



Ministerio de
Salud

Gobierno de Chile

ORIENTACIONES TÉCNICAS PARA EL MANEJO DE LA INFERTILIDAD DE BAJA COMPLEJIDAD

2013



ÍNDICE

| | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| I. INTRODUCCIÓN | 6 |
| Definición de Infertilidad | 6 |
| II. ANTECEDENTES | 7 |
| III. PREVALENCIA Y MAGNITUD DE LA INFERTILIDAD | 8 |
| IV. OBJETIVOS | 9 |
| 1. OBJETIVO GENERAL | 9 |
| 2. OBJETIVOS ESPECIFICOS | 9 |
| V. RECOMENDACIONES PARA EL NIVEL PRIMARIO | 10 |
| 1. Promoción para la salud | 10 |
| 2. Pesquisa de la enfermedad | 10 |
| 3. Pesquisa y tratamiento de co-morbilidades según normas | 10 |
| 4. Derivación oportuna de casos a niveles de mayor complejidad | 10 |
| 5. Evaluar el impacto de la Infertilidad en la calidad de vida de la pareja | 11 |
| VI. RECOMENDACIONES PARA EL NIVEL SECUNDARIO | 12 |
| 1. Evaluación anatómica de útero y ovarios | 13 |
| 2. Evaluación de la función ovárica | 13 |
| 3. Evaluación de la reserva ovárica (RO) | 14 |
| 4. Evaluación anatómica de las Trompas de Falopio | 15 |
| 5. Evaluación del factor masculino | 16 |
| VII. RECOMENDACIONES PARA EL DESARROLLO DE CIRUGÍA GINECOLÓGICA MÍNIMAMENTE INVASIVA EN PACIENTES INFÉRTILES | 18 |
| 1. Implementación y desarrollo de Laparoscopia Ginecológica | 18 |
| 2. Implementación y desarrollo de la Histeroscopia | 18 |
| 3. Microcirugía tubaria | 18 |
| VIII. RECOMENDACIONES PARA REALIZAR TERAPIAS DE REPRODUCCIÓN MÉDICAMENTE ASISTIDA DE BAJA COMPLEJIDAD: (EOC/IA) | 20 |
| 1. Estudio previo a la IA | 20 |
| 2. Indicaciones de la IA | 20 |
| 3. Factores Pronósticos (69,77) | 21 |

| | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|----|
| IX. PROTOCOLOS DE TRATAMIENTO | 22 |
| X. IMPLEMENTACIÓN DE LAS ORIENTACIONES TÉCNICAS | 25 |
| XI. RECOMENDACIONES | 26 |
| XII. REFERENCIAS | 29 |
| XIII. ANEXOS | 39 |
| ANEXO 1. Niveles de Evidencia y Grados de Recomendación | 39 |
| ANEXO 2. Criterios para la derivación directa al nivel terciario | 43 |
| ANEXO 3. Cuestionario de Calidad de Vida en Infertilidad: FertiQol | 44 |
| ANEXO 4. Exposiciones laborales relacionadas a Disfunciones Reproductivas: Infertilidad | 45 |
| ANEXO 5. "Check List" para el diagnóstico de Infertilidad | 47 |
| ANEXO 6. Estructura de la Red Asistencial en Infertilidad | 48 |
| ANEXO 7. Glosario | 50 |

Norma General Técnica N° 159
Orientaciones Técnicas para el manejo de la Infertilidad de Baja Complejidad
Resolución Exenta N° 814

Santiago, 19 noviembre 2013

Programa Nacional Salud de la Mujer
Departamento Ciclo Vital.

PROFESIONALES QUE PARTICIPAN:

ELABORACIÓN DEL DOCUMENTO

- 1 Fernando Zegers Hochschild, Médico Miembro del Reproductive Medicine Committee, Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia, RMC/FIGO. Miembro de la Unidad de Medicina Reproductiva Clínica las Condes.
- 2 Cristián Campos Velásquez, Médico Gineco Obstetra Hospital Regional de Concepción
- 3 Pablo Céspedes Pino, Ginecólogo, especialista en Medicina Reproductiva. Unidad de Medicina Reproductiva IDIMI, Universidad de Chile. Miembro de la Directiva de la Sociedad Chilena de Medicina Reproductiva (SOCMER).
- 4 Verónica Chamy, Médico Gineco Obstetra Hospital Carlos Van Buren
- 5 Luigi Devoto Canessa, Médico Hospital San Borja IDIMI Universidad de Chile.
- 6 Javier Escalona Mondaca, Hospital San Juan de Dios de La Serena. Sub - especialidad de Medicina Reproductiva e infertilidad Médico Becado Medicina Reproductiva
- 7 Ricardo Pommer Tellez, Médico Jefe, Programa de Reproducción Asistida, Instituto de Investigaciones Materno Infantil (IDIMI), Facultad de Medicina Universidad de Chile. Hospital San Borja Arriarán.

COLABORADORES

- 8 Solange Burgos Estrada, Matrona Unidad de Salud de la Mujer. Depto. de Gestión de Procesos Clínicos Asistenciales. División de Gestión de la Red Asistencial. Ministerio de Salud
- 9 Marco Clavero Pérez, Médico Gineco obstetra, Asesor Programa Salud de la Mujer Ministerio de Salud.
- 10 Rodrigo Liberona, Representante Queremos Ser Padres.
- 11 Miriam González Opazo, Matrona Encargada Programa Salud de la Mujer. Ministerio de Salud
- 12 Eghon Guzmán Bustamante, Médico Gineco obstetra Asesor Programa Salud de la Mujer, Ministerio de Salud
- 13 Jessica Hermosilla, Matrona Encargada del Programa Salud de la Mujer. Servicio Salud Valparaíso - San Antonio
- 14 Mario Pablo Montenegro, Médico Gineco-obstetra, Jefe Depto. de Gestión de Procesos Clínicos Asistenciales. División de Gestión de la Red Asistencial, Ministerio de Salud
- 15 Patricia Ramírez, Presidenta Queremos Ser Padres
- 16 Omar Sandoval, Médico Subdirector Área de la Mujer Centro Asistencial Sótero del Río.

REVISIÓN Y EDICIÓN:

Edición y responsabilidad técnica: División Prevención y Control de Enfermedades. Subsecretaría de Salud Pública .y División Gestión de la Red Asistencial Subsecretaría de Redes Asistenciales Ministerio de Salud.

- Dra. Lorna Luco Canales Jefa División Prevención y Control de Enfermedades
- Dra. Sylvia Santander Rigollet. Encargada del Programa Nacional de Adolescentes y Jóvenes. Jefa del Dpto. de Ciclo Vital. Asesora Ministerial de Género
- Dr. Mario Paublo Montenegro Gineco-obstetra. Jefe Depto. de Gestión de Procesos Clínicos Asistenciales. División de Gestión de la Red Asistencial, Ministerio de Salud
- Miriam González Opazo. Matrona Encargada del Programa Nacional Salud de la Mujer. Ministerio de Salud.
- Dr. Eghon Guzmán Asesor Programa Nacional Salud de la Mujer. Ministerio de Salud.
- Dr. Marco Clavero Asesor Programa Nacional Salud de la Mujer. Ministerio de Salud.
- Solange Burgos Estrada, Matrona Unidad de la Mujer. Dpto. de Gestión de Procesos Clínicos Asistenciales. DIGERA, MINSAL.

I. INTRODUCCIÓN

En los últimos años, a nivel internacional, se ha ido incorporando progresivamente el concepto de Salud Sexual y Reproductiva (SSR), desarrollado por la Organización Mundial de la Salud (OMS), aprobado en la Conferencia Internacional sobre Población y el Desarrollo (El Cairo 1994), y ratificado posteriormente en sucesivos eventos internacionales.

La Organización Mundial de la Salud (OMS), define salud reproductiva como una condición de bienestar físico, mental y social en los aspectos relativos al sistema reproductivo en todas las etapas de la vida. Implica que las personas puedan tener una vida sexual satisfactoria y segura, que tengan la capacidad de tener hijos, la libertad de decidir si quieren tenerlos, cuándo y con qué frecuencia. En esta última condición está implícito el derecho de hombres y mujeres de estar informados y tener acceso a métodos de regulación de la fertilidad que sean seguros, eficaces, asequibles y aceptables y, también, el derecho a acceder a servicios de salud adecuados que permitan a la mujer llevar a término su embarazo y tener un parto de forma segura.

La atención integral de la salud sexual y reproductiva incluye el conjunto de métodos, técnicas y servicios que contribuyen a la salud y al bienestar reproductivo, al prevenir y resolver los problemas relacionados con la sexualidad y la reproducción.

Para responder a las necesidades en los diferentes períodos de la vida, los centros que imparten programas de educación y servicios en salud sexual y reproductiva deben incluir la prevención, el tratamiento y apoyo de la pareja infértil.

Este documento pretende establecer recomendaciones de acciones preventivas, diagnósticas, terapéuticas y definir un modelo de atención de la Red Asistencial, para enfrentar la Infertilidad, con el objetivo de lograr una implementación gradual de este modelo. De esta manera este documento, permitirá a los Servicios de Salud, hacer un diagnóstico local e iniciar el proceso de implementación y establecer una coordinación que ponga en contacto a las parejas infértiles, el equipo de salud y los tratamientos seguros y efectivos.

Actualmente FONASA, financia tratamientos de baja complejidad a través de un programa piloto, que comenzó en Julio del 2011 en Valparaíso. Por primera vez, el sistema de salud público financia tratamientos de baja complejidad, que van desde la estimulación ovárica, hasta la inseminación intrauterina.

Definición de Infertilidad

En 2009 la OMS, junto con un conglomerado de organizaciones internacionales, reconoce a la Infertilidad como “una enfermedad del Sistema Reproductivo definida como la incapacidad de lograr un embarazo clínico después de 12 meses o más de relaciones sexuales no protegidas” (1,2). Esta decisión se basa en sus múltiples efectos en las personas que la padecen, así como en su núcleo familiar, social y laboral. Estudios psicosociales demuestran que el estrés y la angustia generada por la infertilidad es sólo comparable a vivir con cáncer o SIDA. Para muchos/as, la infertilidad genera un estigma que produce aislamiento, desesperanza y fractura las relaciones de pareja.

II. ANTECEDENTES

Se ha correlacionado el impacto en la calidad de vida de las mujeres infértiles con el acceso y calidad de la atención recibida. En los países desarrollados con cobertura total de esta enfermedad, el miedo y estrés marital es rápidamente contenido al iniciarse el estudio y tratamiento. Sin este factor protector se observan niveles crecientes de sufrimiento, aislamiento e incluso violencia. En casos extremos se producen enfermedades con riesgo vital y muerte (3).

Un enfoque integral de los problemas de Salud Sexual y Reproductiva (SSR) de una población debe considerar tanto la provisión de modernas y seguras tecnologías anticonceptivas como el estudio y tratamiento de la infertilidad, siendo la equidad un principio básico para garantizar el derecho a la SSR, sin embargo, en Chile existe un desbalance entre un acceso universal a Planificación Familiar y un acceso limitado a la atención especializada de las parejas infértiles.

Existen fortalezas en el Sistema Público de Salud, respecto a la capacidad instalada de recursos humanos y físicos de los establecimientos del Ministerio de Salud, destacando el concepto de Red Asistencial para dar estructura a un modelo de atención que deposita su confianza en la calidad humana y técnica de los profesionales de la salud.

El Modelo de Red Asistencial para la atención de parejas que consultan por problemas de fertilidad, requiere la formación de médicos y matronas(es) para enfrentar esta problemática. Esta estrategia es la más rápida y costo-eficiente, para optimizar los esfuerzos de los especialistas que trabajan en Infertilidad.

Los profesionales médicos y matronas(es) con formación en Medicina Reproductiva, deben incorporarse en el nivel secundario, trabajar en forma coordinada con el nivel terciario, aportando a la formación, normalización y funcionamiento de policlínicos de infertilidad y unidades de medicina reproductiva.

III. PREVALENCIA Y MAGNITUD DE LA INFERTILIDAD

La Infertilidad es un problema de salud importante, observándose un aumento progresivo de su prevalencia, por diversos factores entre los que destaca la postergación del primer embarazo (150).

A nivel internacional, se estima que su prevalencia alcanza a un 10-15 % de las parejas (6,7): un 40 a 45% de los casos aproximadamente afecta a mujeres; un 35% a 40% a hombres y, en un 20 a 30% casos, a ambos miembros de la pareja (14, 151)

En la población general, se ha estimado que el 85% de las parejas habrá concebido al cabo de un año de actividad sexual regular no protegida. Esta posibilidad acumulada aumenta a 92% al cabo de 24 meses y a 93% al cabo de 3 años (152, 153, 154).

Un estudio realizado por el Instituto de Investigaciones Materno Infantil (IDIMI) concluye que la infertilidad en Chile afecta al 10,4% de las mujeres en edad fértil al año de matrimonio; y que a los 8 años de matrimonio permanece infértil el 4% de las parejas (4).

Aplicando las tasas de prevalencia comunicadas en el estudio del IDIMI al total de mujeres chilenas en edad fértil (entre 15 y 44 años) que informa el INE en 2009 (3.957.257), se puede estimar que unas 411.554 mujeres, podrían presentar infertilidad y hasta 158.290 de ellas sufrirían una infertilidad de larga duración en su vida de pareja. Esto las puede llevar a solicitar servicios por infertilidad a lo largo de sus 30 años de vida reproductiva, requiriendo de intervenciones terapéuticas de complejidad variable que deben ser implementadas en cantidad y calidad acorde a la demanda proyectada.

