miyar-Pieiga, Emiia (2001). Infertilidad y sexualidad. *Revista Cubana de Medicina General Integral*, 17(3), 291-295.

González-Rodríguez, Alexandre; Cobo, Jesús; Soria, Virginia; Usall, Judith; Garcia-Rizo, Clemente; Bioque, Miquel; Monreal, José Antonio y Labad, Javier (2020). Women undergoing hormonal treatments for infertility: A systematic review on psychopathology and newly diagnosed mood and psychotic disorders. *Frontiers in psychiatry*, 11, 479.

Greco, Ermanno; Litwicka, Katarzyna; Arrivi, Cristiana; Varricchio, Maria Teresa; Caragia, Alina; Greco, Alessia; Minasi, Maria Giulia y Fiorentino, Francesco (2016). The endometrial preparation for frozen-thawed euploid blastocyst transfer: a prospective randomized trial comparing clinical results from natural modified cycle and exogenous hormone stimulation with GnRH agonist. *Journal of assisted reproduction and genetics*, 33(7), 873-884.

Greil, Arthur (1997). Infertility and psychological distress: a critical review of the literature. *Social Science & Medicine*, 45(11), 1679–1704.

Greil, Arthur; Slauson-Blevins, Kathleen y McQuillan, Julia (2010). The experience of infertility: a review of recent literature. *Sociology of Health and Illness*, 32(1), 140–162.

Gremeau, Anne-Sophie; Andreadis, Natasha; Fatum, Muhammad; Craig, Jo; Turner, Karen; Mcveigh, Enda y Child, Tim (2012). In vitro maturation or in vitro fertilization for women with polycystic ovaries? A case–control study of 194 treatment cycles. *Fertility and sterility*, 98(2), 355-360.

Griesinger, George; Diedrich, Klaus; Tarlatzis, Basil y Kolibianakis, Efstratios (2006). GnRH-antagonists in ovarian stimulation for IVF in patients with poor response to gonadotrophins, polycystic ovary syndrome, and risk of ovarian hyperstimulation: a meta-analysis. *Reproductive BioMedicine Online*, 13(5), 628-638.

Grynberg, Michael; Poulain, Marine; Le Parco, Soizic; Sifer, C.; Fanchin, Renato y Frydman, Nelly (2016). Similar in vitro maturation rates of oocytes retrieved during the follicular or luteal phase offer flexible options for urgent fertility preservation in breast cancer patients. *Human Reproduction*, 31(3), 623-629.

Guerra-Díaz, Diana. (1998). *Cómo afrontar la infertilidad*. Editorial Planeta.

Guo, Mary; Chen, Zi Jiang; Eijkemans, M.; Goverde, A.; Fauser, Bart y Macklon, M. (2012). Comparison of the phenotype of Chinese versus Dutch Caucasian women presenting with polycystic ovary syndrome and oligo/amenorrhoea. *Human Reproduction*, 27(5), 1481-1488.

Guzman, Luis; Ortega-Hrepich, Carolina; Polyzos, Nikos P; Anckaert, Ellen; Verheyen, Greta; Coucke, W; Devroey, Paul; Tournaye, Herman; Smitz, Johan and De Vos, Michel (2013). A prediction model to select PCOS patients suitable for IVM treatment based on anti-Müllerian hormone and antral follicle count. *Human Reproduction*, 28(5), 1261-1266



Habbema, Dik; Collins, James; Leridon, Henri; Evers, Johannes; Lunenfeld, Bruno y te Velde, Egbert (2004). Towards less confusing terminology in reproductive medicine: a proposal. *Human Reproduction*, 19(7), 1497-1501.

Haemmerli Keller, Katja; Alder, Gilliane; Loewer, Lennard; Faeh, Monika; Rohner, Susanne y von Wolff, Michael (2018). Treatment-related psychological stress in different in vitro fertilization therapies with and without gonadotropin stimulation. *Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica*, 97(3), 269-276.

Hammarberg, Karin; Fisher, Joanne y Wynter, Karen (2008). Psychological and social aspects of pregnancy, childbirth and early parenting after assisted conception: a systematic review. *Human reproduction update*, 14(5), 395-414.

Hansen, Michele; Kurinczuk, Jennifer; Bower, Carol and Webb, Sandra (2002). The risk of major birth defects after intracytoplasmic sperm injection and in vitro fertilization. *New England Journal of Medicine*, 346(10), 725-730.

Hansen, Ben (2004). Full matching in an observational study of coaching for the SAT. *Journal of the American Statistical Association*, 99(467), 609-618.

Hardy, Ellen y Makuch, Maria Yolanda (2002). Gender, infertility and ART. En Vayena, Effy; Patrick J. Rowe, y David Griffin (Eds.) *Current practices and controversies in assisted reproduction: report of a meeting on medical, ethical and social aspects of assisted reproduction, held at WHO Headquarters in Geneva, Switzerland* (p: 272). World Health Organization.

Hasanbeigi, Fahimeh; Zandi, Mitra; Vanaki, Zohreh y Kazemnejad, Anoushirvan (2017). Investigating the problems and needs of infertile patients referring to assisted reproduction centers: a review study. *Evidence Based Care*, 7(3), 54-70.

Hashemieh, Chehreha Samani, Leila Neisani y Taghinejad, Hamid (2013). Assessment of anxiety in pregnancy following assisted reproductive technology (ART) and associated infertility factors in women commencing treatment. *Iranian Red Crescent Medical Journal*, 15(12).

Heijnen, Esther; Eijkemans, Marinus; De Klerk, Cora; Polinder, Suzanne; Beckers, Nicole; Klinkert, Ellen; Broekmans, Frank; Passchier, Jan; Te Velde, Egbert; Macklon, Nick y Fauser, Bart (2007). A mild treatment strategy for in-vitro fertilisation: a randomised non-inferiority trial. *The Lancet*, 369(9563), 743-749.

Heino, Anna; Gissler, Mika; Hindori-Mohangoo, Ashna; Blondel, Beatrice; Klungsoyr, Kari; Verdenik, Ivan; Mierzejewska, Ewa; Velebil, Petr; Sól Ólafsdóttir, Helga y Macfarlane, Alison (2016). Variations in multiple birth rates and impact on perinatal outcomes in Europe. *PloS one*, 11(3), e0149252.

Hendershot, Gerry; Mosher, William y Pratt, William (1982). Infertility and age: An unresolved issue. *Family Planning Perspectives*, 14(5), 287-289.

Heredia, Ana (2020). *Aspectos psicológicos relacionados con la reproducción asistida: de la fecundación in vitro hasta la donación de gametos*. [Tesis de doctorado Universidad de Granada]<https://digibug.ugr.es/handle/10481/59848>

Heredia Benito, Miriam (2012). *Estudio de la atención farmacéutica y calidad de vida realizada a pacientes con tratamiento farmacológico sometidas a técnicas de reproducción asistida*. [Tesis de

doctorado Universidad de Granada]

Hill, Richard; Wyse, Gordon y Anderson, Margaret. (2006). *Fisiología Animal*. Editorial Médica Panamericana.

Hipócrates. (trad. Lourdes Sanz) (1988) *Tratados Hipocráticos (IV). Sobre las enfermedades de las mujeres*. Ed. Gredos.

Ho, Daniel; Imai, Kosuke; King, Gray y Stuart, Elizabeth (2011). MatchIt: Nonparametric Preprocessing for Parametric Causal Inference. *Journal of Statistical Software* 42(8), 1-28.

Ho, Vu; Pham, Toam; Le, Anh; Ho, Tuang y Vuong, Lan (2018). Live birth rate after human chorionic gonadotropin priming in vitro maturation in women with polycystic ovary syndrome. *Journal of ovarian research*, 11, 1-11.

Ho, Vu; Braam, Sanne; Pham, Toan; Mol, Ben y Vuong, Lan (2019). The effectiveness and safety of in vitro maturation of oocytes versus in vitro fertilization in women with a high antral follicle count. *Human Reproduction*, 34(6), 1055-1064

Højgaard, Astrid; Ingerslev, Hans Jacob y Dinesen, Jakob (2001). Friendly IVF: patient opinions. *Human Reproduction* 16(7), 1391–1396.

Holley, Sarah; Pasch, Lauri; Bleil, Maria; Gregorich, Steven; Katz, Patricia y Adler, Nancy (2015). Prevalence and predictors of major depressive disorder for fertility treatment patients and their partners. *Fertility and sterility*, 103(5), 1332-1339.

Homburg, Roy (2005). Towards less confusing terminology in reproductive medicine: a counter proposal. *Human Reproduction*, 20(2), 316-319.

Horcajadas, José; Díaz-Gimeno, Patricia; Pellicer, Antonio y Simón, Carlos (2007). Uterine receptivity and the ramifications of ovarian stimulation on endometrial function. In *Seminars in reproductive medicine* 25, (06), 454-460. Theme Medical Publishers.

Huang, Jack; Chian, Ri-Cheng y Tan, Seang Lin. (2010). Ovarian hyperstimulation syndrome prevention

strategies: in vitro maturation. In *Seminars in reproductive medicine* (Vol. 28, No. 06, pp. 519-531). © Thieme Medical Publishers.

Humaidan, Peter (2012). Agonist trigger: what is the best approach? Agonist trigger and low dose hCG. *Fertility and sterility*, 97(3), 529-530

Huppelschoten, Aleida; van Dongen, Angelique; Verhaak, Christianne; Smeenk, Jeesper; Kremer, Jan y Nelen, Willianne (2013). Differences in quality of life and emotional status between infertile women and their partners. *Human Reproduction*, 28(8), 2168-2176.



Ibáñez, Elena (1991). Reflexiones sobre la relación entre de- presión y cáncer. En E. Ibáñez (ed): *Psicología de la salud y estilos de vida*. Valencia, España: Promolibro.

Imai, Kosuke y Ratkovic, Mark (2014), Covariate balancing propensity score. *Journal of the Royal Statistical Society: Series B (Statistical Methodology)*, 76(1), 243-263.

Imani, Babak; Eijkemans Marinus; te Velde Egbert; Habbema Dik y Fauser, Bart (2002). A nomogram to predict the probability of live birth after clomiphene citrate induction of ovulation in normogonadotropic oligoamenorrhic infertility. *Fertility and sterility*, 77(1), 91-97.

Instituto Nacional de Estadística (2020). *Indicadores de natalidad y fecundidad*. Madrid. <https://www.ine.es/dynt3/inebase/es/index.htm?padre=1149&capsel=2047>



Jacobs, Nicole y O'Donohue, William (2013). *Coping with infertility: clinically proven ways of managing the emotional roller coaster*. Routledge.

James, Shoba Sara y Singh, Ashvini Kumar (2018). Grief and bereavement in infertility and involuntary childlessness. *Journal of Psychosocial Research*, 13(2), 297–305.

Jain, Kuldeep (2014). Reducing dropout rates in ART: A need of hour. *Fertility Science and Research*, 1(1), 2.

Jenaro, Cristina; Moreno-Rosset, Carmen; Antequera, Rosario y Flores, Noelia (2008). La evaluación psicológica en infertilidad: el “DERA” una prueba creada en España. *Papeles de Psicólogo*, 29, 176-185.

Jie, Huiying; Zhao, Mingpeng; Alqawasmeh, Odai Ali Mohammad; Chan, Carol Pui Sao; Lee, Tin Lap; Li, Tinchiu y Chan, David Yiu Leung (2021). In vitro rescue immature oocytes—a literature review. *Human Fertility*, 1-20.

Johansson, Marianne y Berg, Marie (2005). Women's experiences of childlessness 2 years after the end of in vitro fertilization treatment. *Scandinavian Journal of Caring Sciences*, 19(1), 58-63.

Jongbloed-Pereboom, Marjolein; Middelburg, Karin; Heineman, Mass Jan; Bos, Arend; Haadsma, Maaïke y Hadders-Algra, Mijna (2012). The impact of IVF/ICSI on parental well-being and anxiety 1 year after childbirth. *Human Reproduction*, 27(8), 2389-2395.

Junk, Stephen y Yeap, Doreen (2012). Improved implantation and ongoing pregnancy rates after single-embryo transfer with an optimized protocol for in vitro oocyte maturation in women with polycystic ovaries and polycystic ovary syndrome. *Fertility and sterility*, 98(4), 888-892.

K

Kajaia, Natia; Binder, Helge; Dittrich, Ralf; Oppelt, Patricia G; Flor, Bianca; Cupisti, Susanne; Beckmann, Matthias W and Mueller, Andreas (2007). Low sex hormone-binding globulin as a predictive marker for insulin resistance in women with hyperandrogenic syndrome. *European Journal of Endocrinology*, 157(4), 499-507.

Kalleas, Dimitrious; McEvoy, Keith; Horne, Gregory; Roberts, Stephen y Brison, Daniel (2022). Live birth rate following undisturbed embryo culture at low oxygen in a time-lapse incubator compared to a high-quality benchtop incubator. *Human Fertility*, 25(1), 147-153.

Källén, Bengt; Finnström, Orvar; Nygren; Otterblad Olausson, Petra y Wennerholm, Ulla-Britt (2005). In vitro fertilisation in Sweden: obstetric characteristics, maternal morbidity and mortality. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 112(11), 1529-1535

Kaplan, Robert; Anderson, John; Wu, Albert; Mathews, Christopher; Kozin, Franklin y Orenstein, David (1989). The Quality of Well-being Scale: applications in AIDS, cystic fibrosis, and arthritis. *Medical Care*, S27-S43.

Karabulut, Aysun; Özkan, Sevgi y Oğuz, Nevin (2013). Predictors of fertility quality of life (FertiQoL) in infertile women: analysis of confounding factors. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 170(1), 193–197.

Karaca, Aysel y Unsal, Gul (2015). Psychosocial problems and coping strategies among Turkish women with infertility. *Asian nursing research*, 9(3), 243-250.

Kathpalia, Sukesh; Kapoor, Krishan y Sharma, Atul (2016). Complications in pregnancies after in vitro fertilization and embryo transfer. *medical journal armed forces india*, 72(3), 211-214.

Kazlauskas, Silvina; Coroleu Lletget, Buenaventura y Bajo Arenas, Jose Manuel (2009). Esterilidad:

definiciones, epidemiología y etiología. En Jose Mael Bajo Arenas (Coord.) *Fundamentos de Reproducción* (pp. 41-47). Sociedad Española de Obstetricia y Ginecología.

Keramat, Afsaneh; Masoomi, Seyyede; Mousavi, Seyed; Poorolajal, Jalal; Shobeiri, Fatameh y Hazavhei, Seyyed (2013). Quality of Life and Its Related Factors in Infertile Couples. *Journal of research in health sciences*, 14(1), 57-64.

Kessous, Roy; Davidson, Ehu; Meirovitz, Michai; Sergienko, Ruslan y Sheiner, Eyal (2016). The risk of female malignancies after fertility treatments: a cohort study with 25-year follow-up. *Journal of cancer research and clinical oncology*, 142(1), 287-293.

Khademi, Afsaneh; Alleyassin, Ashraf; Aghahosseini, Marzieh; Ramezanzadeh, Fatemeh y Abhari, Ali Ahmadi (2005). Pretreatment Beck Depression Inventory score is an important predictor for posttreatment score in infertile patients: a before-after study. *BMC Psychiatry*, 5, 25–27.

Khademi, Afsaneh; Alleyassin, Ashraf; Amini, Mehrnoosh y Ghaemi, Marjan (2008). Evaluation of sexual dysfunction prevalence in infertile couples. *The Journal of Sexual Medicine*, 5(6), 1402–1410.

Kiani, Zahra; Simbar, Masoumeh; Hajian, Sepideh y Zayeri, Farid (2021). The prevalence of depression symptoms among infertile women: a systematic review and meta-analysis. *Fertility research and practice*, 7(1), 1-10.

Kim, Ju Hee y Shin, Hye Sook (2013). A structural model for quality of life of infertile women. *Journal of Korean Academy of Nursing*, 43(3), 312-320.

Kim, Miok; Hong, Ju Eun y Ban, Minkyung (2021). Mediating effects of emotional self-disclosure on the relationship between depression and quality of life for women undergoing in-vitro fertilization. *International journal of environmental research and public health*, 18(12), 6247.

Kinoshita, T., Ootaka, K., & Ito, M. (1999). Delayed-Type Hypersensitivity Reaction to Human Menopausal Gonadotrophin. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, 25(6), 437-438

Klonoff-Cohen, Hillary; Chu, Ealine; Natarajan, Loki y Sieber, William (2001). A prospective study of stress among women undergoing in vitro fertilization or gamete intrafallopian transfer. *Fertility and*

Sterility, 76(4), 675-687.

Knibiehler, Yvonne (2001). Historia de las madres y de la maternidad en Occidente. En *Historia de las madres y de la maternidad en occidente* (pp. 109-109). Claves.

Koch, Juliette; Rowan, Kathrina, Rombauts, Luk; Yazdani, Anusch; Chapman, Michael y Johnson, Neil (2012). Endometriosis and infertility - a consensus statement from ACCEPT (australasian CREI consensus expert panel on trial evidence). *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 52(6), 513-522.

Kowalcek, Ingrid; Wihstutz, Natascha; Buhrow, Gisa y Diedrich, Klaus (2001). Coping with male infertility: Gender differences. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 265(3), 131-136.

Kowalska, Katarzyna; Ściskalska, Milena; Bizoń, Anna; Śliwińska-Mossoń, Mariola y Milnerowicz, Halina (2018). Influence of oral contraceptives on lipid profile and paraoxonase and commonly hepatic enzymes activities. *Journal of clinical laboratory analysis*, 32(1), 1-7.

Kozinszky, Zoltán; Zádori, János; Orvos, Hajnalka; Katona, Márta; Pál, Attila y Kovács, László (2003). Obstetric and neonatal risk of pregnancies after assisted reproductive technology: a matched control study. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*, 82(9), 850-856.

Kuohung, Wendy y Hornstein, Marc (2018). Evaluation of female infertility. *UpToDate*, 5445 Version 57.0



La Marca, Antonio y Mastellari, Elisa (2020). Infertility: Epidemiology and etiology. *Female Reproductive Dysfunction*, 211-233.

Laffont, I. y Edelman, Robert (1994). Psychological aspects of in vitro fertilization: a gender comparison. *Journal of Psychosomatic Obstetrics & Gynecology*, 15(2), 85-92.

Lambalk, Cormelis (2015). Anti-Müllerian hormone, the holy grail for fertility counselling in the general population? *Human Reproduction*, 30(10), 2257-2258.

Land, Jolande y Evers, Johannes (2003). Risks and complications in assisted reproduction techniques: report of an ESHRE consensus meeting. *Human reproduction*, 18(2), 455-457.

Laufer, Marc; Floor, Amy; Parsons, Katherine; Kuntz, Karen y Barbieri, Robert (1995). Hormone testing in women with adult-onset amenorrhea. *Gynecologic and Obstetric Investigation*, 40(3), 200-203.

Laurent, Sylvie (1989). *Naître au Moyen Âge: de la conception à la naissance: la grossesse et l'accouchement, XIIe-XVe siècle*. Le Léopard d'or.

Le Vay, David (2008). *Anatomía y fisiología humana*. Editorial paidolibro.

Lee, Shu-Hsin; Wang, Shu-Chuan; Kuo, Ching-Pyng; Kuo, Pi-Chao; Lee, Maw-Sheng y Lee, Meng-Chih (2010). Grief responses and coping strategies among infertile women after failed in vitro fertilization treatment. *Scandinavian Journal of Caring Sciences*, 24(3), 507-513.

Leiblum, Sandra; Aviv, A. y Hamer, R. (1998). Life after infertility treatment: a long-term investigation of marital and sexual function. *Human reproduction (Oxford, England)*, 13(12), 3569-3574.

Leridon, Henri (2004). Can assisted reproduction technology compensate for the natural decline in fertility with age? A model assessment. *Human Reproduction*, 19(7), 1548-1553.

Levi Setti, Paolo Emanuele; Moioli, Melita; Smeraldi, Antonella; Cesaratto, Elisa; Menduni, Francesca; Livio, Stephania; Morengi, Emanuela y Patrizio, Pasquale (2016). Obstetric outcome and incidence of congenital anomalies in 2351 IVF/ICSI babies. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 33(6), 711-717.

Li, Yu; Pan, Ping; Yuan, Ping; Qiu, Qi y Yang, Dongzi (2016). Successful live birth in a woman with resistant ovary syndrome following in vitro maturation of oocytes. *Journal of Ovarian Research*, 9, 1-

Li, Shuai y Winuthayanon, Wipawee (2017). Oviduct: roles in fertilization and early embryo development. *J Endocrinol*, 232(1), R1-R26.

Limíñana-Gras, Rosa María (2017). Health and gender perspective in infertility. En *The Psychology of Gender and Health* (pp. 363-400). Academic Press.

Long, Ling; HE, Liren; YE, Chuan; LI, Yuyan y HE, Wei (2017). Maternal and neonatal perinatal outcomes in pregnancies after in vitro fertilization and natural pregnancy: a systematic: a meta analysis. *Chongqing Medicine*, 2228-2232.

Lonergan, Patrick y Fair, Trudee (2016). Maturation of oocytes in vitro. *Annual Review of Animal Biosciences*, 4, 255-268.

Lord, Sharon y Robertson, Noelle (2005). The role of patient appraisal and coping in predicting distress in IVF. *Journal of Reproductive and Infant Psychology*, 23(4), 319-332.

Lotti, Francesco; Corona, Giovanni; Rastrelli, Giulia; Forti, Gianni; Jannini, Emmanuelle y Maggi, Mario (2012). Clinical correlates of erectile dysfunction and premature ejaculation in men with couple infertility. *The Journal of Sexual Medicine*, 9(10), 2698-2707.

Luciano, Anthony; Lanzone, Antonio y Goverde, Angelique (2013). Management of female infertility from hormonal causes. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 123, S9-S17.

Lund, Rikke; Sejbaek, Camilla; Christensen U. y Schmidt, Lone (2009). The impact of social relations on the incidence of severe depressive symptoms among infertile women and men. *Human Reproduction*, 24(11), 2810-2820.

Lynch, Courtney; Sundaram, Rajeswari, Maisog, José Ma; Sweeney, Anne M. y Buck Louis, Germaine, M. (2014). Preconception stress increases the risk of infertility: Results from a couple-based prospective cohort study—the LIFE study. *Human Reproduction*, 29(5), 1067-1075.



Mac Dougall, Kirstin; Beyene, Yewoubdar y Nachtigall, Robert D (2013). Age shock: misperceptions of the impact of age on fertility before and after IVF in women who conceived after age 40. *Human Reproduction*, 28(2), 350-356.

Mackens, Shari; Pareyn, Stèphanie; Drakopoulos, Panagiotis; Deckers, Tine; Mostinckx, Linde; Blockeel, Christophe; Segers, Ingrid; Vergeyeyen, Greta; Santos-Ribeiro, Samuel, Tuarnaye, Herman y De Vos, Michael (2020). Outcome of in-vitro oocyte maturation in patients with PCOS: does phenotype have an impact?. *Human Reproduction*, 35(10), 2272-2279.