Respecto a la Población Beneficiaria Fonasa 2010, las mujeres en edad fértil son 3.507.325, de las cuales según prevalencia estimada 10% (350.733 mujeres) presentará problemas de infertilidad al primer año de vida en pareja y un 4% (140.293 mujeres) a los 8 años permanecerá infértil (Fuente: Deis Minsal).

Según los registros de la Red Latinoamericana de Reproducción Asistida (REDLARA) el año 2009 se realizaron en Chile, 1917 Terapias de alta complejidad (5). Considerando sólo la población de mujeres entre 25 y 40 años (1.810.742 mujeres) se estimó que, asumiendo una prevalencia de la enfermedad de un 10% y un requerimiento de TRA de alta complejidad del 30%, estos cubrieron menos del 3,5% de los requerimientos teóricos de estas terapias (54.322).

IV. OBJETIVOS

1. OBJETIVO GENERAL

Establecer recomendaciones técnicas generales para el “Estudio y Tratamiento de la Pareja Infértil”, orientadas a un óptimo funcionamiento de cada Nivel de Atención de la Red Asistencial, según su capacidad resolutive.

2. OBJETIVOS ESPECIFICOS

- 2.1 Entregar recomendaciones en promoción de la salud, prevención primaria y secundaria de la infertilidad.
- 2.2 Entregar recomendaciones sobre pesquisa, diagnóstico y manejo terapéutico de la pareja infértil.
- 2.3 Establecer criterios de derivación entre centros de distinta complejidad y capacidad resolutive.
- 2.4 Apoyar decisiones clínicas en circunstancias específicas.
- 2.5 Fomentar la educación continua y la docencia.
- 2.6 Establecer un modelo de atención en la Red Asistencial a ser implementado en forma gradual en el país.

Para el logro de esos objetivos es esencial contar con un marco regulatorio, siendo este uno de los objetivos fundamentales de éstas orientaciones técnicas para el Manejo de la Infertilidad de Baja Complejidad.

V. RECOMENDACIONES PARA EL NIVEL PRIMARIO

El nivel primario está representado por consultorios urbanos, (CECOF), consultorios rurales y los centros de salud familiar (CESFAM). Si bien atienden baja complejidad, su importancia es central, pues da acceso a la población beneficiaria, siendo la base de la Red Asistencial.

Para lograr los objetivos de este modelo, se debe favorecer la participación de la comunidad, motivar a las personas usuarias en el autocuidado, entregar orientaciones favorables para la salud y hacer que estos se incorporen al Sistema y accedan a sus prestaciones.

Funciones del Nivel Primario:

1. Promoción para la salud.
2. Pesquisa de la enfermedad.
3. Pesquisa y tratamiento de comorbilidades según normas.
4. Derivación oportuna de casos a niveles de mayor complejidad.
5. Evaluar el impacto de la Infertilidad en la calidad de vida de la pareja.

1. Promoción para la salud

El establecimiento de atención primaria debe promover actividades educativas y sociales en el centro de salud y en la comunidad, centradas en la promoción de la salud sexual y reproductiva. Se pretende entregar a la comunidad información que le permita tomar decisiones informadas sobre su proyecto de vida y plan de familia, elementos de autocuidado en SSR y cercanía para consultar en forma temprana en este nivel.

2. Pesquisa de la enfermedad

El diagnóstico de infertilidad se hará según los estándares de la OMS, esto es: “enfermedad del Sistema Reproductivo definida como la incapacidad de lograr un embarazo clínico después de 12 meses o más de relaciones sexuales no protegidas” (6,7).

3. Pesquisa y tratamiento de co-morbilidades según normas

La consulta por Infertilidad debe generar una respuesta integral del equipo de salud, de esta manera se pretende, además de un oportuno diagnóstico y derivación, la detección y manejo activo de comorbilidades como trastornos nutricionales, enfermedades crónicas, tabaquismo, abuso de alcohol y drogas, entre otras. Es una excelente oportunidad para reforzar las intervenciones de promoción de la Salud en estas áreas y promover el autocuidado. Las pacientes obesas deben ser derivadas con una baja de 5 a 10% del peso, respecto al inicio a control.

4. Derivación oportuna de casos a niveles de mayor complejidad

Al momento de realizar la derivación, se debe analizar si hay elementos de mal pronóstico que justifiquen la interconsulta directa y prioritaria al nivel secundario. Las directrices básicas para esta decisión se resumen en el Anexo 2.

5. Evaluar el impacto de la Infertilidad en la calidad de vida de la pareja

Se recomienda aplicar el Cuestionario de Calidad de Vida en la Infertilidad conocido como FertiQoI, para evaluar a ambos miembros de la pareja. Si bien hay consenso en que a todas las parejas infértiles se les debe ofrecer ayuda psicológica, este instrumento puede ayudar a la detección de casos que requieren una intervención prioritaria. Para mejor conocimiento de este instrumento ver Anexo 3 y referencias (8). Esta es una investigación psicosocial de enorme valor epidemiológico que nos retroalimentará y ayudará al diseño de políticas públicas y en la distribución de recursos.

VI. RECOMENDACIONES PARA EL NIVEL SECUNDARIO

Estudio y tratamiento de la pareja infértil en base a un modelo de resolución de problemas.

El Nivel Secundario está representado por los Centros de Referencia en Salud (CRS) y los Consultorios Adosados de Especialidades (CAE/CDT) de Hospitales de alta y mediana complejidad.

En este nivel, se debe contar con una/un profesional matrona o matrócn con entrenamiento en medicina reproductiva, para realizar la coordinación entre el nivel primario, secundario y terciario. La incorporación de este profesional, debe ser progresiva, según realidad de cada Servicio de Salud, priorizando en Hospitales de Mayor Complejidad. La derivación al nivel terciario de Alta Complejidad, debe realizarla un médico gineco obstetra entrenado o con formación en medicina reproductiva

Acciones:

Realizar una anamnesis detallada de la pareja, examen físico y ultrasonográfico más un espermio-grama se determina si se requiere derivación inmediata a un centro de alta complejidad o se puede realizar un estudio y tratamiento simplificado para casos de buen pronóstico (ver Anexo 2: Criterios de derivación inmediata al Nivel Terciario)

En la anamnesis realizada en el nivel secundario se insistirá en confirmar el diagnóstico, por lo tanto se debe tener en claro las siguientes preguntas:

¿Ha estado al menos un año con su pareja actual, teniendo relaciones sexuales no protegidas, es decir, sin uso de condón u otro método anticonceptivos?

¿Tiene usted relaciones sexuales vaginales, con penetración del pene, al menos 3 veces a la semana?

Si la respuesta a ambas preguntas es positiva, se confirma el diagnóstico de Infertilidad, que será primaria si la pareja nunca a concebido o secundaria si ya ha concebido anteriormente, incluyendo abortos y embarazos ectópicos. Debe quedar constancia del número de años de infertilidad al momento de la consulta. Si la infertilidad tiene más de tres años y/o la mujer, más de 35 años, la pareja debe ser considerada de "alto riesgo" reproductivo por lo tanto se deriva al Nivel Terciario inmediatamente (Anexo 2).

Continuando con la anamnesis, se hace necesario evaluar antecedentes personales, laborales y familiares que pudieran comprometer la salud general de la usuaria y factores que tengan influencia directa en la fertilidad, ya sea agravando, produciendo o siendo concomitante a la infertilidad.

Por lo anterior es necesario preguntar:

- Antecedentes familiares reproductivos, específicamente búsqueda de infertilidad en más de un miembro de las familias. En el caso de la mujer, investigar la edad de la menopausia de su madre.
- Antecedentes mórbidos, sobretudo infecciosos (enfermedades de transmisión sexual) y quirúrgicos abdominales, ya que estos pueden generar adherencias cicatriciales que afectan la relación tubo ovárica.

- Buscar signos y síntomas que orienten a un hipotiroidismo, tales como percepción de sequedad de piel y cabello, fatiga, desánimo, bradicardia, etc.
- Investigar si hay dificultad para tener relaciones sexuales, asociado o no a dolor. Esto, que en términos genéricos se llama vaginismo, puede afectar la vida reproductiva y la salud general de la persona así como su relación de pareja.
- Historia de dismenorrea y dispareunia que pueden orientar a endometriosis.
- Investigar la fecha del último Papanicolaou (PAP) y hacerlo si corresponde según las normas.
- Antecedentes personales de uso de cigarrillo, drogas, etc.
- Antecedentes laborales. Investigar exposición a productos químicos del agro así como a metales tales como plomo y mercurio, entre otros (Ver Anexo 4)

En el examen físico general se debe evaluar:

- Peso.
- Talla.
- IMC.
- Índice cintura-cadera.
- Caracteres sexuales secundarios.

Al evaluar la anatomía de los genitales externos, vagina y cuello uterino, se debe observar la integridad de la vulva, características del himen y verificar su complacencia, descartar infección vaginal, observar cuello uterino, hacer PAP si corresponde.

El estudio debe incluir:

1. Evaluación anatómica de útero y ovarios

El examen ginecológico bimanual, que se debe complementar con la Ultrasonografía transvaginal (USTV) en todos los casos pues permite amplificar el análisis de la anatomía pélvica. Detecta patología como Pólipos Endometriales, Miomas, sospechar de Malformaciones Mullerianas, reconoce patología anexial (Lesiones quísticas, sólidas, mixtas, Hidrosalpinx, Endometriomas) e incluso evaluar la reserva ovárica mediante el Conteo de Folículos Antrales (ver "Evaluación de la reserva ovárica"). Puede ser utilizada dirigida en el estudio de Sd. de Ovarios Poliquísticos y, de ser necesario en conjunto con medios de contraste, explorar la cavidad uterina (Hidrosonografía) y el factor tubario.

Además la USTV permite realizar evaluación del período periovulatorio, el cual se realiza determinando la presencia de un folículo dominante y su sincronía con las características del endometrio. Es recomendable concentrar las exploraciones desde aproximadamente cuatro días antes y hasta un día después de la sospecha de ovulación. Esto permite determinar fundamentalmente si el ciclo que se está evaluando fue ovulatorio.

2. Evaluación de la función ovárica

Anamnesis: Se centrará en investigar la regularidad de los ciclos menstruales, idealmente tomando como referencia el último año o como mínimo los últimos seis meses. Se considera ciclo regular cuando la menstruación ocurre con intervalos de 25 a 35 días. Según ello, las mujeres pueden tener ciclos regulares e irregulares.

a. Ciclos Regulares: se hará estudio de ciclo, mediante seguimiento folicular ecográfico que se inicia en la fase folicular temprana y tiene por objeto documentar ovulación, caracterizar el diámetro folicular previo a la ruptura, caracterizar el grosor y textura endometrial y caracterizar el moco cervical. Se utiliza este seguimiento para enseñarle a reconocer su período fértil.

b. Ciclo Irregulares pueden ser:

- Amenorrea, definida como falta de menstruación o períodos inter-menstruales \geq a 3 meses.
- Oligomenorrea, definida como falta de periodicidad en las menstruaciones, pero con intervalos $<$ 3 meses.
- Polimenorrea, definida como períodos inter-menstruales inferiores a 25 días que pueden traducir anovulación u ovulación disfuncional.

La progesterona sérica en fase lútea media (día 22-24 del ciclo) con niveles sobre 4 ng/ml, se considera el mejor método para confirmar ovulación. Además se puede realizar seguimiento ultrasonográfico que constituye un método para confirmar ovulación.

En la evaluación del factor ovulatorio, principalmente cuando se sospecha disfunción, se debe complementar el estudio con hormona folículo estimulante (FSH) y estradiol (E_2) en fase folicular temprana (día 3 de ciclo), prolactina sérica (PRL) y hormona estimulante del tiroide (TSH).

3. Evaluación de la reserva ovárica (RO)

La reserva ovárica (RO) representa la población de folículos primordiales y los folículos en reposo determinantes del potencial reproductivo de la mujer, sin embargo, por razones operativas, sólo podemos acceder a la cohorte de folículos antrales presentes en el ovario, y de esta deducimos el estado del pool global que constituye la RO.

La edad cronológica de la usuaria es el mayor determinante de la RO, pero existe una variabilidad individual en la tasa de envejecimiento ovárico. Por lo anterior se hace necesario un test que permita evaluar RO. En este sentido la medición sérica de FSH y el recuento de folículos antrales (AFC: sigla derivada del inglés Antral Follicle Count) mediante USTV en fase folicular temprana son los test de mayor utilización en Medicina Reproductiva. Actualmente el AFC es considerado el mejor test para predecir la respuesta ovárica y por ende la reserva ovárica

La determinación de la RO permitiría identificar mejor a las usuarias que podrían tener una inadecuada respuesta en caso de ser necesaria alguna TRA, tanto en el sentido de una pobre respuesta como en respuestas excesivas.

Por lo anterior, se justifica la difusión y entrenamiento profesionales médico ecografista y matronas(es) entrenadas(os) en efectuar el AFC. Si se identifican menos de 7 folículos antrales, la mujer debe ser referida a un centro especializado por sospecha de reserva ovárica disminuida.