Maheshwari, Abha; Stofberg, Lawrize y Bhattacharya, Siladitya (2007). Effect of overweight and obesity on assisted reproductive technology—a systematic review. *Human reproduction update*, 13(5), 433-444.

Maheshwari, Abha; Porter, Mauren; Shetty, Ashalata y Bhattacharya, Siladitya (2008). Women's awareness and perceptions of delay in childbearing. *Fertility and Sterility*, 90(4), 1036-1042.

Malcolm, Christine y Cumming, David (2004). Follow-up of infertile couples who dropped out of a specialist fertility clinic. *Fertility and Sterility*, 81(2), 269–270.

Malin, Maili; Hemminki, Elina; Räikkönen, Outi; Sihvo, Sinikka y Perälä, Marja-Leena (2001). What do women want? Women's experiences of infertility treatment. *Social science & medicine*, 53(1), 123-133.

Mamata, Deenadayal; Ray, Subrat K.; Pratap, Kumar; Firuza, Parikh; Birla, Ashish Ramesh y Manish, Banker (2015). Impact of different controlled ovarian stimulation protocols on the physical and psychological burdens in women undergoing in vitro fertilization/intra cytoplasmic sperm injection. *Journal of human reproductive sciences*, 8(2), 86.

Marci, Roberto; Graziano, Angela; Piva, Isabella; Lo Monte, Giuseppe; Soave, Ilaria; Giugliano, Emilio; Mazzoni, Silvia; Capucci, Roberta; Carbonara, Maria; Caraciollo, Stefano y Patella, Alfredo (2012). Procreative sex in infertile couples: the decay of pleasure?. *Health and quality of life outcomes*, 10(1), 1-7.

Marion, Laura y Meeks, George (2012). Ectopic pregnancy: History, incidence, epidemiology, and risk factors. *Clinical Obstetrics and Gynecology*, 55(2), 376-386.

Maroufizadeh, Saman; Omani-Samani, Reza; Bagheri-Lankarani, Narges; Almasi-Hashiani, Amir y Amini, Payam (2018). Factors associated with poor well-being of infertile people: a cross-sectional study. *Middle East Fertility Society Journal*, 23(4), 468-470.

Marrero, Quintana; Alpízar, Rivas; María, Elodia; Ramos, González y Oneil, Jan (2019). Caracterización de mujeres con infertilidad de causa endocrina. *Revista Finlay*, 9(4), 246-256.

Martínez-Navarro, Luis y Romero, Bárbara (2019) *Ciclos de FIV-ICSI: indicaciones, protocolos de estimulación ovárica*. Guías clínicas de la Sociedad Española de Fertilidad. Sociedad Española de Fertilidad. Recuperado de <https://www.sefertilidad.net/docs/guiasSEF/ES-NONF-00155.pdf>

Maruani, P. y Schwartz, Daniel (1983). Sterility and fecundability estimation. *Journal of Theoretical Biology*, 105(2), 211-219.

Mascarenhas, Maya; Flaxman, Seth, Boerma, Ties; Vanderpoel, Sheryl y Stevens, Gretchen (2012). National, regional, and global trends in infertility prevalence since 1990: a systematic analysis of 277 health surveys. *PLoS medicine*, 9(12), e1001356.

Massarotti, Claudia; Gentile, Giulia; Ferreccio, Chiara; Scaruffi, Paola; Remorgida, Valentino and Anserini, Paola (2019). Impact of infertility and infertility treatments on quality of life and levels of anxiety and depression in women undergoing in vitro fertilization. *Gynecological Endocrinology*, 35(6), 485-489.

Massé García, María del Carmen (2018). *Infertilidad y procreación*. Universidad Pontificia Comillas.

Massey, Adam; Campbell, Bruce; Raine-Fenning, Nick; Pincott-Allen, Catherine; Perry, Jane y Vedhara,

Kavita (2016). Relationship between hair and salivary cortisol and pregnancy in women undergoing IVF. *Psychoneuroendocrinology*, 74, 397-405.

Matalliotakis, Ioannis; Cakmak, Hakan; Sakkas, Denny; Mahutte, Neal; Koumantakis, Georgios y Arici, Aydin (2008). Impact of body mass index on IVF and ICSI outcome: a retrospective study. *Reproductive biomedicine online*, 16(6), 778-783.

Matorras, Roberto y Crisol, Laura (2011). Fertilidad e infertilidad humanas. *La infertilidad en España: situación actual y perspectivas. Libro blanco sociosanitario SEF* (pp.31-42). Sociedad Española de Fertilidad.

Matsubayashi, Hidehiko; Hosaka, Takashi; Izumi, Shun-ichiro; Suzuki, Takahiro; Kondo, Akane y Makino, Tsunehisa (2004). Increased depression and anxiety in infertile Japanese women resulting from lack of husband's support and feelings of stress. *General hospital psychiatry*, 26(5), 398-404

McClain, Charles y McClain, Midy (1969). A half century of sterility 1840-1890. *Fertility and Sterility*, 20, 853-870.

McGowen, Michael; Erez, Offer; Romero, Roberto y Wildman, Derek (2014). The evolution of embryo implantation. *The International journal of developmental biology*, 58(2-4), 155.

McGee, Elizabeth y Hsueh, Aaron (2000). Initial and cyclic recruitment of ovarian follicles. *Endocrine reviews*, 21(2), 200-214.

McLachlan, Kylie A.; O'Neal, David; Jenkins, Alicia y Alford, Frank P. (2006). Do adiponectin, TNF α , leptin and CRP relate to insulin resistance in pregnancy? Studies in women with and without gestational diabetes, during and after pregnancy. *Diabetes/metabolism research and reviews*, 22(2), 131-138.

McLaney, Margaret Anne; Tennen, Howard; Affleck, Glenn y Fitzgerald, Terence (1995). Reactions to impaired fertility: the vicissitudes of primary and secondary control appraisals. *Women's Health (Hillsdale, N.J.)*, 1(2), 143-59.

Meler, Irene (1998). Parentalidad. En M, Burin y I. Meler (Eds.) *Género y familia: poder, amor y*

sexualidad en la construcción de la subjetividad (pp.99-125). Barcelona: Ediciones Paidós.

Mendes, Sara; Timóteo-Ferreira, Filipa; Almeida, Henrique y Silva, Elisabete (2019). New Insights into the Process of Placentation and the Role of Oxidative Uterine Microenvironment. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2019.

Mendiola, Jaime; Ten, Jorge; Vivero-Salmerón Guillermo; Roca, Manuela y Bernabéu, Rafael (2005). Esterilidad y reproducción asistida: una perspectiva histórica. *Revista iberoamericana de fertilidad*, 22(1), 15-22.

Menning, Barbara (1980). The emotional needs of infertile couples. *Fertility and Sterility*, 34(4), 313-319.

Metwally, Mostafa; Ong, Kee J; Ledger, William L and Li, Tin Chiu (2008). Does high body mass index increase the risk of miscarriage after spontaneous and assisted conception? A meta-analysis of the evidence. *Fertility and sterility*, 90(3), 714-726.

Mihajlović, Aleksandar y Bruce, Alexander (2017). The first cell-fate decision of mouse preimplantation embryo development: integrating cell position and polarity. *Open biology*, 7(11), 170-210.

Mikulincer, Horesh, Levy-Shiff, Manovich y Shalev (1998). The contribution of adult attachment style to the adjustment to infertility. *British Journal of Medical Psychology*, 71, 265-280.

Milazzo, Adriana; Mnatzaganian, George; Elshaug, Adam; Hemphill, Sheryl y Hiller, Jannet (2016). Depression and Anxiety Outcomes Associated with Failed Assisted Reproductive Technologies: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*, 11(11), e0165805.

Mitwally, Mohammed F.M y Casper, Robert F. (2003). Aromatase inhibition reduces gonadotrophin dose required for controlled ovarian stimulation in women with unexplained infertility. *Human Reproduction*, 18(8), 1588-1597.

Mitwally, Mohammed y Casper, Robert (2011). Use of an aromatase inhibitor for induction of ovulation in patients with inadequate response to clomiphene citrate. *Fertility and sterility*, 75(2),

305-309.

Moghissi, Kamran (2000). A clinician's guide to the use of gonadotropin-releasing hormone analogues in women. *Medscape Women's Health*, 5(1), 5-5.

Monc6, Beatriz (2009). Maternidad ritualizada: un an6lisis desde la antropolog6a de g6nero. *Revista de Antropolog6a Iberoamericana*, 4(3), 357-384.

Monti, Fiorella; Agostini, Francesca; Paterlini, Marcella; Andrei, Federica; De Pascalis, Leonardo; Palomba, Stefano and La Sala, Giovanni Battista (2015). Effects of assisted reproductive technology and of women's quality of life on depressive symptoms in the early postpartum period: a prospective case-control study. *Gynecological Endocrinology*, 31(5), 374-378.

Moreno, Agust6n y Guerra-Diaz, Diana (2009). Procesos emocionales en pacientes sometidos a t6cnicas de reproducci6n asistida. En Grupo de Inter6s en Psicolog6a Sociedad Espa6ola de Fertilidad. (Ed.), *Gu6as de evaluaci6n, consejo, apoyo e intervenci6n psicol6gica en Reproducci6n asistida* (11-18). Recuperado de <https://www.sefertilidad.net/docs/grupos/psico/guia1.PDF>

Moreno-Rosset, Carmen; del Castillo Aparicio, Mar6a; Ram6rez-Ucl6s, Isabel y Mart6n D6az, Maria Dolores (2011). Estados emocionales y afectivos en infertilidad: un estudio comparativo con personas f6rtiles. *Psicolog6a Conductual*, 19(3), 683-703.

Moreno, Agust6n (2012). Procesos emocionales en pacientes sometidos a t6cnicas de reproducci6n asistida: Una crisis vital. En: Montserrat Roca, y Vicenta Gim6nez (Eds.), *Manual de Intervenci6n Psicol6gica en Reproducci6n Asistida*, (pp. 61-70). Editorial Panamericana.

Moreno-Rosset, Carmen; Arnal-Rem6n, Beatriz; Antequera-Jurado, Roc6o y Ram6rez-Ucl6s, Isabel (2016). Anxiety and psychological wellbeing in couples in transition to parenthood. *Clinica y Salud*, 27(1), 29-35.

Moore, Keith; Persaud, Vid y Torchia, Marc (2008). *Embriolog6a cl6nica*. Elsevier.

Morice, Phillipe; Josset, Patrice; Chapron, Charles y Dubuisson, Jean Bernard (1995). History of infertility. *Human reproduction update*, 1(5), 497-504.

Mostinckx, Linde; Segers, I.; Belva, F.; Buyl, R.; Santos-Ribeiro, S.; Blockeel, C. y De Vos, Michel (2019). Obstetric and neonatal outcome of ART in patients with polycystic ovary syndrome: IVM of oocytes versus controlled ovarian stimulation. *Human Reproduction*, 34(8), 1595-1607.

Moura-Ramos, Mariana; Gameiro, Sofia; Canavarro, MC and Soares, Isabel (2012). Assessing infertility stress: re-examining the factor structure of the Fertility Problem Inventory. *Human reproduction*, 27(2), 496-505.

Mousavi, Seyyed; Masoumi, Seyedeh; Keramat, Afsaneh; Pooralajal, Jalal y Shobeiri, Fatemeh (2013). Assessment of questionnaires measuring quality of life in infertile couples: a systematic review. *Journal of reproduction & infertility*, 14(3), 110.

Myrskylä, Mikko y Margolis, Rachel (2014). Happiness: Before and after the kids. *Demography*, 51(5), 1843-1866.



Nachtigall, Robert (2006). International disparities in access to infertility services. *Fertility and sterility*, 85(4), 871-875.

Nader, Shahla (2010). *Infertility and pregnancy in women with polycystic ovary syndrome*. *Minerva endocrinologica*, 35(4), 211-225.

Namdar, Azam; Naghizadeh, Mohammad Mehdi; Zamani, Marziyeh; Yaghmaei, Farideh y Sameni, Mohammad Hadi (2017). Quality of life and general health of infertile women. *Health and Quality of life Outcomes*, 15(1), 1-7.

National Institute of Health. *Evidence-based methodology workshop on polycystic ovary syndrome*. Final Report [consultado 21 Dic 2018]. Disponible en: <https://prevention->

archive.od.nih.gov/docs/programs/pcos/FinalReport.pdf: National Institute of Health, Bethesda, MD, USA; 2012.6.

Naumova, Iuliia; Castelo-Branco, Camil; Kasterina, Iuliia and Casals, Gemma (2021). Quality of life in infertile women with polycystic ovary syndrome: a comparative study. *Reproductive Sciences*, 28(7), 1901-1909.

Navarro-González, Fernando (2000). *Diccionario crítico de dudas inglés-español de medicina*. McGraw-Hill.

Nelson Christian; Shindel, Alan; Naughton, Cathy; Ohebshalom, Michael y Mulhall, John (2008). Prevalence and predictors of sexual problems, relationship stress, and depression in female partners of infertile couples. *The journal of sexual medicine*, 5(8), 1907–1914.

Nelson, Katherine; Kushlev, Kostadin y Lyubomirsky, Sonja (2014). The pains and pleasures of parenting: When, why, and how is parenthood associated with more or less well-being?. *Psychological bulletin*, 140(3), 846.

Neto, Filipe Tenorio Lira; Bach, Phil Vu; Najari, Bobby B.; Li, Philip y Goldstein, Marc (2016). Spermatogenesis in humans and its affecting factors. *Seminars in cell & developmental biology*, 59, 10-26.

Newton, Christopher; Sherrard, Wendy y Glavac, Irene (1999). The Fertility Problem Inventory: measuring perceived infertility-related stress. *Fertility and Sterility*, 72(1), 54-62.

Ni, Ying; Tong, Chenye; Huang, Limin; Zhou, Wenjie and Zhang, Aijun (2021). The analysis of fertility quality of life and the influencing factors of patients with repeated implantation failure. *Health and Quality of Life Outcomes*, 19(1), 1-10.

Nikseresht, Mohsen; Toori, Mehdi Akbaktabar; Rasti, Tahere; Kashani, Iraj y Mahmoudi, Reza (2015). The nuclear maturation and embryo development of mice germinal vesicle oocytes with and without cumulus cell after vitrification. *Journal of clinical and diagnostic research* 9(1), AF01.

Nogueira, Daniela (2010). *Variables psicológicas en la infertilidad*. [Tesis de doctorado Universidad de

Salamanca]. <http://hdl.handle.net/10366/76548>

Norwitz, Errol; Schust, Danny y Fisher, Susan J. (2001). Implantation and the survival of early pregnancy. *New England Journal of Medicine*, 345(19), 1400-1408.



Ochsenkühn, Robert; Strowitzki, Thomas; Gurtner, Monica; Strauss, Alexander; Schulze, Andreas; Hepp, Hermann y Hillemanns, Peter. (2003). Pregnancy complications, obstetric risks, and neonatal outcome in singleton and twin pregnancies after GIFT and IVF. *Archives of gynecology and obstetrics*, 268(4), 256-261.

Ohl, Jeanine; Reder, Fanny; Fernandez, Alexandre; Bettahar-Lebugle, Karirna; Rongièrès, Catherine y Nisand, Israël (2009). Impact de l'infertilité et de l'Assistance médicale à la procréation sur la sexualité. *Gynécologie obstétrique & fertilité*, 37(1), 25-32.

Ohrnberger, Julius; Fichera, Eleonora y Sutton, Matt (2017). The relationship between physical and mental health: A mediation analysis. *Social science & medicine*, 195, 42-49.

Olabarrieta, Estibaliz (2020). *Implicación del receptor mu opioide (mor) en la maduración ovocitaria, la capacitación de espermatozoides y el endometrio durante el ciclo menstrual* [Tesis de doctorado. Universidad del País Vasco-Euskal Herriko Unibertsitatea]. <https://addi.ehu.es/handle/10810/45983>

Olivennes, François; Cunha-Filho, Joao Sabina; Fanchin, Renato; Bouchard, Philippe, y Frydman, René (2002). The use of GnRH antagonists in ovarian stimulation. *Human reproduction update*, 8(3), 279-299.

Olivius, Catharina; Friden, Barbro; Borg, Gunila y Bergh, Christina (2004). Why do couples discontinue in vitro fertilization treatment? A cohort study. *Fertility and Sterility*, 81(2), 258–261.

Ombelet, Willem; Martens, Guy y Bruckers, Liesbeth (2016). Pregnant after assisted reproduction: a risk pregnancy is born! 18-years perinatal outcome results from a population-based registry in Flanders, Belgium. *Facts, Views & Vision in Obgyn*, 8(4), 193.

Onat, Güliz; Beji, Nezihe Kizilkaya (2012). Effects of infertility on gender differences in marital relationship and quality of life: a case-control study of Turkish couples. *European journal of obstetrics & gynecology and reproductive biology*, 165(2), 243-248.

Organización Mundial de la Salud (1992). *Recent advances in medically assisted conception: Report of a WHO scientific group* [meeting held in geneva from 2 to 6 april 1990]. World Health Organization.

Organización Mundial de a Salud (1995). World Health Quality of Life assessment (WHOQOL): position paper from the World Health Organisation. *Social Science Medicine* 41, 1403-1409.

Ortega-Hrepich, Carolina; Stoop, Dominic; Guzmán, Luis; Van Landuyt, Lisbet; Tournaye, Herman; Smitz, Johan y De Vos, Michel (2013). A “freeze-all” embryo strategy after in vitro maturation: a novel approach in women with polycystic ovary syndrome?. *Fertility and Sterility*, 100(4), 1002-1007.

Ortíz-Flores, Andrés; Luque-Ramirez, Manuel y Escobar-Morreale, Héctor (2019). Síndrome de ovario poliquístico en la mujer adulta. *Medicina Clínica*, 152(11), 450-457.

Oubeid, Wasan; Salih, Hiba; Hadry, Dakhel y Jasim, Nawar (2017). Effect of using combined oral contraceptive on thyroid hormones and lipid profile in female. *Tikrit J Pharm Sci*, 12(2), 2017.

Ozkan, Sebiha; Murk, William y Arici, Aidim (2008). Endometriosis and infertility: Epidemiology and evidence-based treatments. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1127(1), 92-100.



Palacios, Estela y Jadresic, Enrique (2000). Aspectos emocionales en la infertilidad: una revisión de la literatura reciente. *Revista chilena de neuro-psiquiatría*, 38(2), 94-103.

Palomba, Stefano; Daolio, Jessica; Romeo, Sara; Battaglia, Francesco Antonino; Marci, Roberto y La Sala, Giovanni Battista (2018). Lifestyle and fertility: the influence of stress and quality of life on female fertility. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 16, 1-11.

Papanikolaou, Evangelos; Tournaye, Herman; Verpoest, Willem; Camus, Michel; Vernaeve, Valérie; Van Steirteghem, Andre y Devroey, Paul (2005). Early and late ovarian hyperstimulation syndrome: early pregnancy outcome and profile. *Human Reproduction*, 20(3), 636-641

Parker, K., Wong, B., Link, B., Przybylski, P., Foong, S. y Fleetham, J. (2011). Does body mass index (BMI) affect IVF outcomes?. *Fertility and Sterility*, 96(3), S124.

Parry, Diana (2005). Work, leisure, and support groups: An examination of the ways women with infertility respond to pronatalist ideology. *Sex Roles*, 53(5), 337-346.

Pasch, Lauri; Gregorich, Steven; Katz, Patricia; Millstein, Susan; Nachtigall, Robert; Bleil, Maria y Adler, Nancy (2012). Psychological distress and in vitro fertilization outcome. *Fertility and sterility*, 98(2), 459-464.

Patten, Scott y Barbui, Corrado (2004). Drug-induced depression: a systematic review to inform clinical practice. *Psychotherapy and psychosomatics*, 73(4), 207-215.

Paulson, Richard y Ho, Jaqueline (2022). In vitro fertilization: overview of clinical issues and questions. *UpToDate Recuperado de: <https://www.uptodate.com/contents/in-vitro-fertilization>*

Péloquin, Katherine; Brassard, Audrey; Arpin, Virginie; Sabourin, Stéphane y Wright, John (2018). Whose fault is it? Blame predicting psychological adjustment and couple satisfaction in couples seeking fertility treatment. *Journal of Psychosomatic Obstetrics & Gynecology*, 39(1), 64-72.

Pereira, Beatriz; Martins, Renato; Brito, Cristina y Pereira, Paulo (2020). Influence of psychosocial factors on the effectiveness of infertility treatments. *Acta Obstétrica e Ginecológica Portuguesa*, 14(4), 208-216.

Pérez Peña, Efrain; Gutiérrez, Antonio; Pérez-Luna, Ernesto y Francisco Rojas-Romero, Francisco (2010). Estimulación ovárica controlada. Tiempo de reevaluar. *Revista Mexicana de Medicina de la Reproducción Volumen*, 3(1), 2.

Pérez Rojas, Jose Miguel y Maroto Fernandez, Karen Eudolia (2018). Síndrome de ovarios poliquísticos. *Medicina Legal de Costa Rica*, 35(1), 94-101.

Peterson, Brennan; Newton, Christopher y Rosen, Karen (2003). Examining congruence between partners' perceived infertility-related stress and its relationship to marital adjustment and depression in infertile couples. *Family Process*, 42, 59–70.

Peterson, Brennan; Pirritano, Matthew; Christensen, Ulla y Schmidt, Lone (2008). The impact of partner coping in couples experiencing infertility. *Human Reproduction*, 23, 1128–1137.

Peterson, Brennan; Pirritano, Matthew; Block, Jessica y Schmidt, Lone (2011). Marital benefit and coping strategies in men and women undergoing unsuccessful fertility treatments over a 5-year period. *Fertility and Sterility*, 95(5), 1759–1763.

Petraglia, Felice; Serour, Gamal y Chapron, Charles (2013). The changing prevalence of infertility. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 123(2), S4-S8.

Pincus, Gregory y Enzmann, E. (1934). Can mammalian eggs undergo normal development in vitro?. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 20(2), 121-122.

Piva, Isabella; Lo Monte, Giuseppe; Graziano, Angela y Marci, Roberto (2014). A literature review on the relationship between infertility and sexual dysfunction: does fun end with baby making?. *The*

European Journal of Contraception & Reproductive Health Care, 19(4), 231-237.

Pons-Gatell, M^a Carmen y Grossman Camps, Mark (2000). Técnicas de reproducción humana asistida. En Carmen Moreno-Rosset. *Factores psicológicos de la infertilidad*. Sanz y Torres.

Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. (2013). Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss: A committee opinion. *Fertility and Sterility*, 99(1), 63.

Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. (2015). Role of tubal surgery in the era of assisted reproductive technology: A committee opinion. *Fertility and Sterility*, 103(6), e37-e43.

Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine (2021). In vitro Maturation: A committee opinion. *Fertility and Sterility*, 115, 298-304

Purvin, Valerie (1995). Visual disturbance secondary to clomiphene citrate. *Archives of Ophthalmology*, 113(4), 482-484.



Quattrini, Fabrizio; Ciccarne, Mariavita; Tatoni, F. y Vittori, Giorgio (2010). Psychological and sexological assessment of the infertile couple. *Sexologies*, 19(1), 15-19.