La hormona antimulleriana debiera usarse en aquellas usuarias con FSH alterado y AFC bajo, en el nivel terciario.

4. Evaluación anatómica de las Trompas de Falopio

Las obstrucciones parciales o totales de las trompas de Falopio o las adherencias periováricas y de la pelvis menor son, de forma aislada o en combinación con otras patologías, responsables de aproximadamente el 15 a 30% de las causas de infertilidad.

Su estudio debe ser precedido por el espermiograma ya que la identificación de un factor masculino severo con indicación de terapias de alta complejidad hace innecesario someter al componente femenino de la pareja a procedimientos de permeabilidad tubaria (20).

Anamnesis: Debe sospecharse obstrucción de las trompas de Falopio, o impedimento en la captación de óvulos por inadecuada relación tubo-ovárica, en mujeres con antecedentes de procesos inflamatorios pelvianos (PIP), antecedentes de infecciones vaginales a repetición, muchas parejas sexuales. También debe sospecharse frente a antecedentes de embarazo ectópico, independiente del tratamiento recibido y cirugías abdomino-pélvicas, con o sin peritonitis.

Examen físico y ultrasonido convencional: Exceptuando la presencia de grandes hidrosalpinx, la identificación de patología tubaria y peritoneal es inaccesible al examen físico y ecográfico.

En general la evaluación de las trompas sólo es posible mediante exámenes complementarios como la histerosalpingografía (HSG) y laparoscopia con cromopertubación (LPC).

La HSG es el test de primera línea según la ESHRE (2,3) con grado de recomendación A para la exploración de la permeabilidad tubaria, ya que ha sido sometido favorablemente a estudios comparativos prospectivos, con adecuada descripción de la técnica e incorporación de ciego de los resultados contra el "goldstandard", la laparoscopia con cromopertubación. No obstante lo anterior presenta limitaciones para asegurar una normalidad tubaria y más aun para la valoración del factor tubo-peritoneal.

Belisle y cols. en un grupo de mujeres en que se informó tenían trompas permeables a la HSG, observaron que un 18% tenían algún grado de obstrucción o adherencias peritubarias a la LPC y en un 34% se encontró Endometriosis y/o Miomas. Un meta análisis basado en 3 estudios en que se realizó LPC sin saber el resultado previo de la HSG permitió estimar la Sensibilidad y la Especificidad de la HSG como test para descubrir obstrucción tubaria, los que fueron de 65% (95% IC 0.50-0.78) y 83% respectivamente (95% IC 0,77-0,88).

Existe evidencia sobre la necesidad de realizar tamizaje para Chlamydia trachomatis (mediante test de amplificación de nucleótidos, Ej.: PCR) antes de cualquier tipo de procedimiento de instrumentación uterina.

De no contar con ello, debiese ser administrada profilaxis antibiótica previa al procedimiento, la que pudiese ser acompañada de premedicación para manejo del dolor y discomfort asociado al procedimiento. GPP (GPP es Good Practice Point: Básicamente una Recomendación Grado C, según explica el Anexo 1)

Siendo la laparoscopia el "goldstandard", por ser un procedimiento más invasivo, es de segunda línea, excepto cuando hay antecedentes de cirugías previas, embarazos ectópicos, procesos inflamatorios

pelvianos o cirugía pélvica previa. A esto se agrega la sospecha de otras enfermedades como endometriosis y la presencia de lesiones anexiales o uterinas que tengan indicación quirúrgica. En estos casos la laparoscopia es la primera opción (24).

5. Evaluación del factor masculino

Anamnesis

Explorar frecuencia coital, presencia de disfunciones sexuales tales como dificultad para erección, falta de orgasmo, falta de eyaculación, eyaculación precoz.

Investigar historia de criptorquidia, enfermedades de transmisión sexual, dolor en los genitales externos, antecedentes de traumatismo testicular, uso de drogas que pueden afectar espermatogénesis, uso de anabólicos y Finasteride. Investigar aspectos laborales como exposición a factores ambientales tales como fertilizantes, uso de herbicidas en el campo, exposición a metales, entre otros, Plomo y Mercurio.

Espermiograma

Para ello se utilizan como parámetros a analizar los planteados por la Organización Mundial de la Salud. La OMS ha tomado valores de "referencia" en base a estudios de poblaciones de hombres fértiles. (Ver Manual OMS 2010)

Si bien es cierto el estudio inicial del semen según los criterios OMS tienen buena sensibilidad (89,6%), es pobre en especificidad. Lo anterior ocurre en parte por la amplia variabilidad de los parámetros seminales dentro de cada individuo a lo largo del tiempo.

Por tal razón, un solo examen de espermiograma puede detectar falsamente una anomalía hasta en el 10% de los casos, lo que se reduce a un 2% en caso de contar con 2 exámenes.

Por lo anterior, si el espermiograma realizado bajo los criterios OMS resulta normal, no es necesario repetirlo.

En caso de detectarse alguna anomalía, el tiempo óptimo para volver a repetirlo debiese ser de 3 meses (de acuerdo con el ciclo completo de la espermatogénesis), sin embargo la ansiedad de la pareja ante este retraso pudiese hacer plantear, en conjunto con ellos, un tiempo menor.

En caso de tener 2 exámenes alterados, el varón deberá ser sujeto de evaluaciones más detalladas de la función espermática en el Nivel Terciario, siempre en el contexto de una adecuada interpretación clínica de los hallazgos sugeridos por el examen.

Valores de Referencia para el análisis seminal (OMS 2010)

- Volumen: 1,5 mL o más.
- pH: 7,2 o más.
- Concentración espermática: 15 millones espermatozoides/mL o más.
- Número Total de espermatozoides: 39 millones o más.
- Vitalidad: 58% o más vivos.

- Total de Motilidad (motilidad progresiva + motilidad no progresiva): 40%.
Motilidad Progresiva: 32%
- Morfología: 4% Kruger
- Leucocitos: menos de 1 millón por mL.

Evaluado dentro de los siguientes 60 minutos de emitida la muestra.

Implementar espermiograma o compra de servicio en el nivel terciario y/o secundario.

VII. RECOMENDACIONES PARA EL DESARROLLO DE CIRUGÍA GINECOLÓGICA MÍNIMAMENTE INVASIVA EN PACIENTES INFÉRTILES

La Cirugía reproductiva comprende los procedimientos quirúrgicos realizados para diagnosticar, conservar, corregir, y/o mejorar la función reproductiva. Esta Orientación Técnica no pretende realizar una revisión exhaustiva en el tema sino entregar las recomendaciones claves dirigidas a la implementación de recursos humanos y físicos, según los niveles de evidencia encontrados en la literatura (Ver Anexo 1).

1. Implementación y desarrollo de Laparoscopia Ginecológica

A su innegable rol diagnóstico en la evaluación del factor tuboperitoneal (Ver "Recomendaciones para el estudio del factor tuboperitoneal") agrega un rol terapéutico en continuo desarrollo. Lo anterior permite recomendar la implementación de los recursos humanos y físicos a fin de ofrecer a las mujeres infértiles estudios y tratamientos seguros realizados por personal debidamente entrenado en todos los establecimientos del Nivel Terciario (29, 37, 49,54).

2. Implementación y desarrollo de la Histeroscopia

La Histeroscopia permite al clínico la observación directa de la cavidad uterina así como su abordaje quirúrgico óptimo. Es reconocida como el gold estándar en el estudio de la cavidad endometrial, siendo la vía más racional, segura y costo-eficiente para el tratamiento de las patologías endometriales estructurales causantes o asociadas a problemas reproductivos como pólipos (38,39), miomas submucosos (35, 36,40), sinequias (41,42), defectos en la cicatriz de cesárea (43), cuerpos extraños (44) o septos uterinos (45). Por lo anterior debe ser implementada en el Nivel Terciario.

No obstante lo anterior, no se recomienda su utilización universal en el estudio de la pareja infértil sino que su uso está restringido a casos en que se ha detectado o se sospecha de patología endometrial, según el resultado de exámenes menos invasivos como la HSG o el USTV (29).

3. Microcirugía tubaria

Microcirugía es por definición aquella intervención quirúrgica que ocupa dispositivos de ampliación óptica. Su implementación en ginecología se remonta a los trabajos pioneros de Walz en 1959 (46) y comprende procedimientos como adherenciolisis, fimbrioplastias, salpingoneostomias, reimplantes tubarios y recanalizaciones. En términos globales sus resultados, que dependen de la indemnidad de la mucosa oviductal, son inferiores a las TRA que ocupan una posición dominante como tratamiento para las pacientes con factor tubario.

La excepción más notable a lo anterior es la recanalización tubaria realizada por microcirugía en pacientes de buen pronóstico. Esta comprende los procedimientos de reversión por minilaparotomía asociada a sistemas de magnificación, laparoscópica o, más recientemente, robótica (19,20).

Descartada la presencia de una indicación formal de FIV/ICSI, como por ejemplo un factor masculino severo, la recanalización ofrece, de ser técnicamente factible, una probabilidad de embarazo en cada nuevo ciclo, natural o inducido, con tasas acumulativas que pueden superar el 75% y un riesgo quirúrgico en general bajo. Por cierto, ante una sospecha de éxito se deberá siempre descartar un embarazo ectópico ya que el riesgo estimado oscila entre un 4 y 10% (47,48).

Por último, si bien la literatura no aporta estudios de buena calidad (Ver Anexo 1) (21) en casos seleccionados de lesiones tubarias leves a moderadas de la porción distal de la trompa, la adherenciolisis y la salpingostomía ofrecen tasas de embarazo de hasta un 60% en función de la habilidad del cirujano y el contexto clínico. En el otro extremo del espectro de la enfermedad, se ha documentado en estudios prospectivos randomizados que los hidrosalpinx severos, lejos de intentar ser reparados, tienen indicación de salpingectomía, preferentemente laparoscópica, para mejorar los resultados de las TRA (49,54).

VIII. RECOMENDACIONES PARA REALIZAR TERAPIAS DE REPRODUCCIÓN MÉDICAMENTE ASISTIDA DE BAJA COMPLEJIDAD: (EOC/IA)

El Glosario de terminología en Técnicas de Reproducción Asistida (TRA) del ICMART y la OMS define la Reproducción Médicamente Asistida (RMA) como: “La Reproducción lograda a través de la inducción de ovulación, estimulación ovárica controlada (EOC), desencadenamiento de la ovulación, técnicas de reproducción asistida (TRA), inseminación intrauterina, intracervical o intravaginal, con semen del esposo/pareja o un donante” (55,56).

Para hacer un contraste con las TRA que corresponden a la más alta complejidad terapéutica en Medicina Reproductiva, el resto de las Terapias de RMA se considerarán de baja complejidad en el nivel terciario, excepcionalmente en el nivel secundario cuando no existe Hospital tipo 1 y son revisadas a continuación.

La inseminación artificial (IA) consiste en el depósito instrumental de semen del esposo/pareja (IAH: inseminación artificial homóloga) o de un donante (IAD), procesado en el laboratorio para mejorar su calidad, en el aparato genital femenino con el fin de conseguir una gestación. Esta IA puede ser vaginal, cervical o intrauterina, siendo esta última la más utilizada.

Hay suficiente evidencia para indicar la IA cuando una pareja no consigue la gestación mediante relaciones sexuales espontáneas o con coito programado, después de 12-24 meses ya que ésta aumenta las probabilidades de embarazo en parejas debidamente estudiadas y en que el procedimiento esté correctamente indicado (57,66).

Para mejorar las probabilidades de éxito se puede asociar a un protocolo de estimulación ovárica controlada (EOC) si bien se debe tener presente e informar a la pareja del mayor riesgo de embarazo múltiple asociado a esta intervención (57, 61, 62, 67,68).

1. Estudio previo a la IA

- Espermiograma y Recuperación de Espermatozoides Móviles (REM).
- Exploración ginecológica completa y ecografía transvaginal.
- Confirmación de permeabilidad tubárica (al menos una trompa).
- Determinaciones hormonales en fase folicular temprana (día 3º a 5º idealmente).
- Serología de ambos cónyuges (RPR, HIV, Hepatitis B y C).

2. Indicaciones de la IA

2.1 Infertilidad por factor masculino: La revisión Cochrane más reciente (2007) no encuentra evidencia para recomendar o desalentar el uso de IA con o sin EOC en factor masculino (65). En este escenario aún podemos recomendar la IA+EOC siempre que la REM sea mayor o igual a 1 millón y no exista una alteración severa en la morfología espermática según se estableció en la revisión Cochrane anterior (2004). Este valor sugerido de REM puede variar ostensiblemente

entre distintos laboratorios de andrología por lo que se insta a los clínicos a estudiar y controlar permanentemente sus resultados (58, 62,77)

2.2 Incapacidad de depositar semen en la vagina (impotencia psicógena u orgánica, hipospadias severas, eyaculación retrógrada y disfunción vaginal). En las patologías psicógenas se realizarán inseminaciones tras el fracaso de la terapia psicológica de común acuerdo con la pareja y el psicólogo o psiquiatra tratante (62).

2.3 Infertilidad de causa desconocida: disfunción ovárica, factor uterino, factor cervical, endometriosis leve (grado I-II) (62,64,68,69)

2.4 Esterilidad de origen desconocido (62).

Múltiples estudios, meta-análisis y una revisión Cochrane apoyan la IAH en las indicaciones antes descritas (57,67). Estas publicaciones describen diferencias significativas en las tasas de gestación por ciclo cuando se la compara con coito programado, tanto en ciclos naturales como en ciclos estimulados.