Qiao, Jie y Feng, Huai (2011). Extra-and intra-ovarian factors in polycystic ovary syndrome: impact on oocyte maturation and embryo developmental competence. *Human reproduction update*, 17(1), 17-33.

Quintana Marrero, Annia; Alpízar Rivas, Elodia María y González Ramos, Jan Oneil (2019). Caracterización de mujeres con infertilidad de causa endocrina. *Revista Finlay*, 9(4), 246-256.



R Core Team (2022). *R: A language and environment for statistical computing*. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <https://www.R-project.org/>.

Ramsay, Margartet y Parameshwaran, Shobhana (2017). Maternal medical complications in pregnancy following assisted reproductive technology. En *Clinical Management of Pregnancies following ART* (pp. 157-172). Springer, Cham.

Rashidi, Batool; Montazeri, Ali; Ramezanzadeh, Fatemeh; Shariat, Mamak; Abedinia, Nasrin y Ashrafi, Mahnaz (2008). Health-related quality of life in infertile couples receiving IVF or ICSI treatment. *BMC health services research*, 8(1), 1-6.

Reindollar, Richard; Novak, Michael; Tho, Sandra y McDonough, Paul (1986). Adult-onset amenorrhea: A study of 262 patients. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 155(3), 531-541.

Rérat, Michel; Zbinden, Yolande; Saner, R., Hammon, Harald y Blum, Jurgen (2005). In vitro embryo production: growth performance, feed efficiency, and hematological, metabolic, and endocrine status in calves. *Journal of dairy science*, 88(7), 2579-2593.

Riaño-Galán, Isolina; Martínez González, Carmen y Gallego Riestra, Sergio (2021). Cuestiones éticas y legales del anonimato y la confidencialidad en la donación de gametos. *Anales de Pediatría* 94(5), 337-e1.

Rier, Sherry; Martin, Dan; Bowman, Robert; Dmowski, Paul y Becker, Jeanne (1993). Endometriosis in rhesus monkeys (*macaca mulatta*) following chronic exposure to 2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *Fundamental and Applied Toxicology*, 21(4), 433-441.

Righetti, Pier Luigi; Galluzzi, Marta; Maggino, Tiziano; Baffoni, Andrea y Azzena, Antonio (2009). *La coppia di fronte alla Procreazione Medicalmente Assistita. Aspetti psicologici, medici, bioetici*. Franco Angeli, Milano.

Rooney, Kristin y Domar, Alice (2018). The relationship between stress and infertility. *Dialogues in clinical neuroscience*, 20(1), 41–47.

Rosner, Marni (2012). Recovery from traumatic loss: A study of women living without children after infertility.

Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. (2004). Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Human reproduction*, 19(1), 41-47.

Royo, Cristina (2014). Estrategias para el rescate de ovocitos humanos inmaduros tras estimulación ovárica controlada en tratamientos de reproducción asistida [Tesis de doctorado, Universidad de Zaragoza] <https://zaguan.unizar.es/record/15782/files/TESIS-2014-076.pdf>

Rubinow, David y Schmidt, Peter (2019). Sex differences and the neurobiology of affective disorders. *Neuropsychopharmacology*, 44(1), 111-128.



Sahu, Suchanda; Abraham, Rebecca; Vedavalli y Daniel, Mary (2009). Study of lipid profile, lipid peroxidation and vitamin E in pregnancy induced hypertension. *Indian J Physiol Pharmacol*, 53(4), 365-369.

Sakka, Sophia; Malamitsi-Puchner, Ariadne; Loutradis, Dimitrios; Chrousos, George y Kanaka-Gantenbein, Christina (2009). Euthyroid hyperthyrotropinemia in children born after in vitro

fertilization. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 94(4), 1338-1341.

Santoro, Nanette; Eisenberg, Esther; Trussell, JC; Craig, LaTasha B; Gracia, Clarisa; Huang, Hao; Alvero, Ruben; Casson, Peter; Christman, Gregory and Coutifaris, Christos y Zhang, Heping (2016). Fertility-related quality of life from two RCT cohorts with infertility: unexplained infertility and polycystic ovary syndrome. *Human Reproduction*, 31(10), 2268-2279.

Sanz, Silvia; Montoya, Fátima; Rivas, Alberto; Berenguel, Ezequiel y Navarro, Pablo (2017). Prevención de la menopausia en la mujer. *Salud y cuidados durante el desarrollo*, 239.

Schaller, Martin Alexander; Griesinger, Georg y Banz-Jansen, Constanze (2016). Women show a higher level of anxiety during IVF treatment than men and hold different concerns: a cohort study. *Archives of gynecology and obstetrics*, 293(5), 1137-1145.

Schattman, Glenn (2019). Preimplantation genetic testing for aneuploidy: It's déjà vu all over again!. *Fertility and Sterility*, 112(6), 1046-1047.

Schieve, Laura; Cohen, Bruce; Nannini, Angela; Ferre, Cynthia; Reynolds, Meredith; Zhang, Zi; Jeng, Gary; Marculoso, Maurizio y Wright, Victoria (2007). A population-based study of maternal and perinatal outcomes associated with assisted reproductive technology in Massachusetts. *Maternal and child health journal*, 11(6), 517-525

Scott, Karen; Yamazaki, Yukiko; Yamamoto, Miyuki; Lin, Yanling; Melhorn, Susan; Krause, Eric; Woods, Stephen; Yanagimachi, Ryuzo; Sakai, Randall y Tamashiro, Kellie (2010). Glucose parameters are altered in mouse offspring produced by assisted reproductive technologies and somatic cell nuclear transfer. *Biology of reproduction*, 83(2), 220-227.

Sejbaek, Camilla; Hageman, Ida; Pinborg, Anga; Hougaard, Charlotte y Schmidt, Lone (2013). Incidence of depression and influence of depression on the number of treatment cycles and births in a national cohort of 42,880 women treated with ART. *Human reproduction*, 28(4), 1100–1109.

Seeman, Mary (2015). Transient psychosis in women on clomiphene, bromocriptine, domperidone and related endocrine drugs. *Gynecological Endocrinology*, 31(10), 751-754.

Sexty, Reka E; Griesinger, G; Kayser, J; Lallinger, Marianna; Rösner, Sabine; Strowitzki, Thomas; Toth, B and Wischmann, Tewes (2018). Psychometric characteristics of the FertiQoL questionnaire in a German sample of infertile individuals and couples. *Health and quality of life outcomes*, 16(1), 1-10.

Shapiro, Bruce; Daneshmand, Said; Garner, Forest; Aguirre, Martha; Hudson, Cynthia y Thomas, Shyni (2011). Evidence of impaired endometrial receptivity after ovarian stimulation for in vitro fertilization: a prospective randomized trial comparing fresh and frozen–thawed embryo transfer in normal responders. *Fertility and sterility*, 96(2), 344-348.

Shattuck, Julie y Schwarz, Katherine (1991). Walking the line between feminism and infertility: Implications for nursing, medicine, and patient care. *Health Care for Women International*, 12(3), 331-339.

Sherrod, Roy Ann (2004). Understanding the emotional aspects of infertility: implications for nursing practice. *Journal of Psychosocial nursing and mental health services*, 42(3), 41-47.

Shevell, Tracy; Malone, Fergal; Vidaver, John; Porter, Flint; Luthy, David; Comstock, Christine; Hankins, Gary; Eddelman, Keith; Dolan, Siobhan y Dugoff, Lorraine (2005). Assisted reproductive technology and pregnancy outcome. *Obstetrics & Gynecology*, 106(5 Part 1), 1039-1045.

Shindel, Alan; Nelson, Christian; Naughton, Cathy; Ohebshalom, Michael y Mulhall, John (2008). Sexual function and quality of life in the male partner of infertile couples: prevalence and correlates of dysfunction. *The Journal of urology*, 179(3), 1056-1059.

Simón, Carlos (2009). *El endometrio humano: desde la investigación a la clínica*. Ed. Médica Panamericana.

Simons, Pomme; Valkenburg, Olivier; Bons, Judith AP; Stehouwer, Coen DA y Brouwers, Martijn C (2021). The relationships of sex hormone-binding globulin, total testosterone, androstenedione and free testosterone with metabolic and reproductive features of polycystic ovary syndrome. *Endocrinology, diabetes & metabolism*, 4(3), e00267.

Simbulan, Rhodel; Liu, Xiaowei; Feuer, Sky; Maltepe, Emin; Donjacour, Annemarie y Rinaudo, Paolo. (2016). Adult male mice conceived by in vitro fertilization exhibit increased glucocorticoid receptor

expression in fat tissue. *Journal of Developmental Origins of Health and Disease*, 7(1), 73-82.

Simonstein, Frida (2009). Artificial reproductive technologies and the advent of the artificial womb. En Frida Simonstein (Ed.), *Reprogen-ethics and the future of gender* (pp. 177–186). Springer Science & Business Media.

Sills, Scott; Collins, Gary; Salem, Shala; Jones, Christopher; Peck, Alison y Salem, Rifaat (2012). Balancing selected medication costs with total number of daily injections: a preference analysis of GnRH-agonist and antagonist protocols by IVF patients. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 10(1), 1-8.

Skakkebaek, Neils y Giwercman, Aleksander (1994). Pathogenesis and management of male infertility. *The Lancet*, 343(8911), 1473-1479.

Slade, Pauline; Emery, J. y Lieberman, B. (1997). A prospective, longitudinal study of emotions and relationships in in-vitro fertilization treatment. *Human Reproduction*, 12(1), 183-190.

Smeenk, Jesper; Verhaak, Christianne; Euguster, Antje; Van Minner, Agnes; Zielhuis, Gerhard y Braat, Didi (2001). The effect of anxiety and depression on the outcome of in vitro fertilization. *Human Reproduction*, 16(7), 1420-1423.

Smeenk, Jesper; Verhaak, Christianne; Vingerhoets, A.; Sweep, C.; Merkus, J.; Willemsen, S. y Braat, D (2005). Stress and outcome success in IVF: the role of self-reports and endocrine variables. *Human reproduction*, 20(4), 991-996.

Smitz, Johan; Thompson, Jeremy y Gilchrist, Robert (2011). The promise of in vitro maturation in assisted reproduction and fertility preservation. *Seminars in reproductive medicine*, 29(1), 24–37.

Sociedad Española de Fertilidad (2011). *Libro blanco sociosanitario*. Sociedad Española de Fertilidad.

Sociedad Española de Fertilidad (2012). *Saber más sobre fertilidad y reproducción asistida*. Revista Oficial, 32-59.

Sociedad Española de Fertilidad (2016) Grupo de Interés de Ética y Buena Práctica de la Sociedad

Española de Fertilidad. *Manual de buena práctica clínica en Reproducción Asistida*. <https://www.sefertilidad.net/docs/noticias/manualBuena-Practica.pdf>

Sociedad Española de Fertilidad (2021). *Registro Nacional de Actividad 2019-Registro SEF. Informe estadístico de Técnicas de Reproducción Asistida 2019*. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. https://www.registrosef.com/public/docs/sef2019_IAFIVm.pdf

Somigliana, Edgardo; Vigano, Paola; Benaglia, Laura; Busnelli, Andrea; Berlanda, Nicola y Vercellini, Paolo (2017). Management of endometriosis in the infertile patient. *Paper presented at the Seminars in Reproductive Medicine*, 35(01) 31.

Soranos (1956) (trad. Temkin, Owsei) *Soranos' Gynecology*. The Johns Hopkins University Press, Baltimore, USA.

Soria, Virginia; González-Rodríguez, Alexandre; Huerta-Ramos, Elena; Usall, Judith; Cobo, Jesús; Bioque, Miquel; Barbero, Juan David; García-Rizo, Clemente; Tost, Meritxell and Monreal, José Antonio y PNECAT Group. (2018). Targeting hypothalamic-pituitary-adrenal axis hormones and sex steroids for improving cognition in major mood disorders and schizophrenia: a systematic review and narrative synthesis. *Psychoneuroendocrinology*, 93, 8-19.

Soules, Michael (2003). The story behind the american society for reproductive medicine's prevention of infertility campaign. *Fertility and Sterility*, 80(2), 295-299.

Souter, Vivienne; Penney, G; Hopton, J. y Templeton, A. (1998). Patient satisfaction with the management of infertility. *Human reproduction (Oxford, England)*, 13(7), 1831-1836

Stanhiser, Jaime y Steiner, Anne (2018). Psychosocial Aspects of Fertility and Assisted Reproductive Technology. *Obstetrics and gynecology clinics of North America*, 45(3), 563–574.

Stapinska-Syniec, Angelika; Grabowska, Klaudia; Szpotanska-Sikorska, Monika y Pietrzak, Bronislawa (2018). Depression, sexual satisfaction, and other psychological issues in women with polycystic ovary syndrome. *Gynecological Endocrinology*, 34(7), 597-600.

Stedman, Thomas (1920). *Stedman's medical dictionary*. Dalcassian publishing company.

Stenbæk, Dea; Toftager, Mette; Hjordt, Liv; Jensen, Petter Steen; Holst, Klaus; Bryndorf, Thue; Holland, Tiffany; Bogstad, Jeanette; Pinborg, Anja; Hornnes Petter y Frokjaer, Vibe G. (2015). Mental distress and personality in women undergoing GnRH agonist versus GnRH antagonist protocols for assisted reproductive technology. *Human Reproduction*, 30(1), 103-110.

Stilley, Julie; Birt, Julie y Sharpe-Timms, Kathy (2012). Cellular and molecular basis for endometriosis-associated infertility. *Cell & Tissue Research*, 349(3), 849-862.

Strickler, Jennifer (1992). The new reproductive technology: Problem or solution? *Sociology of Health and Illness*, 14(1), 111-132.

Strömberg, Bo; Dahlquist, Gisela; Ericson, Afokm; Finnström, Orvar; Köster, Max y Stjernqvist, Karin (2002). Neurological sequelae in children born after in-vitro fertilisation: a population-based study. *The Lancet*, 359(9305), 461-465.

Strowitzki, Thomas; Bruckner, Thomas y Roesner, Sabine (2021). Maternal and neonatal outcome and children's development after medically assisted reproduction with in-vitro matured oocytes—A systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction Update*, 27(3), 460-473

Stuart, Elizabeth (2010). Matching methods for causal inference: A review and a look forward. *Statistical science: a review journal of the Institute of Mathematical Statistics*, 25(1), 1.

Su, Tsann-Juy y Chen, Yueh-Chih; (2006). Transforming hope: the lived experience of infertile women who terminated treatment after in vitro fertilization failure. *Journal of nursing Research*, 14(1), 46.

Sydsjö, Gunila; Skoog, Svanberg; Lampic, Claudia y Jablonowska, Barbara (2011). Relationships in IVF couples 20 years after treatment. *Human Reproduction*, 26(7), 1836-1842.



Tamashiro, Kellie; Wakayama, Teruhiko; Akutsu, Hidenori; Yamazaki, Yukiko; Lachey, Jennifer; Wortman, Matthew; Seeley, Randy; D'Alessio, David; Woods, Stephen; Yanagimachi, Ryuzo y Sakai, Randall (2002). Cloned mice have an obese phenotype not transmitted to their offspring. *Nature medicine*, 8(3), 262-267.

Tan, Seang Lin; Child, Timothy J. y Gulekli, Bulent (2002). In vitro maturation and fertilization of oocytes from unstimulated ovaries: predicting the number of immature oocytes retrieved by early follicular phase ultrasonography. *American journal of obstetrics and gynecology*, 186(4), 684-689.

Tao, Peng; Coates, Rosemary y Maycock, Bruce (2011). The impact of infertility on sexuality: A literature review. *The Australasian medical journal*, 4(11), 620.

Tapanainen, Juha; Hovatta, Outi; Juntunen, Kaisa; Martikainen, Hannu; Ratsula, Kari; Tulppala, Maija y Tuomivaara, Leena (1993). Endocrinology: Subcutaneous goserelin versus intranasal buserelin for pituitary down-regulation in patients undergoing IVF: a randomized comparative study. *Human Reproduction*, 8(12), 2052-2055.

Tay, Clement (2002). Use of gonadotrophin-releasing hormone agonists to trigger ovulation. *Human Fertility*, 5(1), G35-G39

Taymor, Melvin (2012). *Infertility: a clinician's guide to diagnosis and treatment*. Springer Science & Business Media.

Teede, Helena; Misso, Marie; Costello, Michael; Dokras, Anuja; Laven, Joop; Moran, Lisa; Piltonen, Terhi y Norman, Robert (2018). Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Human reproduction*, 33(9), 1602-1618.

Terada, Yukihiro; Luetjens, Craig Marc; Sutovsky, Peter y Schatten, Gerald (2000). Atypical decondensation of the sperm nucleus, delayed replication of the male genome, and sex chromosome positioning following intracytoplasmic human sperm injection (ICSI) into golden hamster eggs: does ICSI itself introduce chromosomal anomalies?. *Fertility and sterility*, 74(3), 454-460.

Terzioglu, Fusun; Turk, Rukiye; Yucel, Cigdem; Dilbaz, Serdar; Cinar, Ozgur Karahalil, Benu (2016). The effect of anxiety and depression scores of couples who underwent assisted reproductive techniques on the pregnancy outcomes. *African health sciences*, 16(2), 441-450.

Théry, Irene (2009). El anonimato en las donaciones de engendramiento: filiación e identidad narrativa infantil en tiempos de descasamiento. *Revista de Antropología Social*, 18, 21-42.

Thoemmes, Felix y Kim, Eun Sook (2011). A systematic review of propensity score methods in the social sciences. *Multivariate behavioral research*, 46(1), 90-118.

Throsby, Karen y Gill, Rosalind (2004). "It's Different for Men". *Masculinity and IVF. Men and Masculinities*, 6(4), 330-348.

Tian, Li; Shen, Hunag; Lu, Qun; Norman, Robert y Wang, Jim (2007). Insulin resistance increases the risk of spontaneous abortion after assisted reproduction technology treatment. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 92(4), 1430-1433.

Toftager, Mette; Bogstad, Jeanette; Bryndorf, Thue; Løssl, Kristine; Roskær, J.; Holland, T. y Pinborg, Anja (2016). Risk of severe ovarian hyperstimulation syndrome in GnRH antagonist versus GnRH agonist protocol: RCT including 1050 first IVF/ICSI cycles. *Human Reproduction*, 31(6), 1253-1264.

Toftager, Mette; Sylvest, Randi; Schmidt, Lone; Bogstad, Jeanette; Løssl, Kristine; Prætorius, Lisbeth; Zedeler, Anne; Bryndorf, Thue y Pinborg, Anja (2018). Quality of life and psychosocial and physical well-being among 1,023 women during their first assisted reproductive technology treatment: secondary outcome to a randomized controlled trial comparing gonadotropin-releasing hormone (GnRH) antagonist and GnRH agonist protocols. *Fertility and sterility*, 109(1), 154-164.

Tosti, Elisabetta y Ménézo, Yves (2016). Gamete activation: basic knowledge and clinical applications. *Human Reproduction Update*, 22(4), 420-439.

Torres Jiménez, Ana Paola y Torres Rincón, Jose María (2018). Climaterio y menopausia. *Revista de la Facultad de Medicina (México)*, 61(2), 51-58.

Tsevat, Dannielle; Wiesenfeld, H. arold ; Parks, Caitlin y Peipert, Jeffrey (2017). Sexually transmitted diseases and infertility. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 216(1), 1-9.

Türk, Rukiye; Sakar, Tuğçe and Erkaya, Reyhan (2017). The effect of pregnancy on happiness. *Procedia-Social and Behavioral Sciences*, 237, 1247-1253.

U

Ubaldi, Filippo; Smitz, Johan; Bourgain, Claire; Van Steirteghem, André y Devroey, Paul (1995). Pregnancy and birth after high serum progesterone concentrations during the follicular phase in an in-vitro fertilization cycle with gonadotrophin-releasing hormone agonist suppression. *Human Reproduction*, 10(1), 211-213.

Ulrich, Miriam y Weatherall, Ann (2000). Motherhood and infertility: Viewing motherhood through the lens of infertility. *Feminism & Psychology*, 10(3), 323-336.

V

Valsangkar, Shameer; Bodhare, Trupti; Bele, Samir y Sai, Surendranath (2011). An evaluation of the effect of infertility on marital, sexual satisfaction indices and health-related quality of life in women.

Journal of Human Reproduction Science, 4(2), 80-85.

van Empel, Inge; Aarts, Johanna; Cohlen, Ben; Huppelschoten, Dana; Laven, Joop; Nelen, Willianne y Kremer, Jan (2010). Measuring patient-centredness, the neglected outcome in fertility care: a random multicentre validation study. *Human Reproduction*, 25(10), 2516-2526

Van den Broeck, Uschi; Emery, Marysa; Wischmann, Teweá, y Thorn, Petra (2010). Counselling in infertility: individual, couple and group interventions. *Patient education and counseling*, 81(3), 422-428.

van der Linden, Michelle; Buckingham, Karen; Farquhar, Cindy; Kremer, Jan y Metwally, Mostafa (2015). Luteal phase support for assisted reproduction cycles. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (7).

Van Dongen, Angelique; Kremer, Jan; Van Sluisveld, Nelleke; Verhaak, Christianne y Nelen, Willianne (2012). Feasibility of screening patients for emotional risk factors before in vitro fertilization in daily clinical practice: a process evaluation. *Human reproduction*, 27(12), 3493-3501.

Van Horn, Andrea S. y Reed, Susan A. (2001). Medical and psychological aspects of infertility and assisted reproductive technology for the primary care provider. *Military Medicine*, 166(11), 1018-1022.

Van Landuyt, Liesbet; Van de Velde, Hilde; De Vos, A.; Haentjens, P.; Blockeel, C.; Tournaye, H. y Verheyen, G. (2013). Influence of cell loss after vitrification or slow-freezing on further in vitro development and implantation of human Day 3 embryos. *Human Reproduction*, 28(11), 2943-2949

Vander Borght, Mélodie, y Wyns, Christine. (2018). Fertility and infertility: Definition and epidemiology. *Clinical Biochemistry*, 62, 2-10.

Veleva, Zdravka; Tiitinen, Aila; Vilksa, Sirpa; Hydén-Granskog, Christel; Tomás, Candido; Martikainen, Hannu and Tapanainen, Juha S (2008). High and low BMI increase the risk of miscarriage after IVF/ICSI and FET. *Human reproduction*, 23(4), 878-884

Verhaak, Christianne; Smeenk, Jeesper; Evers, Andrea; Kremer, Jan; Kraaijmaat, Floris y Braat, Didi

(2007). Women`s emotional adjustment to IVF: a systematic review of 25 years of research. *Human Reproduction Update*, 13 (1), 27-36.

Verhaak, Christianne; Lintsen, A; Evers, A. y Braat, Didi (2010). Who is at risk of emotional problems and how do you know? Screening of women going for IVF treatment. *Human reproduction*, 25(5), 1234-1240.

Vikström, Josefin; Josefsson, Ann; Bladh, Marie y Sydsjö, Gunilla (2015). Mental health in women 20-23 years after IVF treatment: A swedish cross-sectional study. *BMJ Open*, 5(10).