3. Factores Pronósticos (69,77)

Son factores de mal pronóstico en IA:

- a. Edad de la mujer mayor o igual a 40 años.
- b. Reserva ovárica disminuida.
- c. Antecedente de cirugía pélvica, endometriosis, entre otros.
- d. REM <1millon de espermios mótils separados.
- e. Duración de la infertilidad > 5 años.
- f. Cuatro o más ciclos de tratamiento de baja complejidad previos.

Son factores de buen pronóstico en IA:

- Edad de la mujer menor de 35 años.
- Reserva ovárica normal.
- Respuesta multifolicular.
- REM mayor o igual 5 millones.
- Duración de la infertilidad menor a 3 años.
- Menos de 3 ciclos previos de EOC+IA.

Número de ciclos a realizar

La mayoría de los embarazos se consiguen en los tres primeros ciclos de tratamiento, después de lo cual la efectividad disminuye drásticamente hasta hacerse mínima después de 6 ciclos (70,77).

IX. PROTOCOLOS DE TRATAMIENTO

La IA asociada a EOC aumenta significativamente las tasas de embarazo respecto de la IA en ciclo espontáneo.

Por tanto existe suficiente evidencia científica para justificar de forma rutinaria la estimulación ovárica controlada asociada a la inseminación artificial en tratamientos de baja complejidad. El objetivo ideal sería alcanzar el desarrollo de 2 folículos maduros (78).

1) Citrato de clomifeno

El citrato de clomifeno (CC) pertenece al grupo de los SERMs (Selective estrogen receptor modulators) y posee una acción antiestrogénica y estrogénica débil dependiendo del efector. Bloquea selectivamente los receptores hipotalámicos de estrógeno inhibiendo la retroalimentación negativa de los niveles plasmáticos de estradiol. De esta manera el hipotálamo responde liberando GnRH que induce la secreción de FSH y LH por la hipófisis estimulando así la foliculogénesis y la ovulación.

Sin embargo su efecto antiestrogénico sobre el moco cervical y el endometrio dan cuenta de una tasa de embarazo (hasta un 15% en pacientes con SOP) menor a la esperada en función a su éxito en inducir ovulación (80%). Respecto a la dosis esta se debe individualizar, iniciando el tercer día del ciclo con 50 mg/día por 5 días e incrementando la dosis diaria de no haber respuesta hasta llegar a los 200 mg. Cuando un folículo alcance un diámetro igual o mayor a 18 mm se desencadenará la ovulación mediante administración subcutánea de 250 microgramos de HCG recombinante o de 5000 UI de HCG urinaria. Si durante la estimulación se observa el desarrollo de más de dos folículos se recomienda cancelar el ciclo. Si bien CC tiene menor eficacia que las gonadotropinas y requiere un uso cuidadoso pues mantiene tasas elevadas (10%) de gestación múltiple sigue siendo un fármaco de primera línea en EOC para terapias de RMA de baja complejidad recordando que su mejor indicación está en el grupo de pacientes con disfunción ovulatorias hipotálamo-hipofisiaria normoestrogénicas donde ofrece buenos resultados con costos económicos mínimos (57, 79,84).

2) Letrozol

El letrozol (LTZ) pertenece, junto al anastrozol, al grupo de los inhibidores de aromatasa no esteroideos de tercera generación. Desarrollado para el tratamiento de cáncer de mama hormono-sensible se ha incorporado con fuerza a los protocolos de EOC, especialmente luego de disiparse dudas iniciales sobre su seguridad (85,86). Al bloquear la aromatasa genera una disminución transitoria de los niveles de estrógeno circulante, aumento de liberación de gonadotropinas, un ambiente androgénico intrafolicular, aumentando la sensibilidad a FSH por mayor expresión sus receptores. Se usa en dosis de 2,5 o 5 mg/día vía oral iniciando el tercer día del ciclo y completando 5 días de tratamiento (87). La comparación con CC ha demostrado efectos similares en la foliculogénesis, pero sin las alteraciones del grosor endometrial ya que su efecto antiestrogénico es de corta duración, lo que es una diferencia fundamental respecto del CC (34). Clínicamente se han observado tasas iguales (89) o superiores (90) de embarazo (20%) al compararlo con CC, con menores tasas de embarazo múltiple ya que a diferencia de este induce con mayor frecuencia desarrollo monofolicular (87,90).

3) Gonadotropinas

Constituyen el tratamiento de elección para mejorar los resultados de la IA (83,91). Su origen puede ser urinario o a partir de la tecnología recombinante. Las gonadotropinas de origen recombinante son tan eficaces como las de origen urinario. En general se prefiere las recombinantes por su alta pureza, homogeneidad entre lotes, trazabilidad y comodidad para las pacientes. Sin embargo las de origen urinario altamente purificadas son una opción válida y algo más económica (92).

La estimulación ovárica comenzará entre el 3^o - 5^o día del ciclo. Previamente se habrá comprobado la ausencia de lesiones ováricas por USTV. La dosis de inicio en el primer ciclo será de 37,5-50 UI de FSH por día en mujeres con ovarios de aspecto poliquístico y de 50-75 U/día en el resto de las mujeres. Un control ecográfico se realizará tras 4 días de tratamiento, momento en que se ajustará la dosis según la respuesta así como se programarán los controles sucesivos. Cuando un folículo alcance un diámetro igual o mayor a 18 mm se desencadenará la ovulación mediante administración subcutánea de 250 microgramos de HCG recombinante o de 5000 UI de HCG urinaria. Si durante la estimulación se observa el desarrollo de más de dos folículos se cancelará el ciclo.

La pauta de tratamiento tras el primer ciclo se modificará en función de lo aprendido al revisar la respuesta individual de la paciente.

- Si se produjo un desarrollo monofolicular, se puede incrementar la dosis de inicio en 25-37,5 UI de FSH por día o mantener si el objetivo es precisamente desarrollo de un solo folículo.
- Si se consiguieron 2 folículos, se mantendrá la dosis.
- Si hubo 3 o más, se reducirá la dosis en 25-37,5 UI/día.

4) Preparación seminal

Las técnicas de preparación seminal más utilizadas son:

- El Swim-up
- Separación por gradientes de densidad.

Ninguna de estas dos técnicas de laboratorio ha demostrado mejores resultados, por lo que no existe suficiente evidencia para recomendar una técnica específica (93).

5) Inseminación intrauterina versus intracervical

El semen capacitado puede depositarse en diferentes zonas del aparato genital de la mujer. Recomendamos como primera elección la inseminación intrauterina por estar ampliamente documentada su efectividad, con diferencias significativas respecto a otros tipos de inseminación, básicamente al compararla con la inseminación intracervical (94,95).

Criterio de cancelación:

El análisis costo-beneficio se podría resumir en el balance entre la tasa de nacidos vivos y el riesgo de generar embarazos múltiples, especialmente los múltiples de alto orden. Buscando un equilibrio se ha generado la recomendación de cancelar el ciclo si durante el seguimiento de la EOC se desa-

rrollan 3 o más folículos, esto fundamentado específicamente en el riesgo de embarazo múltiple y embarazo múltiple de alto orden (78).

Número de inseminaciones por ciclo:

Existe controversia sobre la ventaja de realizar dos inseminaciones sobre una. La evidencia actual indica que no existe beneficio en realizar inseminaciones múltiples. (95,98).

Por tanto se recomienda programar sólo una IA entre las 24-48 horas posteriores a la administración de la HCG (99,101).

Monitorización del ciclo:

La monitorización seriada de los niveles de estradiol no proporciona una tasa superior de embarazo a la monitorización exclusivamente ecográfica si bien puede proporcionar elementos de juicio para la toma de decisiones en casos específicos.

Técnica de inseminación:

La técnica de la inseminación debe ser cuidadosa, evitando la utilización sistemática de pinzas de Pozzi y procurando evitar lesionar el fondo uterino, para obviar un eventual sangrado.

6) Suplementación de fase lútea

Esta se realiza fundamentalmente con progesterona y está indicada en la EOC para baja complejidad realizada con gonadotropinas (102) y más recientemente con letrozol (36), pudiéndose obviar al usar CC (90,103). Recomendamos 200 a 400 mg de progesterona natural vía vaginal, dados los menores efectos secundarios en comparación con la vía oral.

X. IMPLEMENTACIÓN DE LAS ORIENTACIONES TÉCNICAS

A. La mujer con problemas de fertilidad ingresa en el Nivel Primario a través de:

1. Control ginecológico preventivo:

Es la atención de salud ginecológica integral, proporcionada a la población femenina a lo largo de su ciclo vital, permite prevenir y detectar precozmente afecciones ginecológicas.

2. Consulta de morbilidad ginecológica:

Es la atención proporcionada en el centro de salud a la mujer en sus distintas etapas de desarrollo (infantil, adolescente y adulto) que presenta una patología.

El objetivo es disminuir los riesgos y efectuar tratamiento oportuno para evitar complicaciones.

Ante la pesquisa de morbilidad ginecológica y/o sospecha de infertilidad se deriva al nivel secundario, para la atención de especialista, a consulta especializada en reproducción (Fuente: Programa Salud de la Mujer).

B. La mujer con problemas de fertilidad ingresa en el Nivel Secundario a través de:

La consulta especializada en reproducción, es la atención especializada, que se otorga en el nivel secundario de atención, a la mujer y pareja de mayor riesgo reproductivo que requiere de estudio y tecnologías de mayor complejidad que las disponibles en el nivel primario. Entre los objetivos está realizar estudios de fertilidad en las parejas que lo requieran y de acuerdo a los medios disponibles a nivel local.

Estas Orientaciones Técnicas están dirigidas a los profesionales que atienden a las parejas que presentan Infertilidad. Estos son: médicos generales, matronas y matrones, médicos gineco obstetras.

XI. RECOMENDACIONES

Recomendaciones claves para el nivel Primario: Las siguientes recomendaciones se han desarrollado para orientar las intervenciones del Nivel Primario. Los demás niveles deben conocer estas recomendaciones y reforzar su implementación.

| | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| Educar a la comunidad en el concepto de Salud Sexual y Reproductiva | C |
| Educar a la población en edad fértil en reconocer a la Infertilidad como una enfermedad del Sistema Reproductivo que corresponde a la incapacidad de lograr un embarazo después de doce meses o más de relaciones sexuales no protegidas. | C |
| Informar a la población que las medidas de prevención de las Enfermedades de Transmisión Sexual tienen la virtud, entre otros beneficios para su Salud Sexual y Reproductiva, de proteger su fertilidad. | A |
| Informar a las parejas con deseo reproductivo que el 85% de la población general concibe en el primer año, y de las que no, la mitad lo harán en el segundo (probabilidad acumulativa del 92%) | B |
| Informar a las parejas con deseo reproductivo que la fertilidad declina con la edad de la mujer. Esta disminución es muy significativa después de los 35 años. | A |
| Informar a las pacientes que, además de estar contraindicado en un futuro embarazo, el tabaquismo, activo o pasivo, probablemente reduce la fertilidad. | B |
| La mujer con IMC mayor de 29 debe ser informada de una mayor dificultad para concebir y mayor riesgo obstétrico si logra un embarazo. | A |
| La mujer con IMC > 29 debe ser informada de que el tratamiento multidisciplinario para bajar de peso es más eficiente y seguro que perder peso por su cuenta. Por lo anterior se debe ofrecer tratamiento. | B |
| La mujer con IMC mayor de 29 y anovulación debe ser informada de que la pérdida de peso está relacionada con una mejoría significativa de sus posibilidades de concebir. | B |
| La intervención nutricional se puede hacer extensiva a mujeres con IMC > 25 y menor a 19. Especialmente si presentan oligo-amenorrea. | B |
| Los varones deberían ser informados de que existe asociación entre el incremento de la temperatura escrotal y la reducción de la calidad seminal. | C |
| Existe relación entre el tabaco y la reducción de la calidad seminal, por lo que parece apropiado recomendar su suspensión. Además se expone pasivamente a sus parejas. | C |
| Existe también relación entre el exceso de alcohol y una reducción de la calidad seminal, por lo que parece apropiado recomendar su reducción | C |
| La obesidad se asocia a una reducción de la calidad seminal, por lo que refuerza la indicación de una intervención nutricional. (La obesidad es una enfermedad y también un potente factor de riesgo en salud, su sola presencia justifica ofrecer una intervención multidisciplinaria) | C(A) |
| La exposición laboral a diversas sustancias puede afectar la fertilidad en ambos sexos. Por lo tanto se debe investigar en forma activa en la anamnesis de las parejas evaluadas (Anexo IV). | B |
| Se debe ofrecer apoyo psicológico a todas las parejas infértiles. | C |
| El cuestionario FertiQol es una herramienta para conocer el impacto de la Infertilidad en la Calidad de vida de los hombres y mujeres que sufren esta enfermedad (ver Anexo 3). | B |

RECOMENDACIONES PARA EL NIVEL SECUNDARIO: estudio y tratamiento de la pareja infértil en base a un modelo de resolución de problemas.

Recomendaciones para la evaluación anatómica de útero y ovarios

| | |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| USTV formar parte del estudio inicial de la Pareja Infértil. | C |
| La USTV es la forma más eficiente de detectar patología uterina, antes que procedimientos invasivos. | B |

Recomendaciones para evaluación de función ovárica

| | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| En caso de que los ciclos tengan intervalos de duración considerados normales, se puede señalar que esto es altamente sugerente de la presencia de ciclos ovulatorios | B |
| En caso de tener ciclos regulares, pero consulta por no haber logrado embarazo luego 12 meses de actividad sexual regular no protegida, les será ofrecida medición de progesterona en fase lútea media para confirmar ovulación. | B |
| En caso de que existan ciclos claramente irregulares, se solicitarán medición de FSH, estradiol, prolactina y TSH. | C |

Recomendaciones para evaluación de la reserva ovárica

| | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| La medición de FSH sérica y la evaluación de AFC en fase folicular temprana, son test básicos para evaluar la reserva ovárica | A |
| Actualmente el AFC es considerado el mejor test para predecir la respuesta ovárica y por ende la reserva ovárica. | A |

Recomendaciones para el estudio del factor tuboperitoneal:

| | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| La presencia de un factor masculino severo subsidiario de TRA de alta complejidad hace innecesario los estudios de permeabilidad tubaria. | B |
| En pacientes sin factores de riesgo está indicada la HSG para el estudio de un posible factor tubario por ser una técnica sensible y poco invasiva | A |
| Solamente en los casos en que existe la sospecha de un factor tubo peritoneal por factores de riesgo, HSG positiva o ante la coexistencia de una patología con indicación quirúrgica, la laparoscopia con cromopertubación se convierte en la técnica de elección. | B |
| Existe evidencia sobre la necesidad de realizar tamizaje para Chlamydia trachomatis antes de cualquier tipo de procedimiento de instrumentalización uterina. | B |
| De no contar con tamizaje para Chlamydia trachomatis, debiese ser administrada profilaxis antibiótica previa al procedimiento, la que pudiese ser acompañada de premedicación para manejo del dolor y discomfort asociado al procedimiento. | C |
| Como parte de la evaluación inicial de la pareja infértil debe solicitarse un Espermiograma, el cual debe realizarse según los estándares y métodos de la OMS | C |
| Si el resultado del espermiograma fuese anormal, un segundo espermiograma debiese ser realizado. El lapso ideal para la repetición del examen es de 3 meses. | B |

Recomendaciones para el desarrollo de cirugía ginecológica mínimamente invasiva en pacientes infértiles.

| | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| La Laparoscopia es el gold estándar en el estudio del factor tubo-peritoneal por lo que debe ser implementada en el Nivel Terciario. Además tiene un rol terapéutico asociado en función del entrenamiento y capacidades del equipo quirúrgico. | A |
| La Histeroscopia es el gold estándar en el estudio y tratamiento de la patología de la cavidad endometrial por lo que debe ser implementada en el Nivel Terciario. | A |
| La Histeroscopia no está indicada el estudio de todas las parejas infértiles. Su uso se debe reservar para los casos en que otros estudios demuestren o sugieran patología endocavitaria. | B |
| La Recanalización tubaria con técnicas microquirúrgicas debe ser implementada para el tratamiento de la infertilidad secundaria a esterilización tubaria en pacientes debidamente seleccionadas. | B |
| La resección laparoscópica de hidrosalpinx está recomendada ya que mejora significativamente el resultado de TRA subsecuentes. | A |

Recomendaciones para realizar Terapias de Reproducción Médicamente Asistida de Baja Complejidad: (EOC/IA).

| | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| La IA es el tratamiento de primera línea para la infertilidad de origen desconocido, de causa femenina con al menos una trompa permeable y por factor masculino leve-moderado pues consigue más embarazos que la simple expectancia. | A |
| Los protocolos de EOC con citrato de clomifeno, letrozol o gonadotropinas son complementos útiles a la IA y se recomienda su uso. | A |
| Las posibilidades de éxito de los tratamientos de baja complejidad disminuyen en ciclos sucesivos. La efectividad disminuye significativamente luego de 3 ciclos. No hay beneficio en superar los 6 ciclos de EOC+IA. | A |
| No se puede recomendar una técnica específica de preparación seminal en la IA, ya que ninguna ha demostrado superioridad | A |
| En casos de EOC con gonadotropinas y letrozol se recomienda el uso de soporte de fase lútea con progesterona micronizada 200 a 400 mg por vía vaginal. | A |
| Si durante el seguimiento de la EOC se desarrollan 3 o más folículos se recomienda cancelar el ciclo por riesgo de embarazo múltiple de alto orden. | A |

XII. REFERENCIAS

Prevalencia de la enfermedad y magnitud del problema

1. Zegers-Hochschild F, Adamson GD, de Mouzon J, et al.; International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology; World Health Organization. (2009a) "International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology (ICMART) and the World Health Organization (WHO) revised glossary of ART terminology, 2009". Human Reprod 2009; 24(11):2683-7.
2. Zegers-Hochschild F, Adamson GD, de Mouzon J, et al.; International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology; World Health Organization. (2009b) "International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology (ICMART) and the World Health Organization (WHO) revised glossary of ART terminology, 2009". FertilSteril2009; 92(5):1520-1524.
3. Willem Ombelet. Infertility and the provision of infertility medical services in developing countries. Human Reproduction Update 2008, 14(6): 605-621.
4. Fuentes A., Devoto L. Infertility after 8 years of marriage: a pilot study. Hum Reprod 1994, 9 (2):273-278).
5. Zegers-Hochschild F, Schwarze J, Crosby J, Borges De Souza M. Twenty years of Assisted Reproductive Technology (ART) in Latin America. Jornal Brasileiro de Reprodução Assitida 2011,15(2): 19-30

Recomendaciones para el nivel primario

Definición de la Enfermedad

6. Zegers-Hochschild F, Adamson GD, de Mouzon J, et al.; International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology; World Health Organization. (2009a) "International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology (ICMART) and the World Health Organization (WHO) revised glossary of ART terminology, 2009". Human Reprod 2009; 24(11):2683-7.
7. Zegers-Hochschild F, Adamson GD, de Mouzon J, et al.; International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology; World Health Organization. (2009b) "International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology (ICMART) and the World Health Organization (WHO) revised glossary of ART terminology, 2009". FertilSteril 2009; 92(5):1520-1524.

FertiQol:

8. Jacky Boivin, Janet Takefman, Andrea Braverman. The fertility quality of life (FertiQoL) tool: development and general psychometric properties. Human Reproduction, Vol.26, No.8 pp. 2084-2091, 2011
9. **Edad y derivación:** Committee on Gynecologic Practice of American College of Obstetricians and Gynecologists; Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Age-related fertility decline: a committee opinion. FertilSteril. 2008; 90(3):486-7

Peso e infertilidad femenina:

10. Rich-Edwards JW, Spiegelman D, Garland M, Hertzmark E, Hunter DJ, Colditz GA, Willett WC, Wand H, Manson JE. Physical activity, body mass index, and ovulatory disorder infertility. Epidemiology. 2002 Mar; 13(2):184-90.

11. Pasquali R, Pelusi C, Genghini S, Cacciari M, Gambineri A. Obesity and reproductive disorders in women. *Hum Reprod Update*. 2003; 9(4):359-72.
12. The Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Obesity and reproduction: an educational bulletin. *FertilSteril*. 2008; 90: S21-9.
13. Koning AM, Kuchenbecker WK, Groen H, Hoek A, Land JA, Khan KS, Mol BW. Economic consequences of overweight and obesity in infertility: a framework for evaluating the costs and outcomes of fertility care. *Hum Reprod Update*. 2010; 16(3):246-54.

Infertilidad Masculina y factores ambientales en general.

14. Miyamoto T, Tsujimura A, Miyagawa Y, Koh E, Namiki M, Sengoku K. Male infertility and its causes in human. *AdvUrol*. 2012; 2012:384520.

Aumento temperatura escrotal y deterioro parámetros seminales

15. Levine RJ, Mathew RM, Chenault CB, Brown MH, Hurtt ME, Bentley KS, Mohr KL, Working PK. Differences in the quality of semen in outdoor workers during summer and winter. *N Engl J Med*. 1990 Jul 5; 323(1):12-6.

Obesidad e infertilidad masculina

16. HammoudAO, Wilde N, Gibson M, Parks A, Carrel DT, MeikleAW. Male obesity and alteration in sperm parameters. *FertilSteril* 2008;90:2222-5
17. Hammoud AO, Gibson M, Peterson MC, MeikleAWCarrell DT. Impact of male obesity on infertility: a critical review of the current literature. *FertilSteril*2008; 90:897-904.

Tabaco y reproducción:

18. Hackshaw A., RodeckC., Boniface S. Maternal smoking in pregnancy and birth defects: a systematic review based on 173 687 malformed cases and 11.7 million controls. *Human ReproductionUpdate* 2011; 17 (5):589-604, 2011

Alcohol y Fertilidad:

19. Muthusami KR, Chinnaswamy P. Effect of chronic alcoholism on male fertility hormones and semen quality. *FertilSteril*. 2005;84(4):919-24.

Recomendaciones para el nivel secundario: estudio y tratamiento de la pareja infértil en base a un modelo de resolución de problemas.

20. National Collaborating Centre for Women´s and Children Health. Fertility: assessment and treatment for people with fertility problems. Clinical Guideline. London: RCOG Press, 2004.
21. Swart P, Mol BW, van der Veen F, van Beurden M, Redekop WK, Bossuyt PM. The accuracy of hystero- salpingography in the diagnosis of tubal pathology: a meta-analysis. *FertilSteril* 1995;64: 486-91.
22. Crosignani PG, Rubin BL. Optimal use of infertility diagnostic tests and treatments. The ESHRE Capri Workshop Group. *Hum Reprod* 2000; 15(3): 723-32
23. Exacoustos C, Zupi E, Carusotti C, Lanzi G, Marconi D, Arduini D. Hysterosalpingo-contrast sonography compared with hysterosalpingography and laparoscopic dye pertubation to evaluate tubal patency. *J Am AssocGynecolLaparosc* 2003; 10: 367-72.

24. Saunders RD, Shwayder JM, Nakajima ST. Current methods of tubal patency assessment. *FertilSteril*. 2011;95(7):2171-9.
25. Approaches to improve the diagnosis and management of infertility. *Human Reproduction Update*, Vol.15, No.4 pp. 391-408, 2009.
26. A systematic review of tests predicting ovarian reserve and IVF outcome. *HumReprodUpdate* 2006;12:685-718.
27. Ovarian reserve screening in infertility: Practical applications and theoretical directions for research. *EurJ of Obstetrics&Gynecology and ReproductiveBiology* 146 (2009) 30-36.
28. Antral follicle count in clinical practice: analyzing clinical relevance. *Fertility and Sterility*_ Vol. 95, No. 2, February 2011

Recomendaciones para el desarrollo de cirugía ginecológica mínimamente invasiva en pacientes infértiles.

29. Crosignani PG, Rubin BL. Optimal use of infertility diagnostic tests and treatments. The ESHRE Capri Workshop Group. *Hum Reprod* 2000; 15(3): 723-32.
30. Exacoustos C, Zupi E, Carusotti C, Lanzi G, Marconi D, Arduini D. Hysterosalpingo-contrast sonography compared with hysterosalpingography and laparoscopic dye pertubation to evaluate tubal patency. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2003; 10: 367-72.
31. Saunders RD, Shwayder JM, Nakajima ST. Current methods of tubal patency assessment. *Fertil Steril*. 2011;95(7):2171-9.
32. Approaches to improve the diagnosis and management of infertility. *Human Reproduction Update*, Vol.15, No.4 pp. 391-408, 2009.
33. Marcoux S, Maheux R, Bérubé S. Laparoscopic surgery in infertile women with minimal or mild endometriosis. Canadian Collaborative Group on Endometriosis. *N Engl J Med* 1997; 337: 217-22.
34. Parazzini F. Ablation of lesions or no treatment in minimal-mild endometriosis in infertile women: a randomized trial. Gruppo Italiano per lo Studio dell'Endometriosi. *Hum Reprod* 1999; 14: 1332-4.
35. Pritts EA. Fibroids and infertility: a systematic review of the evidence. *Obstet Gynecol Surv* 2001;56:483-91.
36. Pritts EA, Parker WH, Olive DL. Fibroids and infertility: An updated systematic review of the evidence. *Fertil Steril*. 2009;91:1215-23.
37. Seracchioli R, Rossi S, Govoni F, Venturoli S, Bulletti C. Fertility and obstetric outcome after laparoscopic myomectomy of a large myomata: a randomized comparison with abdominal myomectomy. *Hum Reprod* 2000;15:2663-8.
38. Salim S, Won H, Nesbitt-Hawes E, Campbell N, Abbott J. Diagnosis and management of endometrial polyps: a critical review of the literature. *J Minim Invasive Gynecol*. 2011 Sep-Oct;18(5):569-81.
39. Stamatellos I, Apostolides A, Stamatopoulos P, Bontis J. Pregnancy rates after hysteroscopic polypectomy depending on the size or number of the polyps. *Arch Gynecol Obstet*. 2008 May;277(5):395-9.