Visigalli, Raffaella (2011). Sterilità e infertilità di coppia: counseling e terapia psicologica. *Sterilità e infertilità di coppia*, 1-136.

Volpini, Laura; Mazza, Cristina; Mallia, Luca; Guglielmino, Nino; Rossi Berluti, Federica; Fernandes, Mariana y Violani, Cristiano (2020). Psychometric properties of the FertiQoL questionnaire in Italian infertile women in different stages of treatment. *Journal of Reproductive and Infant Psychology*, 38(3), 324-339.

Vuong, Lan; Ho, Tuong; Gilchrist, Robert y Smitz, Johan (2019). The place of in vitro maturation in assisted reproductive technology. *Fertility & Reproduction*, 1(01), 11-15.



Walls, M. L.; Hunter, T.; Ryan, J. P.; Keelan, J. A.; Nathan, E. y Hart, R. J. (2015a). In vitro maturation as an alternative to standard in vitro fertilization for patients diagnosed with polycystic ovaries: a comparative analysis of fresh, frozen and cumulative cycle outcomes. *Human Reproduction*, 30(1), 88-96.

Walls, M. L.; Ryan, J. P.; Keelan, J. A. y Hart, R. (2015b). In vitro maturation is associated with increased

early embryo arrest without impairing morphokinetic development of useable embryos progressing to blastocysts. *Human Reproduction*, 30(8), 1842-1849

Wang, Li-Ya; Le, Fang; Wang, Ning; Li, Lei; Liu, Xiao-Zhen; Zheng, Ying-Ming; Lou, Hang-Ying; Xu, Xiang-Rong; Chen, Yun-Long; Zhu, Xiao-Ming y Jin, Fan (2013). Alteration of fatty acid metabolism in the liver, adipose tissue, and testis of male mice conceived through assisted reproductive technologies: fatty acid metabolism in ART mice. *Lipids in health and disease*, 12(1), 1-16.

Ware, John y Sherbourne, Cathy (1992). The MOS 36-item short form health survey (SF-36) I. *Medicine care*, 473-483.

Ware John, John; Kosinski, Mark y Keller, Susan (1996). A 12-Item Short-Form Health Survey: construction of scales and preliminary tests of reliability and validity. *Medical care*, 34(3), 220-233.

Watkins, Adam J; Platt, Duncan; Papenbrock, Tom; Wilkins, Adrian; Eckert, Judith; Kwong, Wing Yee; Osmond, Clive; Hanson, Mark y Fleming, Tom (2007). Mouse embryo culture induces changes in postnatal phenotype including raised systolic blood pressure. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 104(13), 5449-5454.

Wdowiak, Artur; Anusiewicz, Agnieszka; Bakalczuk, Grzegorz; Raczkiwicz, Dorota; Janczyk, Paula y Makara-Studzińska, Marta (2021). Assessment of Quality of Life in Infertility Treated Women in Poland. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(8), 4275.

Whoqol Group. (1998). Development of the World Health Organization WHOQOL-BREF quality of life assessment. *Psychological Medicine*, 28, 551-558.

Wilson, Nikole (2021). Couples with infertility: the influence of quality of life, relationship satisfaction, resilience, depression, and shame. [Tesis de doctorado. University of Central Florida]. <https://stars.library.ucf.edu/etd2020/583/>

Wischmann, Tewes (2008). Implications of psychosocial support in infertility – a critical appraisal. *Journal of Psychosomatic Obstetrics and Gynecology*, 29, 83–90.

Wischmann, Tewes; Scherg, Horst; Strowitzki, Thomas y Verres, Rolf (2009). Psychosocial

characteristics of women and men attending infertility counseling. *Human Reproduction*, 24, 378–385.

Wischmann, Tewes (2010). Couples' sexual dysfunctions: Sexual disorders in infertile couples. *Journal of Sexual Medicine*, 7(5), 1868-1876.

Wischmann, Tewes; Korge, Kristina; Scherg, Horst; Strowitzki, Thomas y Verres, Rolf (2012). A 10-year follow-up study of psychosocial factors affecting couples after infertility treatment. *Human Reproduction*, 27(11), 3226-3232.

Wischmann, Tewes y Thorn, Petra (2013). (Male) infertility: What does it mean to men? New evidence from quantitative and qualitative studies. *Reproductive BioMedicine Online*, 27(3), 236–243.

Wischmann, Tewes; Schilling, Kathrin; Toth, Bettina; Rösner, Sabine; Strowitzki, Thomas; Wohlfarth, Kathrin y Kentenich, Heribert (2014). Sexuality, self-esteem and partnership quality in infertile women and men. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*, 74(08), 759-763.

Wiweko, Budi; Anggraheni, Upik; Elvira, Sylvia Detri and Lubis, Hilma Putri (2017). Distribution of stress level among infertility patients. *Middle East Fertility Society Journal*, 22(2), 145-148.

Wright, Victoria Clay; Schieve, Laura; Reynolds, Meredith y Jeng, Gary (2005). Assisted reproductive technology surveillance—United States, 2002. *Morbidity and Mortality Weekly Report: Surveillance Summaries*, 54(2), 1-24.

Wu, Alex; Elliott, Peter; Katz, Patricia y Smith, James (2013). Time costs of fertility care: The hidden hardship of building a family. *Fertility and Sterility*, 99(7), 2025-2030.

Wu, Meng-Hsing; Su, Pei-Fang; Chu, Wei-Ying; Huey, New Geok; Lin, Chih-Wei; Ou, Huang-Tz y Lin, Chung-Ying. (2020). Quality of life and pregnancy outcomes among women undergoing in vitro fertilization treatment: A longitudinal cohort study. *Journal of the Formosan Medical Association*, 119(1), 471-479.

Wyns, Christine; De Geyter, Christian; Calhaz-Jorge, C., Kupka, Markus; Motrenko, Tatiana; Smeenk, Jesper; Berg, Christina; Tandler-Schneider, Andreas; Vidacovic, Snezana y Goossens, V. (2021). ART in

Europe, 2017: results generated from European registries by ESHRE. *Human reproduction open*, 2021(3), hoab026.

X

Xu, Hongmei; Ouyang, Nengyong; Li, Ruiqi; Tuo, Ping; Mai, Meiqi y Wang, Wenjun (2017). The effects of anxiety and depression on in vitro fertilisation outcomes of infertile Chinese women. *Psychology, Health & Medicine*, 22(1), 37-43.

Y

Yong, Paul; Martin, C. y Thong, J. (2000). A comparison of psychological functioning in women at different stages of in vitro fertilization treatment using the mean affect adjective check list. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 17(10), 553–556.

Z

Zhang, Xiaodong; Gao, Yang; Liu, Weiwei; Liu, Junxia; Wu, Lihong; Xiong, Shun; Zhu, Jiahong; Han,

Wei; Wang, Jiang y Hao, Xiangwei (2021). Frozen blastocyst embryo transfer vs. frozen cleavage-stage embryo transfer in couples with recurrent implantation failure: a cohort study. *Human fertility*, 24(4), 284–289.

Zegers-Hochschild, Fernando; Adamson, Geoffrey David; de Mouzon, Jacques; Ishihara, Osamu; Mansour, Ragaa; Nygren, Karl; Sullivan, Elisabeth y van der Poel, Sher (2009). The international committee for monitoring assisted reproductive technology (ICMART) and the world health organization (WHO) revised glossary on ART terminology, 2009. *Human Reproduction*, 24(11), 2683-2687.

Zegers-Hochschild, Fernando; Adamson, Geoffrey David; Dyer, Silke; Racowsky, Catherine; de Mouzon, Jacques; Sokol, Rebecca; Rienzi, Laura; Sunde, Arne; Schmidt, Lone; Cooke, Ian D; Simpson, Joe Leight y van der Poel, Sheryl. (2017). The international glossary on infertility and fertility care, 2017. *Human reproduction*, 32(9), 1786-1801.

Zeileis, Achim; Köll, Susanne y Graham, Nathaniel (2020). Various versatile variances: An object-oriented implementation of clustered covariances in R. *Journal of Statistical Software*, 95, 1-36.

Zheng, Xiaoying; Guo, Wei; Zeng, Lin; Zheng, Danni; Yang, Shuo; Xu, Yalan; Wang, Lina; Wang, Rui; Mol, Ben Willem; Li, Rong y Qiao, Jie (2022). In vitro maturation without gonadotropins versus in vitro fertilization with hyperstimulation in women with polycystic ovary syndrome: a non-inferiority randomized controlled trial. *Human Reproduction*, 37(2), 242-253.

Zhou, Rong; Cao, Yu-Ming; Liu, Dan y Xiao, Jing-Song (2021). Pregnancy or psychological outcomes of psychotherapy interventions for infertility: a meta-analysis. *Frontiers in Psychology*, 12, 643395.

Zhu, Linling; Zhang, Yu; Liu, Yifeng; Zhang, Runjv; Wu, Yiqing; Huang, Yun; Liu, Feng; Li, Meigen; Sun, Saijun y Xing, Lanfeng (2016). Maternal and live-birth outcomes of pregnancies following assisted reproductive technology: a retrospective cohort study. *Scientific reports*, 6(1), 1-11.

Zigmond, Anthony S. y Snaith, R. Phillip (1983). The hospital anxiety and depression scale. *Acta psychiatrica scandinavica*, 67(6), 361-370.

Zivaridelavar, Maryam; Kazemi, Ashraf y Kheirabadi, Gholam Reza (2016). The effect of assisted

Bibliografía

reproduction treatment on mental health in fertile women. *Journal of Education and Health Promotion*, 5.

Zurlo, Maria Clelia; Cattaneo Della Volta, Maria Francesca y Vallone, Federica (2018). Predictors of quality of life and psychological health in infertile couples: the moderating role of duration of infertility. *Quality of Life Research*, 27(4), 945-954.

ANEXOS

ANEXOS

ANEXO 1. Autorización del director del centro médico



AFSPRAKEN EN INFORMATIE
T +32 2 477 66 89
F +32 2 477 66 49
info@brusselsivf.be
www.brusselsivf.be
Laarbeeklaan 101
1000 Brussel

DIENSTHOOFD
Prof. Dr. Herman Toumaye
Secretariaat Seflie De Maier
T +32 2 477 66 60

FERTILITEITSDIAGNOSTIEK EN IVF
Prof. Dr. Michel Camus
Prof. Dr. Willem Vergeest
Prof. Dr. Michel De Vos
Prof. Dr. Christophe Blockeel
Dr. Vererie Voorberghs
Prof. Dr. Dominiek Stoop
Dr. Reberia Corona
Dr. Anne van de Vijver
Dr. Nikolaas P. Peysens

REPRODUCTIEVE HEELKUNDE
Prof. Dr. Michel Camus
Dr. Reberia Corona

REPRODUCTIEVE ANDROLOGIE
Prof. Dr. Herman Toumaye
Dr. Vererie Voorberghs

REPRODUCTIEVE ENDOCRINOLOGIE
Prof. Dr. Michel De Vos
Prof. Dr. Christophe Blockeel

ONCOFERTILITEIT
Prof. Dr. Herman Toumaye
Prof. Dr. Michel De Vos
Prof. Dr. Dominiek Stoop

**REPRODUCTIEVE GENETICA
EN IMMUNOLOGIE**
Prof. Dr. Willem Vergeest
Dr. Sian Mackens

REPRODUCTIEVE INFECTIOLOGIE
Dr. Anne van de Vijver

INTERNATIONALE CENTRA CRG
Prof. Dr. Human Mousavi Fatemi

RAADPLEGING
Steven Verbeert

PSYCHOLOGEN
Patricia Baetens
Julie Niekkebroeck
Lize Leunens

LABORATORIA IVF
Dr. Sc. Greta Verheyen
Prof. Dr. Sc. Hilde Van de Veite

LABORATORIUM ANDROLOGIE
Iva Pletnicova
T +32 2 477 66 52

VERPLEEGSTER
Rosette Vermeulen
T +32 2 477 66 44

OPERATIEWAARTER
Evelly Pieters
T +32 2 477 66 20

ERECONSAULENTEN
Prof. Em. A. Van Steirteghem
Prof. Em. P. Dewdney

CRG MANAGER
Lieve Decaloux

FACTURATIE
Genta Vandevonne
T +32 2 477 55 42

PATIENTENMONITORING
Dina Brackman
Linda Van Wansberghe
T +32 2 477 88 88
F +32 2 477 88 99
e-mail: crgm@uzbrussel.be

UZ BRUSSEL
Laarbeeklaan 101
1000 Brussel
www.uzbrussel.be

To whom it may concern

Brussels, 23rd Feb 2017

I, the undersigned, Prof. Dr. M. De Vos, medical co-director of the Centre for Reproductive Medicine, confirm the authorization to conduct the research project entitled "Conventional ovarian stimulation vs. in vitro oocyte maturation (IVM) followed by in vitro fertilisation (IVF): differences in patients' emotional adjustment and quality of life" in the Centre for Reproductive Medicine of Universitair Ziekenhuis Brussel. This study will be carried out by the IVM team in Brussels and by Dr. Ekaitz Agirreagoitia, Dr. Naiara Agirreagoitia and Verónica San Martín, PhD student, from UPV/EHU.



Prof. Dr. Michel De Vos

Universitair Ziekenhuis Brussel
Dr. Michel De Vos
1-46824-34-340

ANEXO 2. Registro en clinicaltrials.gov

ClinicalTrials.gov PRS

Protocol Registration and Results System

ID: EMAQOL_2017 IVM Versus IVF: Differences in Patients' Emotional Adjustment and Quality of Life [NCT ID not yet assigned]

Protocol Registration Preview

IVM Versus IVF: Differences in Patients' Emotional Adjustment and Quality of Life (EMAQOLIVMIVF)

This study is not yet open for participant recruitment.

Verified February 2017 by Michel De Vos, Universitair Ziekenhuis Brussel

Sponsor:

Universitair Ziekenhuis Brussel

Collaborators:

University of the Basque Country

Information provided by (Responsible Party):

Michel De Vos, Universitair Ziekenhuis Brussel

ClinicalTrials.gov Identifier:
[Not yet assigned]

First received: February 23, 2017

Last updated: February 23, 2017

Last verified: February 2017

Purpose

Patients who undergo in vitro fertilization with or without intracytoplasmic sperm injection (IVF / ICSI) often experience an impact on their quality of life and emotional maladjustment to treatment and outcome (Domar et al, Hum. Reprod 2012). Multiple contributors to this negative impact have been identified, including interference with professional activities, expenses related to fertility treatment and hormonal side effects. In-vitro maturation (IVM) of human oocytes obtained from minimally stimulated or unstimulated ovaries offers a more "patient friendly" treatment option than the conventional ovarian stimulation protocols for Assisted Reproductive Technology (ART) treatment. Historically, IVM has been offered to women with increased ovarian response (so-called "high responders"), typically women with polycystic ovaries (PCO/PCOS), who are at increased risk for ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) if conventional ART protocols are used. IVM treatment programs are characterised by a minimal administration of fertility hormones, are less disruptive to patients' daily life through a reduced need for hormonal and ultrasound monitoring, avoid a range of minor and major complications because of the reduced hormonal burden of this procedure, and aim to reduce the total cost for of infertility treatment.

To facilitate the application of IVM as a treatment that can potentially improve the overall patient experience, a study comparing the psychological impact of a conventional ovarian stimulation protocol versus an IVM protocol will be conducted; furthermore, a study investigating the differences in quality of life between the two subgroups will also be performed.

Socio-demographic data, medical characteristics and the following questionnaires will be collected: Specific questions for patients with fertility problems (FertiQoI); Hospital Anxiety and Depression Scale (HAD) and an instrument to measure side effects

designed by the research group. The study group (IVF patients and IVM patients) will be evaluated at three predefined time points: at intake, after oocyte collection and when the outcome after the first embryo transfer is known.

Descriptive analysis, intergroup comparisons and explanatory/predictive model of the dependent variables (quality of life, emotional adjustment) will be performed.

Condition	Intervention
Effect of the Type of ART on the Physical and Psychological Experience of Patients Quality of Life, Emotional Adjustment and Side Effects of ART in Infertile Women With PCOS	Questionnaires

Study Type: Observational [Patient Registry]

Study Design: Observational Study Model: Case-Control

Time Perspective: Prospective

Target Duration: 3 Months

Official Title: Conventional Ovarian Stimulation vs. in Vitro Oocyte Maturation (IVM) Followed by in Vitro Fertilisation (IVF): Differences in Patients' Emotional Adjustment and Quality of Life

Further study details as provided by Michel De Vos, Universitair Ziekenhuis Brussel:

Biospecimen Retention: None Retained

Primary Outcome Measure:

- FertiQoL score [Time Frame: 3 months]

Assessment of the influences of fertility problems in diverse life areas, for example, on general health, self-perceptions, emotions, partnership, family and social relationships, work life and future life plans.

Secondary Outcome Measures:

- Hospital Anxiety and Depression Scale [Time Frame: 3 months]

Tool to determine the levels of anxiety and depression that a patient is experiencing

Estimated Enrollment: 200

Estimated Study Start Date: April 1, 2017

Estimated Study Completion Date: March 31, 2019

Estimated Primary Completion Date: March 31, 2019

Groups/Cohorts	Interventions
Patients with PCOS undergoing conventional ovarian stimulation	Questionnaires FertiQoL and HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) questionnaires
Patients with PCOS undergoing IVM	Questionnaires FertiQoL and HADS (Hospital Anxiety

	and Depression Scale) questionnaires
--	--------------------------------------

▶ Eligibility

Female infertility patients between 18 and 36 years.

Sampling Method: Non-Probability Sample

Ages Eligible for Study: 18 Years to 36 Years

Sexes Eligible for Study: Female

Inclusion Criteria:

- Heterosexual or homosexual women enrolled to undergo ART treatment
- Patients with polycystic ovarian morphology (12 or more small follicles observed during a baseline pelvic ultrasound scan) or polycystic ovary syndrome (PCOS) (Rotterdam criteria, 2003)

Exclusion Criteria:

- Medical contra-indication for pregnancy
- High (>grade 2) grade endometriosis
- Patients who have previously undergone ART treatment
- Patients who require ART with PGD
- In vitro fertilisation with sperm retrieved through testicular biopsy
- Singles without a partner
- Couples who because of the language barrier (poor knowledge of Dutch, French or English) cannot reliably fill out the questionnaire.

▶ Contacts and Locations**Contacts**

Elsie Nulens +3224776648 elsie.nulens@uzbrussel.be

Investigators

Principal Investigator: Michel De Vos UZ Brussel - VUB

▶ More Information

Plan to Share IPD?: No

ClinicalTrials.gov Identifier:

Responsible Party: Michel De Vos, Kliniekhoofd en Klinisch Professor,
Universitair Ziekenhuis Brussel

Other Study ID Numbers: EMAQOL_2017

Human Subjects Protection Review Board Status: Not yet submitted

ANEXO 3. Autorización del comité de ética



COMMISSIE MEDISCHE ETHIEK (O.G. 016)
Reflectiegroep Biomedische Ethiek
Laarbeeklaan 101
1090 BRUSSEL

PROF. DR. M. DE VOS
CRG
UZ BRUSSEL

Tel + 32 2 477 55 84
Fax + 32 2 477 55 94
commissie.ethiek@uzbrussel.be

Brussel, 07-08-2017
Ons Kenmerk: 2017/134

ADVIES VAN DE COMMISSIE MEDISCHE ETHIEK

Betreft:

Conventional ovarian stimulation vs in vitro oocyte maturation (IVM) followed by in vitro fertilization (IVF) : differences in patients' emotional adjustment and quality of life
Protocol EMAQOL_2017
B.U.N. 143201732142

De Commissie Medische Ethiek nam kennis van, en verleent een gunstig advies aan volgende documenten betreffende bovenvermelde studie:

- Studieprotocol dd 03-Aug-2017 in het Engels
- E-mailcorrespondentie met de co-onderzoekers

Ter uwer informatie :

Tijdens haar vergadering van 26/03/'98 besliste onze Ethische Commissie het volgende : "De voorzitter (en in zijn afwezigheid de ondervoorzitter) mag, zonder de Commissie te raadplegen, beslissingen nemen i.v.m. aanvullende gegevens of ongewenste effecten die voor sommige dossiers later dan de oorspronkelijke aanvraag zouden ingestuurd worden . Mocht een punt van majeur belang blijken te zijn dan moet hij dit op de dagorde van de eerstvolgende commissievergadering plaatsen."

Dit betekent dat de documenten enkel aan de voorzitter werden voorgelegd.

Hoogachtend,

A. Van Steirteghem, voorzitter

Cc: FAGG, Departement R&D, Eurostation blok 2, Victor Hortaplein 40 / 40, 1060 BRUSSEL

ANEXO 4. Nº de registro de declaración de fichero y documento de seguridad



**CUESTIONARIO PARA LA DECLARACIÓN DE
FICHEROS DE DATOS DE CARÁCTER PERSONAL**

1

10. DATOS DEL REGISTRO DEL FICHERO
Los datos del registro del fichero sólo pueden ser cumplimentados por el Responsable de seguridad LOPD.

DISPOSICIONES GENERALES DE CREACIÓN, MODIFICACIÓN O SUPRESIÓN DEL FICHERO

TIPO	BOLETÍN	Nº	FECHA	DISPOSICIÓN	AGENCIA	Nº REGISTRO	FECHA
CREACIÓN	BOPV	69	11/04/2007	RESOLUCIÓN DE 28 DE FEBRERO DE 2007, DEL SECRETARIO GENERAL DE LA UPV/EHU	AVPD	200010015-INAD100	04/01/2017

ANEXO 5. Consentimiento informado

INGLÉS

Title of the study: Conventional ovarian stimulation vs. in vitro oocyte maturation (IVM) followed by in vitro fertilisation (IVF): differences in patients' emotional adjustment and quality of life

Title for lay audience: How do in vitro fertilisation (IVF) and in vitro maturation (IVM) compare when looking at their influence on emotional wellbeing and quality of life?3

Study Acronym : EMAQOL

Sponsor of the study: 1/ UZ Brussel/VUB, Laarbeeklaan 101, 1090 Brussel; 2/ Department of Physiology, Faculty of Medicine and Dentistry, University of the Basque Country, P.O. Box 699, E-48080 Bilbao, Bizkaia, Spain

Institution: *Centrum voor Reproductieve Geneeskunde, Laarbeeklaan 101, 1090 Brussel*

Medical Ethics Committee: *UZ Brussel, Grote Prefab, Niv. 1, commissie.ethiek@uzbrussel.be*

Local investigators: *Prof. M. De Vos, MD, PhD*

Clinical Professor of Reproductive Medicine

Vrije Universiteit Brussel (VUB)

Universitair Ziekenhuis Brussel (UZ Brussel)

Center for Reproductive Medicine

Laarbeeklaan 101, 1090 Brussels, Belgium

Phone: +32-2-4776648

Information vital to your decision to take part (4 pages)

Introduction

You are being invited to take part in an observational clinical-psychological study. This means that the treatment you have been offered was prescribed in the usual manner, in accordance with the conditions of good medical practice and independently of your possible participation in this study.

We are simply asking you whether we can collect data from your medical records to be able to combine them with those of other patients receiving the same treatment and to process them statistically for research purposes.

Apart from a few questionnaires we will ask you to complete, no additional diagnostic or monitoring procedure will be proposed.

Before you agree to take part in this study, we invite you to take note of its implications in terms of organisation, possible risks and benefits, to allow you to make a decision with full awareness of the implications. This is known as giving "informed consent".

Please read these few pages of information carefully and ask any questions you want to the investigator or his/her representative.

There are 3 parts to this document: the information essential to your decision, your written consent and supplementary information (appendices) detailing certain aspects of the basic information.

If you take part in this study, you should be aware that:

- The treatment offered to you by the investigator in accordance with current recommendations will not be altered if you take part in the study.
- This clinical-psychological study is being conducted after having been reviewed by one or more ethics committees.
- Your participation is voluntary and must remain free from any coercion. It requires the signature of a document expressing your consent. Even after having signed this document, you can stop taking part by informing the investigator.
- The data collected on this occasion are confidential and your anonymity is guaranteed during publication of the results.
- Insurance has been taken out in case you should suffer any damage in connection with your participation in this clinical study.
- You may contact the investigator or a member of his/her team at any time should you need any additional information.

Objectives and course of the study

This clinical-psychological study has been organised to investigate the psychological impact of a conventional ovarian stimulation protocol versus an IVM protocol, as well as the differences in quality of life between the two subgroups. Specific questions will be asked to measure side effects of the fertility treatments. The questionnaires will be presented to you at three predefined time points: at intake in the fertility clinic (first visit), after oocyte collection and when the outcome after the first embryo transfer is known.

The questionnaires will be analysed in collaboration with researchers at the University of Basque Country in Bilbao (Spain).

We are inviting you to take part in this clinical study because your doctor has offered you to select one of two treatment options for your fertility problem: 1/ either conventional stimulation of the ovaries, followed by egg collection and IVF or ICSI; or 2/ a minimal course of hormones, followed by egg collection, in vitro maturation of oocytes and ICSI.

This clinical study is to include 200 patients in Belgium.

To be able to take part in this study you must:

- be less than 37 years old;
- have polycystic ovaries (i.e. ovaries with a high number of follicles, as established on ultrasound scan of the ovaries or based on serum hormone levels).

To be able to take part in this study you must NOT:

- have grade III or grade IV endometriosis;
- have had IVF or ICSI or IVM before;
- undergo IVF/ICSI treatment in the setting of preimplantation genetic diagnosis;
- have fertility treatment as single;
- have fertility treatment that includes a biopsy from the testicle for surgical sperm retrieval.

Your participation in the study will last approximately two months, during which your doctor will ask you questions to gather all the data and information required for the study, such as your demographic data (age, weight, height, gender) as well as data concerning your medical history, your medication use, your diet, your addictions (smoking habits, alcohol consumption) ... etc. (to be developed depending on the studies).

Your doctor will also ask you to complete several questionnaires to assess side effects of the treatment and to assess your quality of life and your level of anxiety.

Completing these questionnaires will take you 30 minutes, at three predefined time points: at intake in the fertility clinic (first visit), after oocyte collection and when the outcome after the first embryo transfer is known.

Description of risks and benefits

As indicated above, neither the treatment that has been proposed nor the diagnostic and monitoring procedures for your clinical situation go beyond good medical practice. No risk, in terms of health, can be linked to your participation in this study.

Similarly, you should not expect any personal benefits as a result of taking part in the study. Know only that your participation will allow us to better understand the impact of fertility treatment on emotional wellbeing and quality of life, and thus to offer better treatments in the future.

Withdrawal of consent

Your participation is voluntary and you are entitled to withdraw your consent to take part in the study for any reason, without having to justify your decision.

If you withdraw your consent to take part in the study, to guarantee the validity of the research, the data encoded up to the point at which you withdraw will be retained. No new data may be sent to the sponsor.

If you take part in this study, we ask you:

- To cooperate fully in the smooth running of this study.
- Not to conceal anything such as information relating to your state of health, the medication you are taking or the symptoms you are experiencing.
- To inform your doctor if you are asked to take part in another study to discuss with him/her the possibility of taking part in this study and to see whether you should then stop taking part in the present study.

Contact

If you need further information, but also if you have problems or concerns, you can contact a member of the IVM research team on the following telephone number: 02 477 6648.

If you have any questions relating to your rights as a participant in a clinical study, you can contact the patient rights ombudsman¹ of your institution on this telephone number: 02 477 70 70. If necessary, he/she can put you in contact with the ethics committee.

Title of the study: Conventional ovarian stimulation vs. in vitro oocyte maturation (IVM) followed by in vitro fertilisation (IVF): differences in patients' emotional adjustment and quality of life

Title for lay audience: How do in vitro fertilisation (IVF) and in vitro maturation (IVM) compare when looking at their influence on emotional wellbeing and quality of life?

Participant

I declare that I have been informed of the nature of the study, its purpose, its duration, the possible side effects and what is expected of me. I have taken note of the information document and the appendices to this document.

I have had sufficient time to think about it and discuss it with a person of my choice (GP, relative).

I have had the opportunity to ask any questions that came to mind and have obtained a favourable response to my questions.

I understand that data about me will be collected throughout my participation in this study and that the investigator and the sponsor of the study will guarantee the confidentiality of these data.

I agree to my personal data being processed as described in the section dealing with confidentiality guarantees (page x/y). I also consent to these data being transferred to and processed in countries other than Belgium.

I have received a copy of the information to the participant and the informed consent form.

Surname, first name, date and signature of the volunteer.

Investigator

I, the undersigned, Prof. Dr. Michel De Vos, investigator, confirm that I have verbally provided the necessary information about the study and have given the participant a copy of the information document.

I confirm that no pressure was applied to persuade the patient to agree to take part in the study and that I am willing to answer any additional questions if required.

I confirm that I operate in accordance with the ethical principles set out in the latest version of the "Helsinki Declaration", the "Good Clinical Practices" and the Belgian Law of 7 May 2004 related to experiments on humans.

Surname, first name, date and signature
signature
of the investigator's representative

Surname, first name, date and
signature
of the investigator

Title of the study: Conventional ovarian stimulation vs. in vitro oocyte maturation (IVM) followed by in vitro fertilisation (IVF): differences in patients' emotional adjustment and quality of life

Title for lay audience: How do in vitro fertilisation (IVF) and in vitro maturation (IVM) compare when looking at their influence on emotional wellbeing and quality of life?

➤ **III Supplementary information**

1: Supplementary information on the protection and rights of the participant in a clinical study

➤ ***Ethics Committee***

This study has been reviewed by an independent Ethics Committee, namely the Ethics Committee of UZ Brussel, which has issued a favourable opinion. It is the task of the Ethics Committees to protect people who take part in a clinical trial. They make sure that your rights as a patient and as a participant in a clinical study are respected, that based on current knowledge, the study is scientifically relevant and ethical.

You should not under any circumstances take the favourable opinion of the Ethics Committee as an incentive to take part in this study.

➤ ***Voluntary participation***

Before signing, do not hesitate to ask any questions you feel are appropriate. Take the time to discuss matters with a trusted person if you so wish.

Your participation in the study is voluntary and must remain free of any coercion: this means that you have the right not to take part in the study or to withdraw without giving a reason, even if you previously agreed to take part. Your decision will not affect your relationship with the investigator or the quality of your future therapeutic care.

If you agree to take part in this study, you will sign the informed consent form. The investigator will also sign this form to confirm that he/she has provided you with the necessary information about the study. You will receive a copy of the form.

Costs associated with your participation

The sponsor has arranged to compensate the hospital for the time devoted to the study by the investigator and his/her team. You will not receive any compensation for your participation in this study. Furthermore, the study will not involve any additional costs for you.

Guarantee of confidentiality

Your participation in the study means that you agree to the investigator collecting data about you and to the study sponsor using these data for research purposes and in connection with scientific and medical publications.

You are entitled to ask the investigator what data are being collected about you and what is their use in connection with the study. This data concerns your current clinical situation but also some of your background, the results of examinations carried out within the context of care of your health in accordance with current standards. You have the right to inspect these data and correct them if they are incorrect¹.

The investigator has a duty of confidentiality vis-à-vis the data collected.

This means that he/she undertakes not only never to reveal your name in the context of a publication or conference but also that he/she will encode your data before sending them to the manager of the database of collected data (**Dr. Ekaitz Agirregoitia Marcos, Department of Physiology, Faculty of Medicine and Dentistry, University of the Basque Country, P.O. Box 699, E-48080 Bilbao, Bizkaia, Spain**).

The investigator and his/her team will therefore be the only ones to be able to establish a link between the data transmitted throughout the study and your medical records².

The personal data transmitted will not contain any combination of elements that might despite everything allow you to be identified³.

For the study data manager designated by the sponsor, the data transmitted will not allow you to be identified. The latter is responsible for collecting the data gathered by all investigators taking part in the study, processing them and protecting them in accordance with the requirements of the Belgian law on the protection of privacy.

To verify the quality of the study, it is possible that your medical records will be examined by third parties (ethics committee, representatives of the study sponsor, external auditors). In any event, this may only take place under the responsibility of the investigator or of one of his/her colleagues and by persons subject to the obligation of professional secrecy.

These (encoded) data will be able to be sent to Belgian or other regulatory authorities, to the relevant ethics committees, to other doctors and/or to organisations working in collaboration with the sponsor.

They will also be able to be sent to other sites of the sponsor in Belgium and in other countries where the standards in terms of the protection of personal data may be different or less stringent⁴.

Your consent to take part in this study therefore also implies your consent to the use of your encoded medical data for the purposes described in this information form and to their transmission to the aforementioned people and authorities.

The sponsor undertakes only to use the data collected within the context of the study in which you are taking part.

If you withdraw your consent to take part in the study, to guarantee the validity of the research, the data encoded up to the point at which you withdraw will be retained. No new data may be sent to the sponsor.

➤ **Insurance**

In an observational study, the only possible risk would be a flaw in the measures taken to protect the confidentiality of the private information about you. Even without fault, the sponsor accepts responsibility for damage caused to the participant (or his/her dependants) and linked directly or indirectly to participation in this study. In this context, the sponsor has taken out an insurance contract (name of the insurance company, policy number, contact details)⁵

¹ These rights are guaranteed by the Law of 8 December 1992 on the protection of privacy in relation to the processing of personal data and by the Law of 22 August 2002 on patient rights.

² For clinical studies, the law requires this link with your records to be retained for 20 years.

³ The database containing the results of the study will therefore not contain any combination of elements such as your initials, your gender and your full date of birth (dd/mm/yyyy).

⁴ The sponsor then undertakes to respect the constraints of the European Directive and the Belgian legislation on the protection of privacy.

⁵ In accordance with Article 29 of the Belgian Law related to experiments on humans (7 May 2004)

FRANÇÉS

Titre de l'étude : Stimulation ovarienne suivie de fécondation in vitro (FIV/ICSI) ou maturation in vitro (MIV): comparaison entre les deux méthodes et leur effet sur le plan émotionnel des patientes et sur la qualité de vie

Acronyme de l'étude: EMAQOL

Promoteur de l'étude : 1/ UZ Brussel/VUB, Centrum voor Reproductieve Geneeskunde, Laarbeeklaan 101, 1090 Brussel; 2/ Department of Physiology, Faculty of Medicine and Dentistry, University of the Basque Country, P.O. Box 699, E-48080 Bilbao, Bizkaia, Spain

Comité d'Ethique Médicale : *UZ Brussel, Grote Prefab, Niv. 1, commissie.ethiek@uzbrussel.be*

Médecins investigateurs locaux : *Prof. M. De Vos, MD, PhD*

Clinical Professor of Reproductive Medicine

Vrije Universiteit Brussel (VUB)

Universitair Ziekenhuis Brussel (UZ Brussel)

Center for Reproductive Medicine

Laarbeeklaan 101, 1090 Brussels, Belgium

Phone: +32-2-4776648

I Information essentielle à votre décision de participer (4 pages)

Introduction

Vous êtes invitée à participer à une étude clinico-psychologique observationnelle. Cela signifie que le traitement que l'on vous a proposé a été prescrit de manière habituelle, conformément aux conditions de bonne pratique médicale et indépendamment de votre éventuelle participation à cette étude.

Nous vous demandons simplement de pouvoir collecter des données dans votre dossier médical de façon à pouvoir les cumuler avec celles d'autres patientes qui bénéficient du même traitement et les traiter statistiquement à des fins de recherche.

Hormis quelques questionnaires que nous vous demanderons de remplir, aucune procédure supplémentaire de diagnostic ou de surveillance ne vous sera proposée.

Avant que vous n'acceptiez de participer à cette étude, nous vous invitons à prendre connaissance de ses implications en termes d'organisation, avantages et risques éventuels, afin que vous puissiez prendre une décision en toute connaissance de cause. Ceci s'appelle donner un « consentement éclairé ».

Veillez lire attentivement ces quelques pages d'information et poser toutes les questions que vous souhaitez à l'investigateur ou à la personne qui le représente.

Ce document comprend 3 parties : l'information essentielle à votre prise de décision, votre consentement écrit et des informations complémentaires (annexes) qui détaillent certaines parties de l'information de base.

Si vous participez à cette étude, vous devez savoir que :

- Le traitement que vous a proposé le médecin investigateur en conformité avec les recommandations actuelles ne sera pas modifié du fait de votre participation à l'étude.
- Cette étude clinique est mise en œuvre après évaluation par un comité(s) d'éthique.
- Votre participation est volontaire et doit rester libre de toute contrainte. Elle nécessite la signature d'un document exprimant votre consentement. Même après l'avoir signé, vous pouvez arrêter de participer en informant l'investigateur.
- Les données recueillies à cette occasion sont confidentielles et votre anonymat est garanti lors de la publication des résultats.
- Une assurance a été souscrite au cas où vous subiriez un dommage lié à votre participation à cette recherche.
- Vous pouvez toujours contacter l'investigateur ou un membre de son équipe si vous avez besoin d'informations complémentaires.

Objectifs et déroulement de l'étude

Cette étude clinique-psychologique est organisée afin d'analyser l'effet du traitement que vous allez parcourir sur votre santé mentale et votre qualité de vie. Nous allons également analyser les effets secondaires que vous pourriez éventuellement éprouver. L'étude consiste en quelques séries de questions que nous vous poserons à trois reprises/ Un premier questionnaire vous sera présenté le moment du premier rendez-vous à la consultation, un deuxième après la ponction de vos ovaires et un troisième questionnaire lorsque vous aurez reçu le résultat après votre premier transfert d'embryon.

Les questionnaires seront analysés en collaboration avec nos collègues-investigateurs de l'Université du Pays Basque en Espagne.

Nous vous proposons de participer à cette étude clinique parce que votre médecin vous a proposé un traitement de fécondation in vitro dans le cadre de votre situation clinique. Vous allez parcourir un des deux trajets de traitement suivants: 1/ stimulation des ovaires conventionnelle avec des hormones, suivi de fécondation in vitro; 2/ une stimulation limitée, suivi de maturation in vitro et fécondation in vitro (ICSI).

Cette étude clinique devrait inclure 200 patientes en Belgique.

Pour pouvoir participer à l'étude vous devez:

- avoir moins de 37 ans
- avoir des ovaires micropolykystiques (des ovaires doués de plusieurs follicules, comme démontré par une échographie des ovaires ou par une analyse des vos hormones).

Pour pouvoir participer à l'étude vous n'avez PAS:

- Un problème d'endométriose;
- Eu un traitement de fécondation in vitro (IVF/ICSI/IVM) au préalable;
- Le traitement de fécondation in vitro n'est pas lié à un dépistage génétique dans les embryons;
- Vous n'êtes pas célibataire;
- Le traitement de fécondation in vitro n'est pas lié à une biopsie testiculaire dans votre compagnon.

Votre participation à l'étude durera environ deux mois. Pendant cette période votre médecin vous interrogera pour rassembler l'ensemble des données et informations nécessaires à l'étude comme vos données démographiques (âge, poids, taille, sexe) ainsi que des données concernant vos antécédents médicaux, votre consommation de médicaments, votre alimentation, vos assuétudes (comportement tabagique, consommation d'alcool) ... etc.

Votre médecin vous demandera également de remplir différents questionnaires qui évaluent les éventuels effets secondaires du traitement ainsi que l'effet du traitement sur votre santé mentale, votre qualité de vie et votre niveau d'anxiété.

Remplir ces questionnaires vous prendra environs 30 minutes lors de trois consultations, notamment un premier questionnaire vous sera présenté le moment du premier rendez-vous à la consultation, un deuxième après la ponction de vos ovaires et un troisième questionnaire lorsque vous aurez reçu le résultat après votre premier transfert d'embryon.

Description des risques et bénéfices

Comme mentionné plus haut, ni le traitement qui vous a été proposé, ni les procédures de diagnostic et de surveillance de votre situation clinique ne sortent de la bonne pratique médicale. Aucun risque, en termes de santé, ne peut être lié à votre participation à cette étude.

De même, vous ne devez pas vous attendre à des bénéfices personnels du fait de votre participation à l'étude. Sachez seulement que votre participation nous permettra de mieux comprendre les effets d'un traitement de fertilité et donc de proposer de meilleurs traitements à l'avenir.

Retrait de consentement

Votre participation est volontaire et vous avez le droit de retirer votre consentement à participer à l'étude pour quelque raison que ce soit, sans devoir vous justifier.

Si vous retirez votre consentement à l'étude, afin de garantir la validité de la recherche, les données codées jusqu'au moment de votre interruption seront conservées. Aucune nouvelle donnée ne pourra être transmise au promoteur.

Si vous participez à cette recherche, nous vous demandons :

- De collaborer pleinement au bon déroulement de cette recherche.
- De ne rien masquer comme information au sujet de votre état de santé, de médicaments que vous prenez ou de symptômes que vous ressentez.
- D'informer votre médecin si on vous propose de participer à une autre étude afin de discuter avec lui de l'opportunité de participer à cette étude et de voir si alors, votre participation à la présente étude doit se terminer.

Contact

Si vous avez besoin d'informations complémentaires, mais aussi en cas de problème ou d'inquiétude, vous pouvez contacter un membre de l'équipe de recherche de maturation in vitro au numéro de téléphone suivant: 02 477 6648.

Si vous avez des questions relatives à vos droits de participant à une étude clinique, vous pouvez contacter le médiateur des droits du patient de votre institution via le

numéro de téléphone: 02 477 70 70. Si nécessaire, ce dernier peut vous mettre en contact avec le comité d'éthique.

Titre de l'étude : Stimulation ovarienne suivie de fécondation in vitro (FIV/ICSI) ou maturation in vitro (MIV): comparaison entre les deux méthodes et leur effet sur le plan émotionnel des patientes et sur la qualité de vie

II Consentement éclairé

Participant

Je déclare que j'ai été informé sur la nature de l'étude, son but, sa durée, les effets secondaires éventuels et ce que l'on attend de moi. J'ai pris connaissance du document d'information et des annexes à ce document.

J'ai eu suffisamment de temps pour y réfléchir et en parler avec une personne de mon choix (médecin généraliste, parent).

J'ai eu l'occasion de poser toutes les questions qui me sont venues à l'esprit et j'ai obtenu une réponse favorable à mes questions.

J'ai compris que des données me concernant seront récoltées pendant toute ma participation à cette étude et que le médecin investigateur et le promoteur de l'étude se portent garant de la confidentialité de ces données.

Je consens au traitement de mes données personnelles selon les modalités décrites dans la rubrique traitant de garanties de confidentialité. Je donne également mon accord au transfert et au traitement de ces données en Espagne.

J'ai reçu une copie de l'information au participant et du consentement éclairé.

Nom, prénom, date et signature du volontaire.

Naam, voornaam, datum en handtekening van de deelnemer

Médecin Investigateur

Je soussigné, Prof. Dr. Michel De Vos, médecin investigateur, confirme avoir fourni oralement les informations nécessaires sur l'étude et avoir fourni un exemplaire du document d'information au participant.

Je confirme qu'aucune pression n'a été exercée pour que la patiente accepte de participer à l'étude et que je suis prêt à répondre à toutes les questions supplémentaires, le cas échéant.

Je confirme travailler en accord avec les principes éthiques énoncés dans la « Déclaration d'Helsinki », dans les « Bonnes pratiques Cliniques » et dans la loi belge du 7 mai 2004, relative aux expérimentations sur la personne humaine.

Nom, prénom, Date et signature
signature
du représentant de l'investigateur

Nom, Prénom, Date et
du médecin investigateur

Titre de l'étude : Stimulation ovarienne suivie de fécondation in vitro (FIV/ICSI) ou maturation in vitro (MIV): comparaison entre les deux méthodes et leur effet sur le plan émotionnel des patientes et sur la qualité de vie

III Informations complémentaires

1 : Complément d'informations sur la protection et les droits du participant à une étude clinique

Comité d'Ethique

Cette étude a été évaluée par un Comité d'Ethique indépendant, à savoir le Comité d'Ethique d'UZ Brussel, qui a émis un avis favorable. Les Comités d'Ethique ont pour tâche de protéger les personnes qui participent à un essai clinique. Ils s'assurent que vos droits en tant que patient et en tant que participant à une étude clinique sont respectés, qu'au vu des connaissances actuelles, l'étude est scientifiquement pertinente et éthique. En aucun cas vous ne devez prendre l'avis favorable du Comité d'Ethique comme une incitation à participer à cette étude.

Participation volontaire

Avant de signer, n'hésitez pas à poser toutes les questions que vous jugez utiles. Prenez le temps d'en parler à une personne de confiance si vous le souhaitez.

Votre participation à l'étude est volontaire et doit rester libre de toute contrainte: ceci signifie que vous avez le droit de ne pas y participer ou de vous retirer sans justification même si vous aviez accepté préalablement d'y participer. Votre décision ne modifiera en rien vos relations avec le médecin investigateur et la qualité de votre prise en charge thérapeutique future.

Si vous acceptez de participer à cette étude, vous signerez le formulaire de consentement éclairé. L'investigateur signera également ce formulaire et confirmera ainsi qu'il vous a fourni les informations nécessaires sur l'étude. Vous recevrez l'exemplaire qui vous est destiné.

Coût associés à votre participation

Le promoteur a prévu de dédommager l'hôpital pour le temps consacré à l'étude par le médecin investigateur et son équipe. Vous ne percevrez aucune indemnisation pour votre participation à cette étude. Par ailleurs, cette dernière n'entraînera pour vous aucuns frais supplémentaires.

Garantie de confidentialité

Votre participation à l'étude signifie que vous acceptez que le médecin investigateur recueille des données vous concernant et que le promoteur de l'étude les utilise dans un objectif de recherche et dans le cadre de publications scientifiques et médicales.

Vous avez le droit de demander au médecin investigateur quelles sont les données collectées à votre sujet et quelle est leur utilité dans le cadre de l'étude. Ces données concernent votre situation clinique actuelle mais aussi certains de vos antécédents et les résultats des examens réalisés dans le cadre d'une prise en charge de votre santé selon les standards actuels. Vous disposez d'un droit de regard sur ces données et le droit d'y apporter des rectifications au cas où elles seraient incorrectes¹.