40. Shokeir T, El-Shafei M, Yousef H, Allam AF, Sadek E. Submucous myomas and their implications in the pregnancy rates of patients with otherwise unexplained primary infertility undergoing hysteroscopic myomectomy: a randomized matched control study. *Fertil Steril* 2010; 94(2):724-9.
41. Pabuccu R, Onalan G, Kaya C, Selam B, Ceyhan T, Ornek T, Kuzudisli E. Efficiency and pregnancy outcome of serial intrauterine device-guided hysteroscopic adhesiolysis of intrauterine synechiae. *Fertil Steril* 2008; 90(5):1973-7.
42. Myers EM, Hurst BS. Comprehensive management of severe Asherman syndrome and amenorrhea. *Fertil Steril*. 2012;97(1):160-4.
43. Fabres C, Arriagada P, Fernández C, Mackenna A, Zegers F, Fernández E. Surgical treatment and follow-up of women with intermenstrual bleeding due to cesarean section scar defect. *J Minim Invasive Gynecol*. 2005;12(1):25-8.
44. Tiufekchieva E. Corpus alienum in the uterus-diagnostic and therapeutic hysteroscopy. *Akush Ginekol (Sofiiia)*. 2007;46(5):28-32.
45. Pabuçcu R, Gomel V. Reproductive outcome after hysteroscopic metroplasty in women with septate uterus and otherwise unexplained infertility. *Fertil Steril* 2004;81(6):1675-8.
46. Walz W. Tubal sterility operation with the aid of an operating microscope. *Z Geburtshilfe Gynakol*. 1959; 153:49-55.
47. Gomel V. Reversal of tubal sterilization versus IVF in the era of assisted reproductive technology: a clinical dilemma. *Reprod Biomed Online*. 2007;15(4):403-7.
48. Yossry M, Aboulghar M, D'Angelo A, Gillett W. In vitro fertilisation versus tubal reanastomosis (sterilisation reversal) for subfertility after tubal sterilisation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 Jul 19;3:CD004144.
49. Johnson N, van Voorst S, Sowter MC, Strandell A, Mol BW. Surgical treatment for tubal disease in women due to undergo in vitro fertilisation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Jan 20;(1):CD002125.
50. Dechaud H, Daures JP, Amal F, Humeau C, Hedon B. Does previous salpingectomy improve implantation and pregnancy rates in patients with severe tubal factor infertility who are undergoing in vitro fertilization? A pilot prospective randomized study. *Fertil Steril* 1998;69:1020-5.
51. Dechaud H, Daures JP, Arnal F, Humeau C, Hedon B. Salpingectomy before undergoing IVF can increase implantation rates in severe tubal infertility patients: a prospective randomised study. *Human Reproduction Abstracts of 13th Annual Meeting of the ESHRE*. 121997:23-4.
52. Goldstein DB, Sasaran LH, Stadtmauer L, Popa R. Selective salpingostomy-salpingectomy (SSS) and medical treatment prior to IVF in patients with hydrosalpinx. *Fertility & Sterility (Abstracts of 1998 Meetings)*. ;70 Suppl 11998:S320.
53. Strandell A, Lindhard A, Waldenstrom U, Thorburn J, Janson PO, Hamberger L. Hydrosalpinx and IVF outcome: a prospective randomized multicentre trial in Scandinavia on salpingectomy prior to IVF. *Human Reproduction* 1999;14(11):2762-9.
54. Strandell A, Lindhard A, Waldenstrom U, Thorburn J, Janson PO, Hamberger L. Hydrosalpinx and IVF outcome: cumulative results after salpingectomy in a randomised controlled trial. *Human Reproduction* 2001; 16:2403-10.

Recomendaciones para realizar Terapias de Reproducción Médicamente Asistida de Baja Complejidad: (EOC/IA).

55. Zegers-Hochschild F, Adamson GD, de Mouzon J, et al.; International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology; World Health Organization. (2009a) "International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology (ICMART) and the World Health Organization (WHO) revised glossary of ART terminology, 2009". *Human Reprod* 2009; 24(11):2683-7.
56. Zegers-Hochschild F, Adamson GD, de Mouzon J, et al.; International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology; World Health Organization. (2009b) "International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology (ICMART) and the World Health Organization (WHO) revised glossary of ART terminology, 2009". *Fertil Steril* 2009;92(5):1520-1524.
57. Deaton JL, Gibson M, Blackmer KM, Nakajima ST, Badger GJ, Brumsted JR. A randomized, controlled trial of clomiphene citrate and intrauterine insemination in couples with unexplained infertility or surgically corrected endometriosis. *Fertil Steril* 1990;54:1083-8.
58. Crosigniani PG, Walters DE. Clinical pregnancy and male subfertility; the ESHRE multicentre trial on the treatment of male subfertility. *European Society of Human Reproduction and Embryology. Hum Reprod* 1994;9: 1112-8.
59. Ombelet W, Puttemans P, Bosmans E. Intrauterine insemination: a first-step procedure in the algorithm of male subfertility treatment. *Hum Reprod* 1995;10 (Suppl 1):90-102.
60. Hughes EG. The effectiveness of ovulation induction and intrauterine insemination in the treatment of persistent infertility: a meta-analysis. *Hum Reprod* 1997; 12:1865-72.
61. Zeyneloglu HB, Arici A, Olive DL, Duleba AJ. Comparison of intrauterine insemination with timed intercourse in superovulated cycles with gonadotropins: a meta-analysis. *Fertil Steril* 1998; 69:486-91.
62. The Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. *The management of infertility in secondary care*. London: RCOG Press, 1998.
63. Van Waart J, Kruger TF, Lombard CJ, Ombelet W. Predictive value of normal sperm morphology in intrauterine insemination (IUI): a structured literature review. *Hum Reprod Update* 2001;7:495-500.
64. Duran HE, Morshedi M, Kruger T, Oehninger S. Intrauterine insemination: a systematic review on determinants of success. *Hum Reprod Update* 2002; 8:373-84.
65. Bendsdorp AJ, Cohlen BJ, Heineman MJ, Vandekerckhove P. Intra-uterine insemination for male subfertility. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 Oct 17;(4):CD000360.
66. Cohlen BJ, Vanderkerckhove P, te Velde ER, Habbema JDF. Timed intercourse versus intra-uterine insemination with or without ovarian hyperstimulation for subfertility in men. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (2): CD000360.
67. Check JH, Bollendorf A, Zaccardo M, Lurie D, Vetter B. Intrauterine insemination for cervical and male factor without superovulation. *Arch Androl* 1995;35:135-41.
68. Steures P, van der Steeg, JW, Verhoeve HR, van Dop PA, Hompes PG, Bossuyt PM, van der Veen F, Habbema JD, Eijkemans MJ, Mol BW. Does ovarian hyperstimulation in intrauterine insemination for cervical factor subfertility improve pregnancy rates? *Hum Reprod* 2004;19:2263-6.

69. Tummon IS, Asher LJ, Martin JS, Tulandi T. Randomized controlled trial of superovulation and insemination for infertility associated with minimal or mild endometriosis. *Fertil Steril* 1997;68:8-12.
70. Tomlinson MJ, Amissah-Arthur JB, Thompson KA, Kasraie JL, Bentick B. Prognostic indicators for intrauterine insemination (IUI): statistical model for IUI success. *Hum Reprod* 1996; 11:1892-6.
71. Campana A, Sakkas D, Stalberg A, Bianchi PG, Comte I, Pache T, Walker D. Intrauterine insemination: evaluation of the results according to the woman's age, sperm quality, total sperm count per insemination and life table analysis. *Hum Reprod* 1996; 11:732-6.
72. Shulman A, Hauser R, Lipitz S, Frenkel Y, Dor J, Bider D, Mashiach S, Yogev L, Yavetz H. Sperm motility is a major determinant of pregnancy outcome following intrauterine insemination. *J Assist Reprod Genet* 1998; 15:381-5.
73. Nuojua-Huttunen S, Tomas C, Bloigu R, Tuomivaara L, Martikainen H. Intrauterine insemination treatment in subfertility: an analysis of factors affecting outcome. *Hum Reprod* 1999;14:698-703.
74. Hendin BN, Falcone T, Hallk J, Nelson DR, Vemullapalli S, Goldberg J, Thomas AJ Jr, Agarwal A. The effect of patient and semen characteristics on live birth rates following intrauterine insemination: a retrospective study. *J Assist Reprod Genet* 2000;17:245-52.
75. Montanaro Gauzi M, Kruger TF, Coetzee K, Smith K, Van Der Merwe JP, Lombard CJ. Stepwise regression analysis to study male and female factors impacting on pregnancy rate in an intrauterine insemination programme. *Andrologia* 2001; 33:135-41.
76. Steures P, van der Steeg JW, Mol BW, Eijkemans MJ, van der Veen F, Habbema JD, Hompes PG, Bossuyt PM, Verhoeve HR, van Kasteren YM, van Dop PA. CECERM (Collaborative Effort in Clinical Evaluation in Reproductive Medicine). Prediction of an ongoing pregnancy after intrauterine insemination. *Fertil Steril* 2004;82:45-51.
77. Merviel P, Lourdel E, Heraud M, Sanguinet P, Grenier N, Copin H. Predictive factors for pregnancy after intrauterine insemination (IUI): An analysis of 1038 cycles and a review of the literature. *Fertil Steril* 2010;93:79-88.
78. Ragni G, Caliari I, Nicolosi AE, Arnoldi M, Somigliana E, Crosignani PG. Preventing high-order multiple pregnancies during controlled ovarian hyperstimulation and intrauterine insemination: 3 years experience using low-dose recombinant follicle-stimulating hormone and gonadotropin-releasing hormone antagonists. *Fertil Steril*. 2006; 85(3):619-24.
79. The Thessaloniki ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod*. 2008; 23(3):462-77.
80. Brown J, Farquhar C, Beck J, Boothroyd C, Hughes E. Clomiphene and anti-oestrogens for ovulation induction in PCOS. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2009;(4) Article ID CD002249.
81. Agarwal SK, Buyalos RP. Clomiphene citrate with intrauterine insemination: is it effective therapy in women above the age of 35 years? *Fertil Steril* 1996;65:759-63.
82. Ecochard R, Mathieu C, Royere D, Blache G, Rabilloud M, Czyba JC. A randomized prospective study comparing pregnancy rates after clomiphene citrate and human menopausal gonadotropin before intrauterine insemination. *Fertil Steril* 2000;73:90-3.

83. Athallah N, Proctor M, Johnson NP. Oral versus injectable ovulation induction agents for unexplained subfertility. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(3):CD003052.
84. Costello MF. Systematic review of the treatment of ovulatory infertility with clomiphene citrate and intrauterine insemination. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2004;44:93-102.
85. Biljan MM, Hemmings R, Brassard N. The outcome of 150 babies following the treatment with letrozole or letrozole and gonadotropins. *Fertil Steril* 2005; 84 (supp.1); O-231, Abstract 1033
86. Tulandi T, Martin J, Al-Fadhli R, Kabli N, Forman R, Hitkari J, Librach C, Greenblatt E, Casper RF. Congenital malformations among 911 newborns conceived after infertility treatment with letrozole or clomiphene citrate. *Fertil Steril* 2006; 85(6):1761-5.
87. Raedah Al-Fadhli, M.D., Camille Sylvestre, M.D., William Buckett, M.D., Seang Lin Tan, M.D. and Togas Tulandi, M.D, M.H.C.M. A randomized trial of superovulation with two different doses of letrozole. *Fertil Steril* 2006;85:161- 4.
88. Casper RF, Mitwally MF. Use of the aromatase inhibitor letrozole for ovulation induction in women with polycystic ovarian syndrome. *Clin Obstet Gynecol.* 2011 ; 54(4):685-95.
89. He D, Jiang F. Meta-analysis of letrozole versus clomiphene citrate in polycystic ovary syndrome. *Reprod Biomed Online.* 2011 Jul; 23(1):91-6.
90. Montville CP, Khabbaz M, Aubuchon M, Williams DB, Thomas MA. Luteal support with intravaginal progesterone increases clinical pregnancy rates in women with polycystic ovary syndrome using letrozole for ovulation induction. *Fertil Steril.* 2010;94(2):678-83.
91. Cantineau AE, Cohlen BJ, Heineman MJ. Ovarian stimulation protocols (anti-oestrogens, gonadotrophins with and without GnRH agonists/antagonists) for intrauterine insemination (IUI) in women with subfertility. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007 Apr 18;(2):CD005356.
92. Gerli S, Casini ML, Unfer V, Costabile L, Bini V, Di Renzo GC. Recombinant versus urinary follicle-stimulating hormone in intrauterine insemination cycles: a prospective, randomized analysis of cost effectiveness. *Fertil Steril* 2004;82:573-8.
93. Boomsma CM, Heineman MJ, Cohlen BJ, Farquhar C. Semen preparation techniques for intrauterine insemination. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(3):CD004507
94. Goldberg J M, Mascha E, Falcone T, Attaran M. Comparison of intrauterine and intracervical insemination with frozen donor sperm: a meta-analysis. *Fertil Steril* 1999;72:792-5.
95. O'Brien P, Vandekerckhove P. Intrauterine versus cervical insemination of donor sperm for subfertility. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (2): CD000317.
96. Ragni G, Maggioni P, Guermandi E, Testa A, Baroni E, Colombo M, Crosignani PG. Efficacy of double intrauterine insemination in controlled ovarian hyperstimulation cycles. *Fertil Steril* 1999;72:619- 22.
97. Cantineau AE, Heineman MJ, Cohlen BJ. Single versus double intrauterine insemination (IUI) in stimulated cycles for subfertile couples. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(1):CD003854.
98. Osuna C, Matorras R, Pijoan JL, Rodríguez-Escudero FJ. One versus two inseminations per cycle in intrauterine insemination with sperm from patients' husbands: a systematic review of the literature. *Fertil Steril* 2004; 82:17-24.
99. Fuh KW, Wang X, Tai A, Wong I, Norman I. Intrauterine insemination: effect of the temporal relationship between the luteinizing hormone surge, human chorionic gonadotrophin administration and insemination on pregnancy rates. *Hum Reprod* 1997; 12:2162-6.