Le médecin investigateur a un devoir de confidentialité vis à vis des données collectées.

Ceci veut dire qu'il s'engage non seulement à ne jamais divulguer votre nom dans le cadre d'une publication ou d'une conférence mais aussi qu'il codera vos données avant de les transmettre au gestionnaire de la base des données collectées (**Dr. Ekaitz**

Aqirregoitia Marcos, Department of Physiology, Faculty of Medicine and Dentistry, University of the Basque Country, P.O. Box 699, E-48080 Bilbao, Bizkaia, Spain).

Le médecin investigateur et son équipe seront donc les seuls à pouvoir faire le lien entre les données transmises et votre dossier médical pendant toute la durée de l'étude².

Les données personnelles transmises ne contiendront pas d'association d'éléments qui puissent permettre de malgré tout vous identifier³.

Pour le questionnaire des données de recherche désigné par le promoteur, les données transmises ne permettent pas de vous identifier. Ce dernier est responsable de la collecte des données recueillies par tous les investigateurs participant à la recherche, de leur traitement et de leur protection en conformité avec les impératifs de la loi belge relative à la protection de la vie privée.

Pour vérifier la qualité de l'étude, il est possible que votre dossier médical soit examiné par des tiers (comité d'éthique, représentants du promoteur de l'étude, auditeurs externes). En tout état de cause, cela ne pourrait se faire que sous la responsabilité du médecin investigateur ou d'un de ses collaborateurs et par des personnes soumises à l'obligation du secret professionnel.

Ces données (codées) pourront être transmises aux autorités réglementaires belges ou autres, aux comités d'éthique concernés, à d'autres médecins et/ou à des organismes travaillant en collaboration avec le promoteur.

Elles pourront également être transmises à d'autres sites du promoteur en Belgique et dans d'autres pays où les normes en matière de protection des données personnelles peuvent être différentes ou moins contraignantes⁴.

Votre consentement à participer à cette étude implique donc aussi votre consentement à l'utilisation de vos données médicales codées aux fins décrites dans ce document d'information et à leur transmission aux personnes et/ou instances susmentionnées.

Le promoteur s'engage à utiliser les données collectées uniquement dans le cadre de l'étude à laquelle vous participez.

Si vous retirez votre consentement à participer à l'étude, afin de garantir la validité de la recherche, les données codées jusqu'au moment de votre interruption seront conservées. Aucune nouvelle donnée ne pourra être transmise au promoteur.

Assurance

Dans une étude observationnelle, le seul risque éventuel serait une faille dans les mesures prises pour protéger la confidentialité des renseignements à caractère privé vous concernant. Le promoteur assume, même sans faute, la responsabilité du dommage causé au participant (ou à ses ayants droit) et lié de manière directe ou indirecte à la participation à cette étude. Dans cette optique, le promoteur a souscrit un contrat d'assurance (nom de la compagnie d'assurance, nr de police, données de contact)⁵.

¹ Ces droits vous sont garantis par la loi du 8 décembre 1992 relative à la protection de la vie privée à l'égard des traitements de données à caractère personnel et par la loi du 22 août 2002 relative aux droits du patient.

² Pour les essais cliniques, la loi l'oblige à conserver ce lien avec votre dossier durant 20 ans.

³ La base de données contenant les résultats de l'étude ne contiendra donc pas d'association d'éléments comme vos initiales, votre sexe et votre date de naissance complète (jj/mm/aaaa).

⁴ Le promoteur s'engage alors à respecter les contraintes de la directive européenne et de la législation belge en matière de protection de la vie privée.

⁵ Conformément à l'article 29 de la loi belge relative aux expérimentations sur la personne humaine (7 mai 2004)

NEERLANDÉS

Titel van de studie: Ovariële stimulatie en klassieke IVF(ICSi) in vergelijking met IVM: onderzoek naar de invloed van de vruchtbaarheidsbehandeling op het emotionele welbevinden en de levenskwaliteit van de patiënte

Studie Acronym : EMAQOL

Opdrachtgever van de studie: 1/ UZ Brussel/VUB, Laarbeeklaan 101, 1090 Brussel; 2/ Department of Physiology, Faculty of Medicine and Dentistry, University of the Basque Country, P.O. Box 699, E-48080 Bilbao, Bizkaia, Spain

Onderzoeksinstelling: Centrum voor Reproductieve Geneeskunde, Laarbeeklaan 101, 1090 Brussel

Ethisch comité: *UZ Brussel, Grote Prefab, Niv. 1, commissie.ethiek@uzbrussel.be*

Plaatselijke artsen-onderzoekers: *Prof. M. De Vos, MD, PhD*

Clinical Professor of Reproductive Medicine

Vrije Universiteit Brussel (VUB)

Universitair Ziekenhuis Brussel (UZ Brussel)

Center for Reproductive Medicine

Laarbeeklaan 101, 1090 Brussels, Belgium

Phone: +32-2-4776648

I Noodzakelijke informatie voor uw beslissing om deel te nemen (4 pagina's)

Inleiding

U wordt uitgenodigd om deel te nemen aan een observationele klinisch-psychologische studie. Dit betekent dat de behandeling die u werd voorgesteld op de gebruikelijke manier werd voorgeschreven, in overeenstemming met de voorwaarden voor goede medische praktijk en onafhankelijk van uw eventuele deelname aan deze studie. Wij vragen u alleen om gegevens uit uw medisch dossier te mogen verzamelen zodat we ze kunnen combineren met de gegevens van andere patiënten die dezelfde behandeling krijgen en zodat we ze voor onderzoeksdoeleinden statistisch kunnen verwerken. Wij zullen u geen enkele andere procedure voor diagnose of opvolging voorstellen, behalve enkele vragenlijsten die u zal moeten invullen.

Voordat u akkoord gaat om aan deze studie deel te nemen, vragen wij u om kennis te nemen van wat deze studie zal inhouden op het gebied van organisatie, zodat u een welbewuste beslissing kunt nemen. Dit wordt een "geïnformeerde toestemming" genoemd.

Wij vragen u de volgende pagina's met informatie aandachtig te lezen. Hebt u vragen, dan kan u terecht bij de arts-onderzoeker of zijn of haar vertegenwoordiger.

Dit document bestaat uit 3 delen: essentiële informatie die u nodig heeft voor het nemen van uw beslissing, uw schriftelijke toestemming en bijlagen waarin u meer details terugvindt over bepaalde onderdelen van de basisinformatie.

Als u aan deze studie deelneemt, moet u weten dat:

- De behandeling die de arts-onderzoeker u in overeenstemming met de huidige aanbevelingen heeft voorgesteld niet zal veranderen door uw deelname aan deze studie.
- Deze klinisch-psychologische studie opgesteld is na evaluatie door één of meerdere ethische comités.
- Uw deelname is vrijwillig; er kan op geen enkele manier sprake zijn van dwang. Voor deelname is uw ondertekende toestemming nodig. Ook nadat u hebt getekend, kan u de arts-onderzoeker laten weten dat u uw deelname wilt stopzetten.
- De gegevens die in het kader van uw deelname worden verzameld, zijn vertrouwelijk. Bij de publicatie van de resultaten is uw anonimiteit verzekerd.
- Er is een verzekering afgesloten voor het geval dat u schade zou oplopen in het kader van uw deelname aan deze klinische studie.
- Indien u extra informatie wenst, kan u altijd contact opnemen met de arts-onderzoeker of een medewerker van zijn of haar team.

Doelstellingen en verloop van de studie

Deze klinisch-psychologische studie is georganiseerd om de invloed na te gaan van de vruchtbaarheidsbehandeling die u zult doorlopen, op uw emotionele gemoedstoestand en uw algemene levenskwaliteit. Ook willen we nagaan of uw fysiek last ondervindt van deze vruchtbaarheidsbehandeling. Het onderzoek gebeurt aan de hand van drie reeksen vragenlijsten. Indien u deelneemt aan de studie, gaat u ermee akkoord deze vragenlijsten in te vullen, en dit op drie verschillende momenten: 1/ na het initiële gesprek met de arts, waarbij de vruchtbaarheidsbehandeling met u werd besproken; 2/ na de eicelpunctie (pick-up) die u zult ondergaan; 3/ Na de eerste embryoterugplaatsing, wanneer het bloedonderzoek heeft uitgewezen of de behandeling tot zwangerschap heeft geleid of niet.

Deze vragenlijsten zullen geanalyseerd worden in samenwerking met onderzoekers aan de Universiteit van Baskenland in Bilbao (Spanje).

Wij stellen u voor om aan deze klinische studie deel te nemen omdat uw arts u een vruchtbaarheidsbehandeling heeft voorgesteld in het kader van uw klinische situatie, en in samenspraak met uw arts heeft u voor één van de volgende twee behandelingsopties gekozen: 1/ conventionele ("klassieke") stimulatie van uw eierstokken, gevolgd door een eicelpick-up en IVF (of ICSI); of: 2/ een behandeling met een minimale hoeveelheid hormonen, gevolgd door een eicelpick-up, in vitro maturatie van onrijpe eicellen en ICSI. Aan deze klinische studie zouden 200 patiënten in België moeten deelnemen.

Om aan deze studie te kunnen deelnemen, moet u:

- minder dan 37 jaar oud zijn;
- polycystische eierstokken hebben (dit betekent eierstokken met veel follikels, zoals vastgesteld op basis van een echografie van de eierstokken of op basis van een hormonale bloedanalyse);

Om aan deze studie te kunnen deelnemen, mag u NIET:

- ernstige endometriose vertonen;
- voordien reeds IVF of ICSI of IVM gehad hebben als vruchtbaarheidsbehandeling;
- een vruchtbaarheidsbehandeling ondergaan met pre-implantatie genetische diagnostiek;
- alleenstaande zijn;

- een vruchtbaarheidsbehandeling ondergaan waarbij gebruik gemaakt wordt van zaadcellen die afkomstig zijn van een biopsie van de teelbal.

Uw deelname aan deze studie zal ongeveer *twee maanden* duren. Tijdens deze periode zullen we uw arts-onderzoeker vragen om ons, ter gelegenheid van elke raadpleging die uw arts-onderzoeker u zal voorstellen, de informatie met betrekking tot uw behandeling, de evolutie van uw klinische conditie en van uw symptomen en de resultaten van de voorgeschreven onderzoeken (echografieën en bloedonderzoeken) door te geven. Ook zal uw arts-onderzoeker u vragen om alle voor de studie noodzakelijke gegevens en informatie te verzamelen - zoals uw demografische gegevens (leeftijd, gewicht, lengte, geslacht) evenals gegevens over uw medische voorgeschiedenis, uw geneesmiddelengebruik, uw voeding, uw afhankelijkheid van bepaalde producten (tabaksgebruik, alcoholverbruik) ... enz.

Uw arts-onderzoeker zal u ook vragen om verschillende vragenlijsten in te vullen die uw levenskwaliteit en uw angstniveau evalueren.

Het invullen van deze vragenlijsten zal telkens ongeveer 30 minuten van uw tijd in beslag nemen tijdens elk van de drie volgende raadplegingen: 1/ na het initiële gesprek met de arts, waarbij de vruchtbaarheidsbehandeling met u werd besproken; 2/ na de eicelpunctie (pick-up) die u zult ondergaan; 3/ Na de eerste embryoterugplaatsing, wanneer het bloedonderzoek heeft uitgewezen of de behandeling tot zwangerschap heeft geleid of niet.

Beschrijving van de risico's en van de voordelen

Zoals hierboven vermeld, stemmen de behandeling die u werd voorgesteld en de procedures voor diagnose en opvolging overeen met de goede medische praktijken. Uw deelname aan deze studie houdt geen enkel gezondheidsrisico in.

Ook moet u niet verwachten dat uw deelname aan deze studie u persoonlijke voordelen zal opleveren. U moet begrijpen dat uw deelname aan deze studie ervoor zal zorgen dat wij de bijwerkingen en het effect van uw vruchtbaarheidsbehandeling op uw emotionele gezondheid beter begrijpen en bijgevolg in de toekomst betere behandelingen kunnen voorstellen.

Intrekking van uw toestemming

U neemt vrijwillig deel aan deze studie en u hebt het recht om uw toestemming voor gelijk welke reden in te trekken. U hoeft hiervoor geen reden op te geven.

Als u uw toestemming intrekt, zullen de gegevens bewaard blijven die tot op het ogenblik van uw stopzetting werden verzameld. Dit om de geldigheid van de studie te garanderen. Er zal geen enkel nieuw gegeven aan de opdrachtgever worden gegeven.

Als u aan deze studie deelneemt, vragen wij om:

- Tenvolle mee te werken voor een correct verloop van de studie.
- Geen informatie over uw gezondheidstoestand, de geneesmiddelen die u gebruikt of de symptomen die u ervaart te verzwijgen.
- Uw arts-onderzoeker op de hoogte te brengen als men u voorstelt om aan een andere studie deel te nemen zodat u met hem/haar kan bespreken of u aan deze studie kunt deelnemen en of uw deelname aan de huidige klinische studie moet worden stopgezet.

Contact

Als u bijkomende informatie wenst, maar ook ingeval van problemen of als u zich zorgen maakt, kan u contact opnemen met een medewerker van het studieteam op het telefoonnummer 02 477 6648.

Als u vragen hebt met betrekking tot uw rechten als deelnemer aan de studie, kan u contact opnemen met de ombudsdienst in uw ziekenhuis op het telefoonnummer: 02 477 70 70. Indien nodig kan de ombudsdienst u in contact brengen met het Ethisch Comité.

Titel van de studie: Ovariële stimulatie en klassieke IVF(ICSI) in vergelijking met IVM: onderzoek naar de invloed van de vruchtbaarheidsbehandeling op het emotionele welbevinden en de levenskwaliteit van de patiënte

II Geïnformeerde toestemming

Deelnemer

Ik verklaar dat ik geïnformeerd ben over de aard, het doel, de duur, de eventuele voordelen en risico's van de studie en dat ik weet wat van mij wordt verwacht. Ik heb kennis genomen van het informatiedocument en de bijlagen ervan.

Ik heb voldoende tijd gehad om na te denken en met een door mij gekozen persoon, zoals mijn huisarts of een familielid, te praten.

Ik heb alle vragen kunnen stellen die bij me opkwamen en ik heb een duidelijk antwoord gekregen op mijn vragen.

Ik begrijp dat mijn deelname aan deze studie vrijwillig is en dat ik vrij ben mijn deelname aan deze studie stop te zetten zonder dat dit mijn relatie schaadt met het therapeutisch team dat instaat voor mijn gezondheid.

Ik begrijp dat er tijdens mijn deelname aan deze studie gegevens over mij zullen worden verzameld en dat de arts-onderzoeker en de opdrachtgever de vertrouwelijkheid van deze gegevens verzekeren overeenkomstig de Belgische wetgeving ter zake.

Ik stem in met de verwerking van mijn persoonlijke gegevens met respect voor de vertrouwelijkheid van deze gegevens. Ik geef ook toestemming voor de overdracht naar en verwerking van mijn gecodeerde gegevens in Spanje.

Ik ga ermee akkoord / Ik ga er niet mee akkoord (doorhalen wat niet van toepassing is) dat de studiegegevens die voor de hier vermelde studie worden verzameld, later zullen worden verwerkt, op voorwaarde dat deze verwerking beperkt blijft tot de context van de hier vermelde studie voor een betere kennis van de ziekte en de behandeling ervan.

Ik heb een exemplaar ontvangen van de informatie aan de deelnemer en de geïnformeerde toestemming.

Naam, voornaam, datum en handtekening van de deelnemer

Arts-onderzoeker

Ik ondergetekende Prof. Dr. Michel De Vos, arts-onderzoeker, verklaar de benodigde informatie inzake deze studie mondeling te hebben verstrekt evenals een exemplaar van het informatiedocument aan de deelnemer te hebben verstrekt.

Ik bevestig dat geen enkele druk op de deelnemer is uitgeoefend om hem/haar te doen toestemmen met deelname aan de studie en ik ben bereid om op alle eventuele bijkomende vragen te antwoorden.

Ik bevestig dat ik werk in overeenstemming met de ethische beginselen zoals vermeld in de "Verklaring van Helsinki", de "Goede klinische praktijk" en de Belgische wet van 7 mei 2004 inzake experimenten op de menselijke persoon.

Naam, Voornaam, Datum en handtekening
handtekening

van de vertegenwoordiger
van de arts-onderzoeker

Naam, Voornaam, Datum en

van de arts-onderzoeker

Titel van de studie: Ovariële stimulatie en klassieke IVF(ICS) in vergelijking met IVM: onderzoek naar de invloed van de vruchtbaarheidsbehandeling op het emotionele welbevinden en de levenskwaliteit van de patiënte

III Aanvullende informatie

1. Aanvullende informatie over de bescherming en de rechten van de deelnemer aan een klinische studie

Ethisch comité

Deze studie werd geëvalueerd door het onafhankelijk ethisch comité van UZ Brussel dat een gunstig advies heeft uitgebracht. De ethische comités hebben als taak de personen die aan klinische studies deelnemen te beschermen. Ze controleren of uw rechten als patiënt en als deelnemer aan een studie gerespecteerd worden, of de studie wetenschappelijk relevant en ethisch verantwoord is.

Hierover brengen de ethische comités een advies uit in overeenstemming met de Belgische wet van 7 mei 2004.

U dient het positief advies van de Ethische Comités in geen geval te beschouwen als een aansporing om deel te nemen aan deze studie.

Vrijwillige deelname

Aarzel niet om alle vragen te stellen die u nuttig vindt voordat u tekent. Neem de tijd om er met een vertrouwenspersoon over te praten, als u dit wenst.

U heeft het recht om niet deel te nemen aan deze studie of met deze studie te stoppen zonder dat u hiervoor een reden hoeft te geven, zelfs al hebt u eerder toegestemd om aan deze studie deel te nemen. Uw beslissing zal in geen geval uw relatie met de arts-onderzoeker en de voortzetting van uw therapeutische behandeling veranderen.

Als u aanvaardt om aan deze studie deel te nemen, ondertekent u het toestemmingsformulier. De arts-onderzoeker zal dit formulier ook ondertekenen en zal zo bevestigen dat hij u de noodzakelijke informatie voor deze studie heeft gegeven. U zult het voor u bestemde exemplaar ontvangen.

Kosten in verband met uw deelname

De opdrachtgever heeft voorzien om het ziekenhuis te vergoeden voor de tijd die de arts-onderzoeker en zijn team aan deze studie besteden. U zult geen vergoeding krijgen voor uw deelname aan deze studie. Uw deelname zal echter voor u geen bijkomende kosten met zich meebrengen.

Vertrouwelijkheidgarantie

Uw deelname aan de studie betekent dat u ermee akkoord gaat dat de arts-onderzoeker gegevens over u verzamelt en dat de opdrachtgever van de studie die gebruikt voor onderzoek en in het kader van wetenschappelijke en medische publicaties.

U hebt het recht om aan de arts-onderzoeker te vragen welke gegevens hij/zij over u heeft verzameld en waarvoor ze gebruikt worden in het kader van de studie. Deze gegevens hebben betrekking op uw huidige klinische situatie maar ook op uw medische voorgeschiedenis en op de resultaten van onderzoeken die werden uitgevoerd voor de behandeling van uw gezondheid volgens de geldende zorgstandaard. U hebt het recht om deze gegevens in te kijken en om verbeteringen te laten aanbrengen indien ze foutief zouden zijn¹.

De arts-onderzoeker is verplicht om deze verzamelde gegevens vertrouwelijk te behandelen.

Dit betekent dat hij zich ertoe verbindt om uw naam nooit bekend te maken in het kader van een publicatie of een conferentie en dat hij uw gegevens zal coderen (uw identiteit zal worden vervangen door een identificatiecode in de studie) voordat hij ze doorgeeft aan de beheerder van de databank ([Dr. Ekaitz Agirregoitia Marcos, Department of Physiology, Faculty of Medicine and Dentistry, University of the Basque Country, P.O. Box 699, E-48080 Bilbao, Bizkaia, Spain](#)).

De arts-onderzoeker en zijn team zullen gedurende de volledige klinische studie de enige personen zijn die een verband kunnen leggen tussen de overgedragen gegevens en uw medisch dossier².

De overgedragen persoonlijke gegevens omvatten geen combinatie van elementen waarmee het mogelijk is u te identificeren³

De door de opdrachtgever aangestelde beheerder van de onderzoeksgegevens kan u niet identificeren op basis van de overgedragen gegevens. Deze persoon is verantwoordelijk voor het verzamelen van de gegevens die door alle artsen-onderzoekers die deelnemen aan de studie zijn verzameld en voor de verwerking en de bescherming van die gegevens in overeenstemming met de Belgische wet betreffende de bescherming van de persoonlijke levenssfeer.

Om de kwaliteit van de studie te controleren, kan uw medisch dossier worden ingekeken door personen die gebonden zijn aan het beroepsgeheim zoals vertegenwoordigers van de ethische comités, van de opdrachtgever van de studie of een extern auditbureau. Dit kan enkel gebeuren onder strikte voorwaarden, onder de verantwoordelijkheid van de arts-onderzoeker en onder zijn/haar toezicht (of van één van zijn/haar onderzoeksmedewerkers).

De (gecodeerde) onderzoeksgegevens kunnen doorgegeven worden aan Belgische of andere regelgevende instanties, aan de ethische comités, aan andere artsen en/of instellingen die samenwerken met de opdrachtgever.

Ze kunnen ook doorgegeven worden aan andere sites van de opdrachtgever in België en in andere landen waar de normen inzake de bescherming van persoonsgegevens verschillend of minder strikt kunnen zijn. Dit gebeurt dan steeds in gecodeerde vorm zoals hierboven uitgelegd⁴.

Uw toestemming om aan deze studie deel te nemen betekent dus ook dat u akkoord gaat dat uw gecodeerde medische gegevens gebruikt worden voor doeleinden die in dit

informatieformulier staan beschreven en dat ze worden overgedragen aan bovenvermelde personen en/of instellingen.

De opdrachtgever verbindt zich ertoe om de verzamelde gegevens enkel in het kader van deze studie te gebruiken.

Indien u uw toestemming tot deelname aan de studie intrekt, zullen de gecodeerde gegevens die al verzameld waren vóór uw terugtrekking, bewaard worden. Hierdoor wordt de geldigheid van de studie gegarandeerd. Er zal geen enkel nieuw gegeven aan de opdrachtgever worden doorgegeven.

Verzekering

In een observationele studie is het enige mogelijke risico een probleem met de maatregelen die werden genomen om de vertrouwelijkheid van uw persoonsgegevens te beschermen.

De opdrachtgever is, ook indien er geen sprake is van fout, aansprakelijk voor de schade die u als deelnemer - of in geval van overlijden uw rechthebbenden - oplopen en die rechtstreeks of onrechtstreeks te wijten is aan de deelname aan deze studie. Hiervoor heeft de opdrachtgever een verzekeringscontract afgesloten (naam verzekering, polisnummer, contactgegevens)⁵

¹ Deze rechten zijn bepaald door de wet van 8 december 1992 tot bescherming van de persoonlijke levenssfeer ten opzichte van de verwerking van persoonsgegevens en door de wet van 22 augustus 2002 betreffende de rechten van de patiënt

² De wet verplicht om voor klinische studies dit verband met uw dossier gedurende 20 jaar te bewaren.

³ De database met de resultaten van de studie zal dus geen elementen bevatten zoals uw initialen, uw geslacht en uw volledige geboortedatum (dd/mm/jjjj).

⁴ De opdrachtgever verbindt zich ertoe om het bindend karakter van de Europese richtlijn en van de Belgische wetgeving inzake bescherming van de persoonlijke levenssfeer te respecteren.

⁵ Conform artikel 29 van de Belgische wetgeving inzake experimenten op de menselijke persoon (7 mei 2004)

HADS (Zigmond y Snaith, 1983)

Este cuestionario ha sido confeccionado para ayudar a que su médico sepa cómo se siente usted afectiva y emocionalmente. No es preciso que preste atención a los números que aparecen a la izquierda. Lea cada pregunta rodee la respuesta que usted considere que coincide con su propio estado emocional en la última semana. No es necesario que piense mucho tiempo cada respuesta: en este cuestionario las respuestas espontáneas tienen más valor que las que se piensan mucho.

<p>A.1. Me siento tenso/a o nervioso/a:</p> <p>3. Casi todo el día 2. Gran parte del día 1. De vez en cuando 0. Nunca</p>	<p>D.4. Me siento lento/a y torpe:</p> <p>3. Gran parte del día 2. A menudo 1. A veces 0. Nunca</p>
<p>D.1. Sigo disfrutando de las cosas como siempre:</p> <p>0. Ciertamente, igual que antes 1. No tanto como antes 2. Solamente un poco 3. Ya no disfruto con nada</p>	<p>A.5. Experimento una desagradable sensación de “nervios y hormigueos” en el estómago:</p> <p>0. Nunca 1. Sólo en algunas ocasiones 2. A menudo 3. Muy a menudo</p>
<p>A.2. Siento una especie de temor como si algo malo fuera a suceder:</p> <p>3. Sí, y muy intenso 2. Sí, pero no muy intenso 1. Sí, pero no me preocupa 0. No siento nada de eso</p>	<p>D.5. He perdido el interés por mi aspecto personal:</p> <p>3. Completamente 2. No me cuido como debería hacerlo 1. Es posible que no me cuido como debiera 0. Me cuido como siempre lo he hecho</p>
<p>D.2. Soy capaz de reírme y ver el lado gracioso de las cosas:</p> <p>0. Igual que siempre 1. Actualmente, algo menos 2. Actualmente, mucho menos 3. Actualmente, en absoluto</p>	<p>A.6. Me siento inquieto/a como si no pudiera parar de moverme:</p> <p>3. Realmente mucho 2. Bastante 1. No mucho 0. Nunca</p>
<p>A.3. Tengo la cabeza llena de preocupaciones:</p> <p>3. Casi todo el día 2. Gran parte del día 1. De vez en cuando 0. Nunca</p>	<p>D.6. Espero las cosas con ilusión:</p> <p>0. Como siempre 1. Algo menos que antes 2. Mucho menos que antes 3. En absoluto</p>
<p>D.3. Me siento alegre:</p> <p>3. Nunca 2. Muy pocas veces 1. En algunas ocasiones 0. Gran parte del día</p>	<p>A.7. Experimento de repente sensaciones de gran angustia o temor:</p> <p>3. Muy a menudo 2. Con cierta frecuencia 1. Raramente 0. Nunca</p>
<p>A.4. Soy capaz de permanecer sentado/a tranquilo/a y relajado/a:</p> <p>0. Siempre 1. A menudo 2. Raras veces 3. Nunca</p>	<p>D.7. Soy capaz de disfrutar con un buen libro o con un buen programa de radio o televisión:</p> <p>0. A menudo 1. Algunas veces 2. Pocas veces 3. Casi nunca</p>

HADS (Zigmond y Snaith, 1983)

This questionnaire helps your physician to know how you are feeling. Read every sentence. Place an "X" on the answer that best describes how you have been feeling during the LAST WEEK. You do not have to think too much to answer.

In this questionnaire, spontaneous answers are more important

A1. I feel tense or 'wound up':

3. Most of the time
2. A lot of time
1. From time to time, occasionally
0. Not at all

D1. I still enjoy the things I used to enjoy:

0. Definitely as much
1. Not quite so much
2. Only a little
3. Hardly at all

A2. I get a sort of frightened feeling as if something awful is about to happen:

3. Very definitely and quite badly
2. Yes, but not too badly
1. A little, but it doesn't worry me
0. Not at all

D2. I can laugh and see the funny side of things:

0. As much as I always could
1. Not quite so much now
2. Definitely not so much now
3. Not at all

A3. Worrying thoughts go through my mind:

3. A great deal of the time
2. A lot of the time
1. From time to time, but not too often
0. Only occasionally

D3. I feel cheerful:

3. Not at all
2. Not Often
1. Sometimes
0. Most of the time

A4. I can sit at ease and feel relaxed:

0. Definitely
1. Usually
2. Not Often
3. Not at all

D4. I feel as if I am slowed down:

3. Nearly all the time
2. Very Often
1. Sometimes
0. Not at all

A5. I get a sort of frightened feeling like 'butterflies' in the stomach:

0. Not at all
1. Occasionally
2. Quite Often
3. Very Often

D5. I have lost interest in my appearance:

3. Definitely
2. I don't take as much care as I should
1. I may not take quite as much care
0. I take just as much care as ever

A6. I feel restless as I have to be on the move:

3. Very much indeed
2. Quite a lot
1. Not very much
0. Not at all

D6. I look forward with enjoyment to things:

0. As much as I ever did
1. Rather less than I used to
2. Definitely less than I used to
3. Hardly at all

A7. I get sudden feelings of panic:

3. Very Often indeed
2. Quite Often
1. Not very Often
0. Not at all

D7. I can enjoy a good book or radio or TV program:

0. Often
1. Sometimes
2. Not Often
3. Very seldom

HADS (Zigmond y Snaitth, 1983)

Ce questionnaire a été conçu de façon à permettre à votre médecin de se familiariser avec ce que vous éprouvez vous-même sur le plan émotif. Lisez chaque série de questions et entourez le chiffre correspondant à la réponse qui exprime le mieux ce que vous avez éprouvé au cours de la semaine qui vient de s'écouler.

Ne vous attardez pas sur la réponse à faire : votre réaction immédiate à chaque question fournira probablement une meilleure indication de ce que vous éprouvez qu'une réponse longuement méditée.

A1. Je me sens tendu(e) ou énervé(e)

- 3. La plupart du temps
- 2. Souvent
- 1. De temps en temps
- 0. Jamais

D1. Je prends plaisir aux mêmes choses qu'autrefois

- 0. Oui, tout autant
- 1. Pas autant
- 2. Un peu seulement
- 3. Presque plus

A2. J'ai une sensation de peur comme si quelque chose d'horrible allait m'arriver

- 3. Oui, très nettement
- 2. Oui, mais ce n'est pas trop grave
- 1. Un peu, mais cela ne m'inquiète pas
- 0. Pas du tout

D2. Je ris facilement et vois le bon côté des choses

- 0. Autant que par le passé
- 1. Plus autant qu'avant
- 2. Vraiment moins qu'avant
- 3. Plus du tout

A3. Je me fais du souci

- 3. Très souvent
- 2. Assez souvent
- 1. Occasionnellement
- 0. Très occasionnellement

D3. Je suis de bonne humeur

- 3. Jamais
- 2. Rarement
- 1. Assez souvent
- 0. La plupart du temps

A4. Je peux rester tranquillement assis(e) à ne rien faire et me sentir décontracté(e)

- 0. Oui, quoi qu'il arrive
- 1. Oui, en général
- 2. Rarement
- 3. Jamais

D4. J'ai l'impression de fonctionner au ralenti

- 3. Presque toujours
- 2. Très souvent
- 1. Parfois
- 0. Jamais

A5. J'éprouve des sensations de peur et j'ai l'estomac noué

- 0. Jamais
- 1. Parfois
- 2. Assez souvent
- 3. Très souvent

D5. Je ne m'intéresse plus à mon apparence

- 3. Plus du tout
- 2. Je n'y accorde pas autant d'attention que je devrais
- 1. Il se peut que je n'y fasse plus autant attention
- 0. J'y prête autant d'attention que par le passé

A6. J'ai la bougeotte et n'arrive pas à tenir en place

- 3. Oui, c'est tout à fait le cas
- 2. Un peu
- 1. Pas tellement
- 0. Pas du tout

D6. Je me réjouis d'avance à l'idée de faire certaines choses

- 0. Autant qu'avant
- 1. Un peu moins qu'avant
- 2. Bien moins qu'avant
- 3. Presque jamais

A7. J'éprouve des sensations soudaines de panique

- 3. Vraiment très souvent
- 2. Assez souvent
- 1. Pas très souvent
- 0. Jamais

D7. Je peux prendre plaisir à un bon livre ou à une bonne émission de radio ou de télévision

- 0. Souvent
- 1. Parfois
- 2. Rarement
- 3. Très rarement

HADS (Zigmond y Snaith, 1983)

Het is bekend dat emoties bij de meeste ziektes een belangrijke rol kunnen spelen. Deze vragenlijst dient als hulpmiddel om te weten te komen hoe u zich voelt. Lees iedere vraag en onderstreep het antwoord dat het beste weergeeft hoe u zich gedurende de laatste week gevoeld heeft.

Denk niet te lang na over uw antwoord. Uw eerste reactie op elke vraag is waarschijnlijk betrouwbaarder dan een lang doordacht antwoord.

A1. Ik voel me gespannen:

3. Meestal
2. Vaak
1. Af en toe, soms
0. Helemaal niet

D1. Ik geniet nog steeds van de dingen waar ik vroeger van genoot:

0. Zeker zo veel
1. Niet zo veel als vroeger
2. Weinig
3. Haast helemaal niet

A2. Ik krijg een soort angstgevoel alsof er elk moment iets vreselijks zal gebeuren:

3. Heel zeker en vrij erg
2. Ja, maar niet zo erg
1. Een beetje, maar ik maak me er geen zorgen over
0. Helemaal niet

D2. Ik kan lachen en de dingen van de vrolijke kant zien:

0. Net zoveel als vroeger
1. Niet zo goed als vroeger
2. Beslist niet zoveel als vroeger
3. Helemaal niet

A3. Ik maak me vaak ongerust:

3. Heel erg vaak
2. Vaak
1. Af en toe maar niet te vaak
0. Alleen soms

D3. Ik voel me opgewekt:

3. Helemaal niet
2. Niet vaak
1. Soms
0. Meestal

A4. Ik kan rustig zitten en me ontspannen:

0. Zeker
1. Meestal
2. Niet vaak
3. Helemaal niet

D4. Ik voel me alsof alles moeizamer gaat:

3. Bijna altijd
2. Heel vaak
1. Soms
0. Helemaal niet

A5. Ik krijg een soort benauwd, gespannen gevoel in mijn maag:

0. Helemaal niet
1. Soms
2. Vrij vaak
3. Heel vaak

D5. Ik heb geen interesse meer in mijn uiterlijk:

3. Zeker
2. Niet meer zoveel als ik zou moeten
1. Waarschijnlijk niet zoveel
0. Evenveel interesse als vroeger

A6. Ik voel me rusteloos en voel dat ik iets te doen moet hebben:

3. Heel erg
2. Tamelijk veel
1. Niet erg veel
0. Helemaal niet

D6. Ik verheug me van tevoren al op dingen:

0. Net zoveel als vroeger
1. Een beetje minder dan vroeger
2. Zeker minder dan vroeger
3. Bijna nooit

A7. Ik krijg plotseling gevoelens van panische angst:

3. Zeer vaak
2. Tamelijk vaak
1. Niet erg vaak
0. Helemaal niet

D7. Ik kan van een goed boek genieten, of van een radio- of televisieprogramma:

0. Vaak
1. Soms
2. Niet vaak
3. Heel zelden

ANEXO 7. Cuestionario FertiQoL

FertiQoL International

Cuestionario de Calidad de Vida en la Fertilidad (2008)

En cada pregunta le rogamos marcar (la casilla) la respuesta que más se ajusta a su opinión y sentimiento.

Relacione sus respuestas con sus pensamientos y sentimientos actuales.

Algunas preguntas pueden ser de su vida privada, pero son necesarias para medir bien todos los aspectos de su vida.

Le rogamos rellenar las líneas marcadas con un asterisco (*) solo si tiene una pareja.

En cada pregunta, marque la respuesta que más se ajusta a sus pensamientos y sentimientos actuales		Muy Mala	Mala	Ni buena ni mala	Buena	Muy Buena
A	¿Cómo clasificaría usted su salud?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
En cada pregunta, marque la respuesta que más se ajusta a sus pensamientos y sentimientos actuales		Muy Insatisfecho(a)	Insatisfecho(a)	Ni Satisfecho(a) ni Insatisfecho(a)	Satisfecho(a)	Muy Satisfecho(a)
B	¿Está usted satisfecho(a) con la calidad de su vida?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
En cada pregunta, marque la respuesta que más se ajusta a sus pensamientos y sentimientos actuales		Totalmente	Mucho	Moderadamente	No Mucho	Nada
Q1	¿Se encuentran su atención y concentración afectados por pensamientos de infertilidad?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Q2	¿Piensa que no puede avanzar con otros planes de su vida debido a problemas de fertilidad?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Q3	¿Se siente vacío(a) o agotado(a) debido a problemas de fertilidad?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Q4	¿Se siente capaz de afrontar sus problemas de fertilidad?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
En cada pregunta, marque la respuesta que más se ajusta a sus pensamientos y sentimientos actuales		Muy Insatisfecho(a)	Insatisfecho(a)	Ni Satisfecho(a) ni Insatisfecho(a)	Satisfecho(a)	Muy Satisfecho(a)
Q5	¿Está satisfecho(a) del apoyo que recibe de sus amistades sobre sus problemas de fertilidad?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
*Q6	¿Está satisfecho(a) con sus relaciones sexuales aunque tenga problemas de fertilidad?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
En cada pregunta, marque la respuesta que más se ajusta a sus pensamientos y sentimientos actuales		Siempre	Muy Frecuente	Frecuente	A Veces	Nunca
Q7	¿Causan sus problemas de fertilidad sentimientos de celos y resentimiento?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Q8	¿Siente desconsuelo o sentimiento de pérdida por no poder tener un hijo (o más hijos)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Q9	¿Alterna usted entre esperanza y desesperación debido a los problemas de fertilidad?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Q10	¿Se siente aislado(a) socialmente debido a problemas de fertilidad?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
*Q11	¿Son usted y su pareja amorosos a pesar de tener problemas de fertilidad?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Q12	¿Interfieren sus problemas de fertilidad con sus obligaciones o tareas diarias?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Q13	¿Se siente molesto(a) asistiendo a situaciones sociales como festividades y celebraciones debido a sus problemas de fertilidad?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Q14	¿Siente que su familia puede comprender lo que usted está sufriendo?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
En cada pregunta, marque la respuesta que más se ajusta a sus pensamientos y sentimientos actuales		Muchísimo	Mucho	Moderadamente	Un poco	Nada
*Q15	¿Han fortalecido los problemas de fertilidad su compromiso hacia su pareja?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Q16	¿Se siente triste y deprimido(a) sobre sus problemas de fertilidad?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Q17	¿Se siente inferior a las personas que tienen hijos por sus problemas de fertilidad?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Q18	¿Le molesta la fatiga que experimenta debido a sus problemas de fertilidad?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
*Q19	¿Han provocado sus problemas de fertilidad repercusiones negativas en su relación?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
*Q20	¿Siente que es difícil hablarle a su pareja sobre sus sentimientos relacionados con la infertilidad?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
*Q21	¿Está contento(a) con su relación a pesar de tener problemas de fertilidad?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Q22	¿Siente presión social para tener un hijo (o más hijos)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Q23	¿Le causan enojo sus problemas de fertilidad?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Q24	¿Siente dolor y malestar físico debido a sus problemas de fertilidad?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

© European Society of Human Reproduction & Embryology and American Society of Reproductive Medicine

FertiQoL International

Módulo de Tratamiento Opcional

¿Ha comenzado usted tratamiento para la fertilidad (incluya cualquier consulta o intervención médica)? En caso afirmativo, le rogamos responder las siguientes preguntas. En cada pregunta le rogamos marcar (en la casilla) la respuesta que más se ajusta a su opinión y sentimiento. Relacione sus respuestas con sus pensamientos y sentimientos actuales.

Algunas preguntas pueden ser de su vida privada, pero son necesarias para medir bien todos los aspectos de su vida.

En cada pregunta, marque la respuesta que más se ajusta a sus pensamientos y sentimientos actuales		Siempre	Muy Frecuente	Frecuente	A Veces	Nunca
T1	¿Afecta negativamente su estado de ánimo el tratamiento de infertilidad?	<input type="checkbox"/>				
T2	¿Tiene a su disposición los servicios médicos de fertilidad que usted desearía?	<input type="checkbox"/>				

En cada pregunta, marque la respuesta que más se ajusta a sus pensamientos y sentimientos actuales		Muchísimo	Mucho	Moderadamente	Un poco	Nada
T3	Describa lo complicado que es soportar el procedimiento y / o administración del medicamento para su(s) tratamiento(s) de infertilidad	<input type="checkbox"/>				
T4	¿Le molestan los efectos del tratamiento en sus actividades diarias o laborales?	<input type="checkbox"/>				
T5	¿Siente usted que el personal médico encargado de su fertilidad comprende lo que usted está sufriendo?	<input type="checkbox"/>				
T6	¿Le molestan las secuelas físicas de los medicamentos y tratamiento de fertilidad?	<input type="checkbox"/>				

En cada pregunta, marque la respuesta que más se ajusta a sus pensamientos y sentimientos actuales		Muy Insatisfecho (a)	Insatisfecho (a)	Ni Satisfecho(a) ni Insatisfecho (a)	Satisfecho (a)	Muy Satisfecho (a)
T7	¿Está satisfecho(a) con la calidad de los servicios que tiene disponibles para abordar sus necesidades emocionales?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
T8	¿Cómo clasificaría usted la cirugía y/o tratamiento(s) médico(s) que ha recibido?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
T9	¿Cómo clasificaría usted la calidad de la información que ha recibido sobre el medicamento, la cirugía y/o tratamiento médico?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
T10	¿Está satisfecho(a) de sus comunicaciones con el personal médico de fertilidad?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>



FertiQoL International

Fertility Quality of Life Questionnaire (2008)

For each question, kindly check (tick the box) for the response that most closely reflects how you think and feel. Relate your answers to your current thoughts and feelings. Some questions may relate to your private life, but they are necessary to adequately measure all aspects of your life.

Please complete the items marked with an asterisk (*) only if you have a partner.

For each question, check the response that is closest to your current thoughts and feelings		Very Poor	Poor	Neither Good nor Poor	Good	Very Good
A	How would you rate your health?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
For each question, check the response that is closest to your current thoughts and feelings		Very Dissatisfied	Dissatisfied	Neither Satisfied Nor Dissatisfied	Satisfied	Very Satisfied
B	Are you satisfied with your quality of life?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
For each question, check the response that is closest to your current thoughts and feelings		Completely	A Great Deal	Moderately	Not Much	Not At All
Q1	Are your attention and concentration impaired by thoughts of infertility?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Q2	Do you think you cannot move ahead with other life goals and plans because of fertility problems?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Q3	Do you feel drained or worn out because of fertility problems?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Q4	Do you feel able to cope with your fertility problems?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
For each question, check the response that is closest to your current thoughts and feelings		Very Dissatisfied	Dissatisfied	Neither Satisfied Nor Dissatisfied	Satisfied	Very Satisfied
Q5	Are you satisfied with the support you receive from friends with regard to your fertility problems?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
*Q6	Are you satisfied with your sexual relationship even though you have fertility problems?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
For each question, check the response that is closest to your current thoughts and feelings		Always	Very Often	Quite Often	Seldom	Never
Q7	Do your fertility problems cause feelings of jealousy and resentment?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Q8	Do you experience grief and/or feelings of loss about not being able to have a child (or more children)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Q9	Do you fluctuate between hope and despair because of fertility problems?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Q10	Are you socially isolated because of fertility problems?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
*Q11	Are you and your partner affectionate with each other even though you have fertility problems?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Q12	Do your fertility problems interfere with your day-to-day work or obligations?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Q13	Do you feel uncomfortable attending social situations like holidays and celebrations because of your fertility problems?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Q14	Do you feel your family can understand what you are going through?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
For each question, check the response that is closest to your current thoughts and feelings		An Extreme Amount	Very Much	A Moderate Amount	A Little	Not At All
*Q15	Have fertility problems strengthened your commitment to your partner?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Q16	Do you feel sad and depressed about your fertility problems?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Q17	Do your fertility problems make you inferior to people with children?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Q18	Are you bothered by fatigue because of fertility problems?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
*Q19	Have fertility problems had a negative impact on your relationship with your partner?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
*Q20	Do you find it difficult to talk to your partner about your feelings related to infertility?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
*Q21	Are you content with your relationship even though you have fertility problems?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Q22	Do you feel social pressure on you to have (or have more) children?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Q23	Do your fertility problems make you angry?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Q24	Do you feel pain and physical discomfort because of your fertility problems?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

© European Society of Human Reproduction & Embryology and American Society of Reproductive Medicine

FertiQoL International

Optional Treatment Module

Have you started fertility treatment (this includes any medical consultation or intervention)? If Yes, then please respond to the following questions. For each question, kindly check (tick the box) for the response that most closely reflects how you think and feel. Relate your answers to your current thoughts and feelings. Some questions may relate to your private life, but they are necessary to adequately measure all aspects of your life.

For each question, check the response that is closest to your current thoughts and feelings		Always	Very Often	Quite often	Seldom	Never
T1	Does infertility treatment negatively affect your mood?	<input type="checkbox"/>				
T2	Are the fertility medical services you would like available to you?	<input type="checkbox"/>				

For each question, check the response that is closest to your current thoughts and feelings		An Extreme Amount	Very Much	A Moderate Amount	A Little	Not At All
T3	How complicated is dealing with the procedure and/ or administration of medication for your infertility treatment(s)?	<input type="checkbox"/>				
T4	Are you bothered by the effect of treatment on your daily or work-related activities?	<input type="checkbox"/>				
T5	Do you feel the fertility staff understand what you are going through?	<input type="checkbox"/>				
T6	Are you bothered by the physical side effects of fertility medications and treatment?	<input type="checkbox"/>				

For each question, check the response that is closest to your current thoughts and feelings		Very Dissatisfied	Dissatisfied	Neither Satisfied nor Dissatisfied	Satisfied	Very Satisfied
T7	Are you satisfied with the quality of services available to you to address your emotional needs?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
T8	How would you rate the surgery and/or medical treatment(s) you have received?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
T9	How would you rate the quality of information you received about medication, surgery and/or medical treatment?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
T10	Are you satisfied with your interactions with fertility medical staff?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>



FertiQoL International

Questionnaire sur la qualité de vie des personnes ayant des problèmes de fertilité (2008)

Pour chaque question, veuillez cocher la case (✓) correspondant à la réponse qui reflète le mieux vos pensées et vos sentiments. Vos réponses doivent indiquer vos pensées et sentiments actuels. Certaines questions peuvent concerner votre vie privée, mais elles sont importantes pour tenir compte de tous les aspects de votre vie.