100. Claman P, Wilkie V, Collins D. Timing intrauterine insemination either 33 or 39 hours after administration of human chorionic gonadotropin yields the same pregnancy rates as after superovulation therapy. *Fertil Steril* 2004; 82:13-6.
101. Cantineau AE, Janssen MJ, Cohlen BJ. Synchronised approach for intrauterine insemination in subfertile couples. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Apr 14;(4):CD006942.
102. Erdem A, Erdem M, Atmaca S, Guler I. Impact of luteal phase support on pregnancy rates in intrauterine insemination cycles: a prospective randomized study. *Fertil Steril* 2009;91:2508-2513.
103. Kyrou D, Fatemi H, Tournaye H, Devroey P. Luteal phase support in normoovulatory women stimulated with clomiphene citrate for intrauterine insemination: need or habit? *Human Reproduction*, 2010; 25,(10): 2501-2506.
104. D Whorton, RM Krauss, S Marshall and TH Milby: Infertility in male pesticide workers. *Lancet* 11, 1259-1261(1977)
105. D Whorton, TH Milby, RM Krauss and HA Stubbs: Testicular function in DBCB exposed pesticide workers. *J Occup Med* 21, 161-166 (1979)
106. G Potashnik, N Ben Aderet, R Israeli, I Yanai-Inbar and I Sober: Suppressive effect of 1,2-dibromo-3-chloropropane on human spermatogenesis. *Fertil Steril* 30, 444-447 (1978)
107. DR Mattison, DR Plowchik, MJ Meadows, AZ Aljuburi, J Gandy, A Malek: Reproductive toxicity: Male and female reproductive systems as target for chemical injury. *Med Clin N Am* 74, 391-411 (1990)
108. AJ Wyrobek, G Watchmaker, L Gorden, K Wang, HD Moore and D Whorton: Sperm shape abnormalities in carbaryl exposed employees. *Environ Health Perspect* 40, 255-265 (1981)
109. D Lerda and R Rizzi: Study of reproduction function in persons occupationally exposed to 2-4-dichlorophenoxyacetic acid (2-4-D). *Mut Res* 262, 47-50 (1991)
110. DS Rupa, PP Reddy and OS Reddy: Reproductive performance in population exposed to pesticides in cotton fields in India. *Environ Res* 55, 123-128 (1991)
111. A Abell, E Ernest and JP Bonde: Semen quality and sexual hormones in green house workers. *Scand J Works Environ Health* 26, 492-500 (2000)
112. IS Weidner, H Moller, TK Jenson and NE Skakkebaek: Cryptorchidism and hypospadias in sons of gardeners and farmers. *Environ Health Perspect* 106,793-795 (1998)
113. P Rita, PP Reddy and R Venkataram: Monitoring of workers occupationally exposed to pesticides in grape gardens of Andhra Pradesh. *Environ Res* 44, 1-5 (1987)
114. Rojas A, Ojeda ME, Barraza X. Malformaciones congénitas y exposición a pesticidas. *Rev Méd Chile*. 2000;128:399-404.
115. MP Longnecker, MA Klebanoff, H Zhou and JW Brock: Association between maternal serum concentration of DDT metabolite DDE and pre-term and small for gestational age babies at birth. *The Lancet* 358, 110-114 (2001)
116. SA Korrick, C Chen, AL Damokosh, J Ni, X Liu, SI Cho, L Altshul, L Ryan and X Xu: Association of DDT with spontaneous abortion: A case-control study. *Annals Epidemiol* 11, 491-496 (2001)
117. I Gerhard, A Frick, B Monga and B Runnebaum: Pentachlorophenol exposure in women with Gynecological and endocrine function. *Environ Res Section A*, 80, 383-388 (1999)

- 118.A RoyChowdhury, NJ Chinoy, AK Gautam, RV Rao, DJ Parikh, GM Shah, Highland HM, KG Patel, BB Chatterjee: Effect of lead on human sperm. *Adv Contra Deliv Syst* 11, 208-210 (1986)
- 119.P Apostoll, P Kiss, S Porru, JP Bonde and M Vanhoorne: Male reproductive toxicity of lead in animals and humans. *Occup Environ Med* 55, 364-374 (1998)
- 120.BH Alexander, H Chckoway, C Van Netten, CH Muller, TG Ewers, JD Kaufman, BA Mueller, TL Vaughan and EM Faustman: Semen quality of men employed at a lead smelter. *Occup Environ Med* 53, 411-416 (1996)
- 121.JP Bonde, M Joffe, P Apostoll, A Dale, P Kiss, M Spano, F Caruso, A Giwercman, L Bisanti, S Porru, M Vanhoorne, F Comhaire and W Zschiesche: Sperm count and chromatin structure in men exposed to inorganic lead: Lowest adverse effect levels. *Occup Environ Med* 59, 234-242 (2002)
- 122.H Popschu: Poisoning with alkyl mercury compounds. *Br Med J* May 20; 1 (6123), 1347 (1978)
- 123.H Li, Q Chen, S Li, Y Xu, W Yao and C Chen: Studies on male reproductive toxicity caused by hexavalent Chromium. *Zhonghua Yu Fang Xue Za Zhi* 33, 351-353 (1999)
- 124.EB Dawson, S Ritter, WA Harris, DR Evans and LC Powell: Comparison of sperm viability with seminal plasma metal levels. *Biol Trace Element Res* 64, 215-219 (1998)
- 125.GP Dancher, P Horstedt-Bindslev and J Rungby: Traces of mercury in organs from primates with amalgam fillings. *Exp Mol Pathol* 52, 291-299 (1990)
- 126.A Irgens, K Kruger, AH Skorve and LM Irgens: Reproductive outcome in offspring of parents occupationally exposed to lead in Norway. *Am J Ind Med* 34, 431-437 (1998)
- 127.AJ McMichael, GV Timpani, EF Robertson, PA Baghurst and PD Clark: The port Pirie cohort study: Maternal blood lead and pregnancy outcomes. *J Epidemiol Commun Health* 40, 18-25 (1986)
- 128.T Laudanski, M Sipowicz, P Modzelewski, J Bolinski, J Szamatowicz, G Razniewska and M Akerlund: Influence of high lead and cadmium soil content on human reproductive outcome. *Int Jn Gynaecol Obstet* 36, 309-315 (1991)
- 129.U Fagher, T Laudanski, A Schutz, M Sipowicz and M Akerlund: The relationship between cadmium and lead burdens and preterm labour. *Int J Gynaecol Obstet* 40, 109-114 (1993)
- 130.UNSCEAR: Report on IonizingRadiation: Sources and biological effects. United Nations Publication, 1982: 597-598.
- 131.DK Clifton and WJ Bremner: The effects of testicular X-irradiation on spermatogenesis in men: A comparison with mouse. *J Androl* 4,387-392 (1983)
- 132.T Kumatori, T Ishihara, K Hirashima et al: Follow up studies over a 25 year period on the Japanese fishermen exposed to radioactive fallout in 1954. In: KF, Hubner and SA Fry, eds. *The medical basis for radiation accidents preparedness*. North Holland, Amsterdam: Elsevier, 1980: 33-54
- 133.TB Weyandt, SM Schrader and TW Turner: Semen analysis of samples from military personnel associated with military duty assignments. *J Androl* 13, 1-29 (1991)
- 134.I Lancranjan, M Maicanescu, E Rafila, I Klepsch and HI Popescu: Gonadic function in workmen with longterm exposure to microwave. *Health Physics* 29, 381-383 (1975)
- 135.LS Welch, SM Schrader, TW Turner and MR Cullen: Effects of exposure to ethylene glycol ethers on shipyard painters II male reproduction. *Am J Ind Med* 14, 509-526 (1988)
- 136.LS Welch, E Plotkin, and S Schrader: Indirect fertility analysis in painters exposed to ethylene glycol ethers sensitivity and specificity. *Am J Med* 20, 229-240 (1991)

137. JM Ratcliffe, SM Schrader, K Steenland, DE Clapp, T Turner and RW Hornung: Semen quality in papaya workers with long-term exposure to ethylene dibromide. *Br J Ind Med* 44, 317-326 (1987)
138. SM Schrader, TW Turner and JM Ratcliffe: The effects of ethylene dibromide on semen quality: a comparison of short-term and chronic exposure. *Reprod Toxicol* 2, 191-198 (1988)
139. Lancranjan: Alterations of spermatid liquids in patients chemically poisoned by carbon disulphide. *Med Lev* 63, 29-33(1972)
140. M Vanhoorne, F Comhaire and D De Bacquer: Epidemiological study of the effects of carbon disulfide on male sexuality and reproduction. *Arch Environ Health* 49, 273-278 (1994)
142. CR Meyer: Semen quality in workers exposed to carbon disulphide compared to control group from the same plant. *J Occup Med* 23, 435-439 (1981)
143. Y Kim, K Jung, T Hwang, G Jung, H Kim, J Park, J Kim, J Park, D Park, S Park, K Choi and Y Moon: Hematopoietic and reproductive hazards of Korean electronic workers exposed to solvents containing 2-bromopropane. *Scand J Work Environ Health* 22, 387-391(1996)
144. HA Kolstad, JP Bonde, M Spano, A Giwercman, W Zschiesche, D Kaae, SB Larsen and N Roeleveld: Changes in semen quality and sperm chromatin structure following occupational styrene exposure. *Int Archives Occup Environ Health* 72, 135-141 (1999)
145. WL Heinrich: Reproductive hazards of the workplace and home. *Clin Obstet Gynecol* 26, 429-436 (1983)
146. YL Wang and XH Zhao: Occupational health of working women in China. *Asia-Pacific J Public Health* 1, 66-71 (1987)
147. E Ha, SI Cho, D Chen, C Chen, L Ryan, JJ Smith, X Xu and D Christiani: Parental exposure to organic solvents and reduced birth weight. *Arch Environ Health* 57, 207-214 (2002)
148. PC Chen, GY Hsieh, JD Wang and TJ Cheng: Prolonged time to pregnancy in female workers exposed to ethylene glycol ethers in semiconductor manufacturing. *Epidemiology* 13, 191-196 (2002)
149. A Pleng-Bonig and W Karmaus: Exposure to toluene in the printing industry is associated with subfertility in women but not in men. *Occup Environ Med* 56, 443-448 (1999)
150. Schmidt L, Sobotka T, Bentzen J.G., Nyboe Andersen A. and on behalf of the ESHRE Reproduction and Society Task Force. Demographic and medical consequences of the postponement of parenthood. *Hum Reprod Update* 2012, 18(1): 29-43
151. Hull MG, Glazener CM, Kelly NJ, Conway DI, Foster PA, Hinton RA, Coulson C, Lambert PA, Watt EM, Desai KM. Population study of causes, treatment, and outcome of infertility. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1985 Dec 14;291(6510):1693-7.
152. te Velde ER, Eijkemans R, Habbema HDF. Variation in couple fecundity and time to pregnancy, an essential concept in human reproduction. *Lancet* 2000;355:1928-9.
153. Bongaarts J. A method for the estimation of fecundability. *Demography* 1975;12:645- 60.
154. Maruani P, Schwartz D. Sterility and fecundability estimation. *J Theor Biol* 1983;105:211-9.

III. ANEXOS

ANEXO 1: NIVELES DE EVIDENCIA Y GRADOS DE RECOMENDACIÓN

Los profesionales sanitarios, enfrentados cada vez más a un trabajo en equipos multidisciplinares, con competencias en continuo desarrollo, requieren mantener su razón de ser, cuales, otorgar una atención de salud cuyos resultados, en las personas y la organización, generen beneficios por sobre los riesgos de una determinada intervención. Asimismo, el sistema sanitario se beneficia en su conjunto cuando estas decisiones se toman de acuerdo a las buenas prácticas, basadas en la mejor evidencia disponible, identificando las intervenciones más efectivas y en lo posible las más costo/efectivas. Una intervención poco efectiva suele ser más costosa y genera un impacto negativo en la calidad de vida o sobrevida de las personas.

La correcta toma de decisiones considera la combinación de tres elementos básicos, ya sea frente al individuo o la población, basados en:

Evidencia: basada en la revisión sistemática de la mejor información científica disponible que fortalezca la opinión del grupo de expertos.

Recursos: a medida que los recursos tecnológicos sanitarios disponibles aumentan, también crecen las expectativas de la población y, con ello, el gasto en salud. Por esto, las decisiones deberán establecerse en forma explícita y abierta.

Valores: éticos y morales, tanto de los profesionales como de la comunidad de individuos en que éstos se aplican.