Répondez aux questions portant un astérisque (*) uniquement si vous êtes en couple.

Pour chaque question, sélectionnez la réponse la plus proche de vos pensées et sentiments actuels.		Très mauvais	Mauvais	Ni bon ni mauvais	Bon	Très bon
A	Quel est votre état de santé, d'après vous ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pour chaque question, sélectionnez la réponse la plus proche de vos pensées et sentiments actuels.		Très insatisfait(e)	Insatisfait (e)	Ni satisfait(e) ni insatisfait(e)	Satisfait (e)	Très satisfait(e)
B	Etes-vous satisfait(e) de votre qualité de vie ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pour chaque question, sélectionnez la réponse la plus proche de vos pensées et sentiments actuels.		Complètement	Beaucoup	Modérément	Peu	Pas du tout
Q1	Vos pensées sur l'infertilité vous posent-elles des problèmes d'attention et de concentration ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Q2	Pensez-vous que vous ne pouvez pas poursuivre d'autres objectifs de vie du fait de vos problèmes de fertilité ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Q3	Vous sentez-vous épuisé(e) à cause de vos problèmes de fertilité ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Q4	Vous sentez-vous capable de faire face à vos problèmes de fertilité ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pour chaque question, sélectionnez la réponse la plus proche de vos pensées et sentiments actuels.		Très insatisfait(e)	Insatisfait (e)	Ni satisfait(e) ni insatisfait(e)	Satisfait (e)	Très satisfait(e)
Q5	Etes-vous satisfait(e) du soutien que vous recevez de vos amis au sujet de vos problèmes de fertilité ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
*Q6	Etes-vous satisfait(e) de vos relations sexuelles même si vous avez des problèmes de fertilité ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pour chaque question, sélectionnez la réponse la plus proche de vos pensées et sentiments actuels.		Toujours	Très souvent	Assez souvent	Rarement	Jamais
Q7	Vos problèmes de fertilité vous font-ils ressentir de la jalousie ou du ressentiment ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Q8	Ressentez-vous de la douleur ou un sentiment de perte en raison du fait que vous ne pouvez pas avoir d'enfant (ou d'autres enfants) ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Q9	Oscillez-vous entre l'espoir et le désespoir à cause de vos problèmes de fertilité ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Q10	Etes-vous isolé(e) socialement à cause de vos problèmes de fertilité ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
*Q11	Vous témoignez-vous de l'affection au sein de votre couple même si vous avez des problèmes de fertilité ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Q12	Vos problèmes de fertilité ont-ils des conséquences sur votre travail ou vos obligations quotidiennes ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Q13	Vous sentez-vous gêné(e) d'assister à des réunions de famille ou d'amis, comme des vacances ou des fêtes, à cause de vos problèmes de fertilité ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Q14	Pensez-vous que votre famille comprend ce que vous vivez ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pour chaque question, sélectionnez la réponse la plus proche de vos pensées et sentiments actuels.		Extrêmement	Beaucoup	Modérément	Peu	Pas du tout
*Q15	Vos problèmes de fertilité vous-ont ils rapproché(e) de votre compagnon/compagne ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Q16	Vous sentez-vous triste et déprimé(e) à cause de vos problèmes de fertilité ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Q17	Vos problèmes de fertilité vous placent-ils dans une position d'infériorité par rapport aux personnes qui ont des enfants ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Q18	Ressentez-vous de la fatigue à cause de vos problèmes de fertilité ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
*Q19	Vos problèmes de fertilité ont-ils eu un effet négatif sur votre relation de couple ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
*Q20	Trouvez-vous difficile d'exprimer à votre compagnon/compagne vos sentiments liés à vos problèmes de fertilité ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
*Q21	Etes-vous satisfait(e) de votre relation de couple même si vous avez des problèmes de fertilité ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Q22	Ressentez-vous une pression sociale pour avoir des enfants (ou avoir plus d'enfants) ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Q23	Vos problèmes de fertilité vous mettent-ils en colère ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Q24	Ressentez-vous de la douleur physique à cause de vos problèmes de fertilité ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

© European Society of Human Reproduction & Embryology and American Society of Reproductive Medicine

FertiQoL International

Module facultatif sur le traitement

Avez-vous commencé un traitement de l'infertilité (cela inclut toute consultation médicale ou intervention) ? Si oui, veuillez répondre aux questions suivantes. Pour chaque question, cochez la case (✓) correspondant à la réponse qui reflète le mieux vos pensées et vos sentiments. Vos réponses doivent indiquer vos pensées et sentiments actuels. Certaines questions peuvent concerner votre vie privée, mais elles sont importantes pour tenir compte de tous les aspects de votre vie.

Pour chaque question, sélectionnez la réponse la plus proche de vos pensées et sentiments actuels.		Toujours	Très souvent	Assez souvent	Rarement	Jamais
T1	Le traitement de l'infertilité a-t-il des effets négatifs sur votre humeur ?	<input type="checkbox"/>				
T2	Vous est-il possible de recourir aux examens et traitements médicaux que vous souhaitez ?	<input type="checkbox"/>				

Pour chaque question, sélectionnez la réponse la plus proche de vos pensées et sentiments actuels.		Extrêmement	Beaucoup	Modérément	Peu	Pas du tout
T3	La procédure et/ou la prise de médicaments pour le traitement de vos problèmes de fertilité est-elle compliquée ?	<input type="checkbox"/>				
T4	Etes-vous gêné(e) par l'effet du traitement sur vos activités professionnelles ou vos activités quotidiennes ?	<input type="checkbox"/>				
T5	Pensez-vous que le personnel médical comprend ce que vous vivez ?	<input type="checkbox"/>				
T6	Etes-vous gêné(e) par les répercussions physiques des traitements de l'infertilité ?	<input type="checkbox"/>				

Pour chaque question, sélectionnez la réponse la plus proche de vos pensées et sentiments actuels.		Très insatisfait(e)	Insatisfait(e)	Ni satisfait(e) ni insatisfait(e)	Satisfait(e)	Très satisfait(e)
T7	Etes-vous satisfait(e) de la qualité de l'aide psychologique proposée ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
T8	Que pensez-vous de la chirurgie et/ou des traitements médicaux que vous avez reçus ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
T9	Que pensez-vous de la qualité des informations que vous avez reçues au sujet des médicaments, de la chirurgie et/ou des traitements médicaux ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
T10	Etes-vous satisfait(e) de vos échanges avec le personnel traitant ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>



FertiQoL International

Fertilitéit Kwaliteit van Leven Vragenlijst (2008)

Kies bij elke vraag het antwoord dat het beste aangeeft wat u denkt en voelt (plaats een vinkje in het bijbehorende hokje). Uw antwoorden moeten weergeven wat u op dit moment denkt en voelt. Sommigen vragen kunnen gaan over uw privé-leven. Deze vragen zijn echter nodig om een compleet beeld te krijgen van uw leven.

Vul de items die met een sterretje (*) zijn gemarkeerd alleen in als u een partner heeft.

Kies bij elke vraag het antwoord dat het beste weergeeft hoe u zich op dit moment voelt		Zeer slecht	Slecht	Niet goed, niet slecht	Goed	Zeer goed
A	Hoe is uw gezondheid volgens u?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Kies bij elke vraag het antwoord dat het beste weergeeft hoe u zich op dit moment voelt		Zeer ontevreden	On- tevrede	Niet tevreden, niet ontevreden	Tevreden	Zeer tevreden
B	Bent u tevreden met de kwaliteit van uw leven?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Kies bij elke vraag het antwoord dat het beste weergeeft hoe u zich op dit moment voelt		Absoluut	In hoge mate	In zekere mate	Niet zo erg	Helemaal niet
Q1	Worden uw aandacht en concentratie belemmerd door gedachten over onvruchtbaarheid?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Q2	Denkt u dat u niet vooruit kunt gaan met andere doelen en plannen in uw leven vanwege vruchtbaarheidsproblemen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Q3	Voelt u zich leeg of uitgeput vanwege vruchtbaarheidsproblemen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Q4	Denkt u dat u uw vruchtbaarheidsproblemen aankunt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Kies bij elke vraag het antwoord dat het beste weergeeft hoe u zich op dit moment voelt		Zeer ontevreden	On- tevrede	Niet tevreden, niet ontevreden	Tevreden	Zeer tevreden
Q5	Bent u tevreden met de steun die u krijgt van vriend(inn)en met betrekking tot uw vruchtbaarheidsproblemen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
*Q6	Bent u tevreden met uw seksuele relatie ondanks dat u vruchtbaarheidsproblemen heeft?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Kies bij elke vraag het antwoord dat het beste weergeeft hoe u zich op dit moment voelt		Altijd	Zeer vaak	Redelijk vaak	Zelden	Nooit
Q7	Veroorzaken uw vruchtbaarheidsproblemen gevoelens van jaloezie en wrok?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Q8	Ervaart u verdriet en/of gevoelens van verlies over het feit dat u geen kinderen (meer) kunt krijgen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Q9	Wisselt uw stemming van hoopvol tot wanhopig vanwege vruchtbaarheidsproblemen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Q10	Bent u in sociaal opzicht geïsoleerd vanwege vruchtbaarheidsproblemen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
*Q11	Gaan uw partner en u teder en liefhebbend met elkaar om ondanks het feit dat u vruchtbaarheidsproblemen heeft?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Q12	Staan uw vruchtbaarheidsproblemen uw dagelijkse werk of verplichtingen in de weg?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Q13	Voelt u zich vanwege uw vruchtbaarheidsproblemen ongemakkelijk bij sociale gelegenheden als vakanties en festiviteiten?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Q14	Denkt u dat uw familie kan begrijpen wat u doormaakt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Kies bij elke vraag het antwoord dat het beste weergeeft hoe u zich op dit moment voelt		In extreem hoge mate	In hoge mate	In zekere mate	Een beetje	Helemaal niet
*Q15	Hebben uw vruchtbaarheidsproblemen de band met uw partner versterkt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Q16	Voelt u zich somber en verdrietig door uw vruchtbaarheidsproblemen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Q17	Bent u door uw vruchtbaarheidsproblemen minder dan mensen met kinderen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Q18	Heeft u last van vermoeidheid vanwege vruchtbaarheidsproblemen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
*Q19	Hebben vruchtbaarheidsproblemen een negatieve invloed gehad op uw relatie?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
*Q20	Vindt u het moeilijk om met uw partner over uw gevoelens met betrekking tot onvruchtbaarheid te spreken?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
*Q21	Bent u tevreden met uw relatie ondanks het feit dat u vruchtbaarheidsproblemen heeft?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Q22	Voelt u sociale druk om (meer) kinderen te krijgen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Q23	Maken uw vruchtbaarheidsproblemen u boos?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Q24	Voelt u pijn of lichamelijk ongemak vanwege uw vruchtbaarheidsproblemen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

© European Society of Human Reproduction & Embryology and American Society of Reproductive Medicine

FertiQoL International

Optionele behandelingsmodule

Bent u begonnen met vruchtbaarheidsbehandeling (hiermee worden zowel medische consultaties als medische ingrepen bedoeld)? Indien Ja, beantwoordt u dan ook de onderstaande vragen. Kies bij elke vraag het antwoord dat het beste aangeeft wat u denkt en voelt (plaats een vinkje in het bijbehorende hokje). Uw antwoorden moeten weergeven wat u op dit moment denkt en voelt. Sommigen vragen kunnen gaan over uw privé-leven. Deze vragen zijn echter nodig om een compleet beeld te krijgen van uw leven.

Kies bij elke vraag het antwoord dat het beste weergeeft hoe u zich op dit moment voelt		Altijd	Zeer vaak	Redelijk vaak	Zelden	Nooit
T1	Heeft uw vruchtbaarheidsbehandeling een negatieve invloed op uw stemming?	<input type="checkbox"/>				
T2	Zijn de medische voorzieningen die u graag zou gebruiken beschikbaar voor u?	<input type="checkbox"/>				

Kies bij elke vraag het antwoord dat het beste weergeeft hoe u zich op dit moment voelt		Heel veel	Veel	Redelijk veel	Een beetje	Helemaal niet
T3	Hoe gecompliceerd is de procedure en/of toediening van medicatie voor uw vruchtbaarheidsbehandeling(en)?	<input type="checkbox"/>				
T4	Heeft u last van het effect dat de behandeling op uw dagelijkse of werkgerelateerde activiteiten heeft?	<input type="checkbox"/>				
T5	Heeft u het gevoel dat het medische personeel dat u voor uw vruchtbaarheidsbehandeling ziet, begrijpt wat u doormaakt?	<input type="checkbox"/>				
T6	Heeft u last van de lichamelijke bijwerkingen van de medicatie en de vruchtbaarheidsbehandeling?	<input type="checkbox"/>				

Kies bij elke vraag het antwoord dat het beste weergeeft hoe u zich op dit moment voelt		Zeer ontevreden	On- tevrede	Niet tevreden, niet ontevreden	Tevreden	Zeer tevreden
T7	Bent u tevreden met de kwaliteit van de voorzieningen die u ter beschikking staan voor uw emotionele behoeften?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
T8	Hoe tevreden bent u met de chirurgische en/of medische behandeling(en) die u hebt gehad?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
T9	Hoe tevreden bent u met de kwaliteit van informatie die u over medicatie, chirurgie en/of medische behandeling hebt ontvangen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
T10	Bent u tevreden over het contact dat u met het medische personeel heeft dat u voor uw vruchtbaarheidsbehandeling ziet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>



ANEXO 8. Cuestionario de reacciones físicas adversas



CUESTIONARIO DE EFECTOS SECUNDARIOS

Marque con una X los efectos adversos que ha experimentado debido a la medicación y procedimiento médico:

<p>Sistema nervioso central:</p> <p><input type="checkbox"/> Cefaleas</p> <p><input type="checkbox"/> Cambios de humor</p> <p><input type="checkbox"/> Mareo</p> <p><input type="checkbox"/> Sueño</p> <p>Cardiovasculares:</p> <p><input type="checkbox"/> Sofocos</p> <p><input type="checkbox"/> Cambio de tensión arterial</p> <p><input type="checkbox"/> Palpitaciones</p> <p>Respiratorios:</p> <p><input type="checkbox"/> Irritación nasal</p> <p><input type="checkbox"/> Infección respiratoria</p> <p><input type="checkbox"/> Rinitis</p> <p><input type="checkbox"/> Lagrimeo</p> <p><input type="checkbox"/> Infección respiratoria</p> <p>Genitourinarias:</p> <p><input type="checkbox"/> Prurito vaginal</p> <p><input type="checkbox"/> Sangrado vaginal</p> <p><input type="checkbox"/> Tirantez en el pecho</p> <p><input type="checkbox"/> Alteraciones urinarias</p> <p>Musculoesqueléticos:</p> <p><input type="checkbox"/> Dolor de espalda</p> <p><input type="checkbox"/> Dolor muscular</p> <p>Piel:</p> <p><input type="checkbox"/> Acné</p> <p><input type="checkbox"/> Seborrea</p> <p><input type="checkbox"/> Hirsutismo</p> <p><input type="checkbox"/> Alopecia</p> <p>Endocrinometabólicas:</p> <p><input type="checkbox"/> Cambios de pesa</p> <p><input type="checkbox"/> Retención de líquidos</p> <p><input type="checkbox"/> Piernas hinchadas</p> <p>Gastrointestinales:</p> <p><input type="checkbox"/> Hinchazón</p> <p><input type="checkbox"/> Nauseas</p> <p><input type="checkbox"/> Cambios de apetito</p> <p><input type="checkbox"/> Diarrea</p>	<p>Reacciones en el lugar de la inyección:</p> <p><input type="checkbox"/> Enrojecimiento</p> <p><input type="checkbox"/> Picor</p> <p><input type="checkbox"/> Escozor</p> <p>Dolor en el momento de la recuperación de ovocitos (punción)</p> <p><input type="checkbox"/> Nada o muy poco</p> <p><input type="checkbox"/> Bastante</p> <p><input type="checkbox"/> Mucho</p> <p>Otras:</p>
---	--

SIDE EFFECTS QUESTIONNAIRE

Mark with an X the secondary effects experienced during the treatment cycle:

<p>Central Nervous System:</p> <p><input type="checkbox"/> Headaches</p> <p><input type="checkbox"/> Humor changes</p> <p><input type="checkbox"/> Dizzy</p> <p><input type="checkbox"/> Somnolence</p> <p>Cardiovascular:</p> <p><input type="checkbox"/> Hot Flashes</p> <p><input type="checkbox"/> Change of blood pressure</p> <p><input type="checkbox"/> Palpitations</p> <p>Respiratory:</p> <p><input type="checkbox"/> Nasal irritation</p> <p><input type="checkbox"/> Respiratory infection</p> <p><input type="checkbox"/> Rhinitis</p> <p><input type="checkbox"/> Tearing</p> <p><input type="checkbox"/> Respiratory infection</p> <p>Genitourinary:</p> <p><input type="checkbox"/> Vaginal itching</p> <p><input type="checkbox"/> Vaginal bleeding</p> <p><input type="checkbox"/> Tightness in chest</p> <p><input type="checkbox"/> Urinary disorders</p> <p>Musculoskeletal:</p> <p><input type="checkbox"/> Back pain</p> <p><input type="checkbox"/> Muscle pain</p> <p>Skin:</p> <p><input type="checkbox"/> Acne</p> <p><input type="checkbox"/> Hirsutism</p> <p><input type="checkbox"/> Alopecia</p> <p>Endocrine-metabolic:</p> <p><input type="checkbox"/> Weight change: _____ kg</p> <p><input type="checkbox"/> Fluid retention</p> <p><input type="checkbox"/> Leg swelling</p>	<p>Gastrointestinal:</p> <p><input type="checkbox"/> Swelling/ Bloating</p> <p><input type="checkbox"/> Nauseas</p> <p><input type="checkbox"/> Changes in appetite</p> <p><input type="checkbox"/> Diarrhea</p> <p>Reactions at the injection site:</p> <p><input type="checkbox"/> Redness</p> <p><input type="checkbox"/> Itch</p> <p><input type="checkbox"/> Stinging</p> <p>Pain during oocyte retrieval:</p> <p><input type="checkbox"/> None or mild</p> <p><input type="checkbox"/> A lot</p> <p><input type="checkbox"/> I had general anaesthesia during the egg retrieval procedure</p> <p>Other:</p> <p>_____</p>
---	--

ANEXO 9. Hoja de registro inicial

2017 EMAQOL

Conventional ovarian stimulation vs. in vitro oocyte maturation (IVM) followed by in vitro fertilisation (IVF): differences in patients' EMotional Adjustment and Quality Of Life

Information sheet

Badge

Patient identification number:

Phone number : ♀

♂

Email :

Date of final assessment : __ / __ / 20__

Information sheet END

1
Study Unit CRG UZB

2. Treatment: IVM

number of visits to the centre from intake (including intake) until first pregnancy test: ____

time interval from from intake until first pregnancy test : ____ days

number of oocyte-cumulus complexes obtained: ____

number of embryos available for transfer or cryopreservation: ____

- egg collection under local anaesthetic
- egg collection under general anaesthetic
- freeze all d3
- freeze all d5
- fresh ET d5
- number of embryos transferred
- no embryo available

 Conventional IVF

number of visits to the centre from intake (including intake) until first pregnancy test: ____

time interval from from intake until first pregnancy test : ____ days

number of oocyte-cumulus complexes obtained: ____

number of embryos available for transfer or cryopreservation: ____

- egg collection under local anaesthetic
- egg collection under general anaesthetic
- hCG trigger
- GnRHagonist trigger
- freeze-all d3
- freeze-all d5
- fresh ET d3
- fresh ET d5

- number of embryos transferred
- no embryo available

3. Outcome

- negative
- biochemical pregnancy
- ectopic pregnancy
- spontaneous abortion
- missed abortion
- singleton clinical pregnancy with fetal heartbeat
- twin clinical pregnancy with fetal heartbeat

Date / Signature Investigator

Signature

Stamp

Date

ANEXO 10. Hoja de registro final

2017 EMAQOL

Conventional ovarian stimulation vs. in vitro oocyte maturation (IVM) followed by in vitro fertilisation (IVF): differences in patients' **EM**otional **A**djustment and **Q**uality **O**f **L**ife

Information sheet

Badge

Patient identification number:

Phone number : ♀

♂

Email :

Date of intake : __ / __ / 20__

2. Demographics :

- Age : ≥ 18 - <37 years
Date of birth : ___ / ___ / ____
- Ethnic Origin :
 - White
 - Black
 - Asian
 - Arab
 - Other
- Ethnicity
 - Hispanic/Latino
 - Non – Hispanic/Latino
- Sexual preference
 - Heterosexual
 - Homosexual

3. Education level:

- Primary school
- Secondary school
- High school or University

4. Employment status

- Current job: _____
- Currently unemployed

5. Religion

- I prefer not to disclose this

- No religion
- Christian
- Jew
- Islamic
- Buddhist
- other: _____

6. Habits

- Daily hours of sleep (average) : _____

- Smoking :
 - Y / N
 - Amount / Day : _____
 - Previous history of smoking : Y / N
 - Amount / Day : _____
 - How long has it been since the patient quit : _____ year

- Alcohol consumption:
 - Y / N
 - Units / Day _____

7. Medical history at intake

Diagnosis	Previous	Current

5. Current medication:

6. Psychological / psychiatric history:

- I never consulted a mental health professional and I think I never needed one.
- I never consulted a mental health professional but I think I should have.
- I occasionally consulted a mental health professional.
- I am currently In psychological, psychotherapeutical and / or psychopharmacological treatment

7. Obstetrical history at intake

- G , clinical pregnancy _____
- P , ≥20w and/or ≥500g birth weight _____
- A , clinical miscarriage _____
- M , liveborn children _____

6. Fertility history at intake

- **Primary / Secondary infertility**

- **Etiology :**
 - Male factor
 - Endometriosis
 - Ovulatory disorder
 - Tubal factor
 - Idiopathisch
 - Other:

- **Duration of infertility:**

- **Previous fertility treatment:**
 - Ovulation induction; number of cycles: ___
 - Artificial insemination; number of cycles: ___
 - Laparoscopic ovarian drilling

- **Menstrual cycle :**
 - Regular (between 24 and 35 days)
 - Irregular (<24 or >35 days)

- **Ovarian function testing :**

(preliminary testing at intake)

AFC ___ (date: / /20)

AMH ___ (date: / /20)

FSH ___ (date: / /20)

LH ___ (date: / /20)

Free testosterone FTc ___ (date: / /20)

SHBG ___ (date: / /20)

- **PCOS phenotype:**

A (PCOM + OA + HA)

B (OA + HA)

C (PCOM + HA)

D (PCOM + OA)

7. Parameters

L = ___ cm

W = ___ kg

BMI = ___ kg/m²

Date / Signature Investigator

Signature

Stamp

Date