Las recomendaciones se han analizado en su validación externa (generalización de resultados) mediante el trabajo colaborativo de un grupo de expertos provenientes de establecimientos de la red pública, sociedades científicas, comisiones nacionales, del mundo académico y sector privado.

Bajo la premisa de buscar un sistema simple y de fácil interpretación se ha resuelto usar el siguiente sistema de clasificación de evidencia y grados de recomendación establecido por el MINSAL en guías anteriores.

Niveles de Evidencia

| Nivel | Descripción |
|-------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 1 | Ensayos aleatorizados. |
| 2 | Estudios de cohorte, estudios de casos y controles, ensayos sin asignación aleatoria. |
| 3 | Estudios descriptivos. |
| 4 | Opinión de expertos. |

Grados de Recomendación

| Grado | Descripción |
|----------|----------------------------------------------------------------------------------------|
| A | Altamente recomendada, basada en estudios de buena calidad. |
| B | Recomendada, basada en estudios de calidad moderada. |
| C | Recomendación basada exclusivamente en opinión de expertos o estudios de baja calidad. |
| I | Insuficiente información para formular una recomendación. |

Estudios de “buena calidad”: En intervenciones, ensayos clínicos aleatorizados; en factores de riesgo o pronóstico, estudios de cohorte con análisis multivariado; en pruebas diagnósticas, estudios con gold estándar, adecuada descripción de la prueba y ciego. En general, resultados consistentes entre estudios o entre la mayoría de ellos.

Estudios de “calidad moderada”: En intervenciones, estudios aleatorizados con limitaciones metodológicas u otras formas de estudio controlado sin asignación aleatoria (ej. Estudios cuasi experimentales); en factores de riesgo o pronóstico, estudios de cohorte sin análisis multivariado, estudios de casos y controles; en pruebas diagnósticas, estudios con gold estándar pero con limitaciones metodológicas. En general, resultados consistentes entre estudios o la mayoría de ellos.

Estudios de “baja calidad”: Estudios descriptivos (series de casos), otros estudios no controlados o con alto potencial de sesgo. En pruebas diagnósticas, estudios sin gold estándar. Resultados positivos en uno o pocos estudios en presencia de otros estudios con resultados negativos.

Información insuficiente: Los estudios disponibles no permiten establecer la efectividad o el balance de beneficio/daño de la intervención, no hay estudios en el tema, o tampoco existe consenso suficiente para considerar que la intervención se encuentra avalada por la práctica.

Resumen ejecutivo y recomendaciones clave para el estudio y tratamiento de la pareja infértil

El Grupo de Trabajo de convocado por el MINSAL ha generado un modelo de atención de la pareja infértil diseñado específicamente para la realidad nacional. En este modelo destaca la formación de matronas especialmente entrenadas para enfrentar la problemática de estas parejas pues se ha identificado esta estrategia como la más rápida y costo-eficiente para amplificar los esfuerzos de los sub-especialistas y ginecólogos generales que ya están trabajando en Infertilidad.

Esta Guía traduce el modelo al lenguaje AGREE (Appraisal of Guideline Research & Evaluation: 2001).

El presente resumen pretende entregar el marco teórico para entender el mecanismo para generar las Recomendaciones de la Guía y destacar entre ellas las que resultan claves para ser implementadas.

Mecanismo para generar las Recomendaciones:

En buena parte de la literatura y en otras guías sobre el tema se utilizan sistemas en “2 etapas” para generar las recomendaciones, a saber determinación de los Niveles de Evidencia y posterior asignación de la Fuerza o Grado de las Recomendaciones, el cual que se resume en la figura 1.

Método para generar las recomendaciones

Otras Guía de Infertilidad (UK 2004; España 2007) utilizan el Sistema de Categorías de Evidencia y Fuerza de Recomendación desarrollado en USA en 1992.....

| BOX 7 Categories of evidence | | BOX 9 Strength of recommendations | |
|------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Ia | Evidence from meta-analysis of randomised controlled trials | A | Directly based on category I evidence* |
| Ib | Evidence from at least one randomised controlled trial | B | Directly based on category II evidence or extrapolated recommendation from category I evidence |
| IIa | Evidence from at least one controlled study without randomisation | C | Directly based on category III evidence or extrapolated recommendation from category I or II evidence |
| IIb | Evidence from at least one other type of quasi-experimental study | D | Directly based on category IV evidence or extrapolated recommendation from category I, II or III evidence |
| III | Evidence from non-experimental descriptive studies, such as comparative studies, correlation studies and case-control studies | | |
| IV | Evidence from expert committee reports or opinions and/or clinical experience of respected authorities | | |

* See Box 7, page 8

Si embargo la serie de Guías Clínicas usa un Sistema en “3 etapas” que se resume a continuación y que se explica in extenso en el Anexo I.

Paso 1: Revisión de la Literatura y asignación de Niveles de Evidencia según la siguiente tabla.

Niveles de Evidencia

| Nivel | Descripción |
|-------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 1 | Ensayos aleatorizados. |
| 2 | Estudios de cohorte, estudios de casos y controles, ensayos sin asignación aleatoria. |
| 3 | Estudios descriptivos. |
| 4 | Opinión de expertos. |

Paso 2: Determinación de la calidad de los estudios:

Estudios de “buena calidad”: En intervenciones, EPR; en factores de riesgo o pronóstico, estudios de cohorte con análisis multivariado; en pruebas diagnósticas, estudios con gold estándar, adecuada descripción de la prueba y ciego.

Estudios de "calidad moderada": En intervenciones, estudios aleatorizados con limitaciones metodológicas, estudios controlado sin asignación aleatoria; en factores de riesgo o pronóstico, estudios de cohorte sin análisis multivariado, estudios de casos y controles; en pruebas diagnósticas, estudios con gold estándar pero con limitaciones metodológicas.

Estudios de "baja calidad": Estudios descriptivos, estudios no controlados o con alto potencial de sesgo. En pruebas diagnósticas, estudios sin gold estándar. Resultados contradictorios entre estudios.

Paso 3: Asignación de la Fuerza o Grado de las Recomendaciones.

| Grado | Descripción |
|------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| A | Altamente recomendada, basada en estudios de buena calidad. |
| B | Recomendada, basada en estudios de calidad moderada. |
| C | Recomendación basada exclusivamente en opinión de expertos o estudios de baja calidad. |
| GPP | Good Practice Point: Una Recomendación Grado C que proviene directamente del Grupo de Trabajo de la Guía. |
| I | Insuficiente información para formular una recomendación. |

Para un mejor entendimiento se aporta como ejemplo el ejercicio de asignación de Grado de Recomendación que le concedió una A, a la Histerosalpingografía (HSG) como test diagnóstico de permeabilidad tubaria.

Ejemplo

- Saunder y cols. (F&S 2011) reconocen estudios prospectivos ciegos (P,B) que evalúan la HSG versus LSC (gold-estándar). Por tanto se puede asignar un Grado de Recomendación A para HSG y LSC!, ya que no se requiere estudios prospectivos randomizados en test diagnósticos!

| | Study | Study design | Sample size | Study type | Reference standard | |
|----|-------------------------------------|--------------|-------------|------------|--------------------|-----|
| 1 | Holz et al. (1997) | MA | 1,007 | HyCoSy | HSG | |
| | | | | HyCoSy | LSC | |
| 2 | Campbell et al. (1994) | R | 600 | HyCoSy | HSG | |
| | | | | HyCoSy | LSC | |
| 3 | Hamilton et al. (1998) | R | 185 | HyCoSy | LSC | |
| 4 | Strandell et al. (1999) | P, B | 103 | HyCoSy | HSG | |
| | | | 43 | HyCoSy | LSC | |
| | | | 43 | HSG | LSC | → A |
| 5 | Chenia et al. (1997) | P, B | 50 | HyCoSy | HSG | |
| 6 | Radic et al. (2005) | P, B | 68 | HyCoSy | LSC | |
| 7 | Mitri et al. (1991) | P, B | 60 | HyCoSy | HSG | |
| 8 | Hamed et al. (2009) | P, B | 57 | HyCoSy | LSC | |
| | | | 57 | HSG | LSC | → A |
| 9 | Kiyokawa et al. (2000) ^b | P, B | 25 | HyCoSy | HSG | |
| 10 | Deichert et al. (1989) | P | 219 | HyCoSy | LSC | |
| | | | 68 | HyCoSy | HSG | |
| | | | 23 | HSG | LSC | → B |

CONCLUSION: El Sistema oficial de la Serie de Guías Clínicas MINSAL permite asignar un mayor número de Recomendaciones Grado A que otros existentes en la Literatura.

ANEXO 2: CRITERIOS PARA LA DERIVACIÓN DIRECTA AL NIVEL TERCIARIO

| En la mujer | En el hombre |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> ▪ Edad mayor a 35 años ▪ Infertilidad mayor a 3 años ▪ Historia de: Embarazo ectópico, PIP, ETS, cirugía pélvica, endometriosis. ▪ Dismenorrea o Dolor Pélvico Severo. ▪ Recuento folículos antrales < 7 ▪ Mioma mayor o igual 5 cm ▪ Mioma submucoso (cualquier tamaño) ▪ Pólipo Endometrial ▪ Tumor anexial sólido o mixto | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Cirugía urogenital ▪ Criptorquidia ▪ Quimio/Radioterapia ▪ Enfermedades Sistémicas ▪ Recuento espermático Total <39mill ▪ Concentración espermática < 15 mil/ml ▪ Motilidad Progresiva < 32% ▪ Morfología normal < 4% ▪ Recuento leucocitos mayor a 1 mill/ml ▪ Recuento células redondas mayor a 1 mill/ml |

ANEXO 3: CUESTIONARIO DE CALIDAD DE VIDA EN INFERTILIDAD: FERTIQOL

En un esfuerzo sin precedentes las dos Sociedades de Medicina Reproductiva más influyentes del Mundo han creado un instrumento sencillo para evaluar el impacto en la Calidad de Vida de mujeres y hombres que consultan por problemas de fertilidad.

Esta es la versión final (2008), resultado de un trabajo colaborativo de 5 años perfeccionando su traducción y validación a 22 idiomas.

Los autores han liberado los derechos de utilización para los profesionales de la salud de todo el mundo. La versión en español se puede descargar gratuitamente en <http://psych.cf.ac.uk/fertiqol/download/index.html>.

El cuestionario se inicia con dos preguntas (A y B) que dan una idea global de la salud y percepción de calidad de vida del encuestado (Sin embargo estas respuestas no se incluyen en las fórmulas de asignación de puntaje).

El Cuerpo (Core) del instrumento lo constituyen las 24 preguntas Q (Q1 a Q24) a las que se agrega un módulo de Tratamiento con 10 preguntas (T1 a T10) aplicable sólo a pacientes que ya han iniciado terapias. Cada pregunta tiene 5 alternativas de respuesta con un puntaje asignado de 0 a 4.

Según la fórmula que se detalla en la Tabla 1 de este anexo, cuando es necesario se invierte el puntaje (R) asignado a la respuesta, hecha esta modificación, estos puntajes se suman y se multiplica el resultado por 25 para luego dividir este producto por el número de preguntas analizado. De esta manera se obtiene un puntaje total de 0 a 100(%) que reflejan la calidad de vida. A mayores puntajes mejor calidad de vida. Por ejemplo: Si la persona responde a la pregunta Q4 "Se siente capaz de enfrentar sus problemas de fertilidad" con la alternativa 1 "Totalmente" el puntaje obtenido es 0, pero al realizar el cálculo este se debe invertir y en realidad será 4 (Q4R). Si es 1 será 3, si es 2 permanece igual.

Se obtienen un resultado Global (34 preguntas) o del Cuerpo (Core) del instrumento (24 preguntas Q). Se pueden además calcular interesantes subescalas, como la emocional, Mente/Cuerpo, Relacional, Social o Tratamiento.

| Core FertiQol | | | | Treatment FertiQol | |
|----------------------|------------------|-------------------|---------------|---------------------------|---------------------|
| <i>Emotional</i> | <i>Mind/Body</i> | <i>Relational</i> | <i>Social</i> | <i>Environment</i> | <i>Tolerability</i> |
| Q4R | Q1 | Q6 | Q5 | T2R | T1 |
| Q7 | Q2 | Q11R | Q10 | T5R | T3 |
| Q8 | Q3 | Q15R | Q13 | T7 | T4 |
| Q9 | Q12 | Q19 | Q14R | T8 | T6 |
| Q16 | Q18 | Q20 | Q17 | T9 | |
| Q23 | Q24 | Q21R | Q22 | T10 | |

Tabla 1 Anexo III. Fórmula para cálculo de puntaje instrumento FertiQoL 2008

ANEXO 4: EXPOSICIONES LABORALES RELACIONADAS A DISFUNCIONES REPRODUCTIVAS: INFERTILIDAD

Tabla 1. Disfunciones reproductivas asociadas a pesticidas

| Pesticida | Efecto reportado (Referencia) |
|---------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Sistema Reproductor Masculino | |
| di-bromocloropropano (DBCP) | Reducción de parámetros seminales, disfunción testicular, atrofia del epitelio seminífero, aumento de niveles séricos de LH y FSH e infertilidad (104,107). |
| Carbaryl | Deterioro de la morfología espermática (108). |
| Acido 2,4 diclorofenoxiacético (2-4D) | Astenozoospermia y teratozoospermia (109). |
| Múltiples pesticidas | Reducción de la concentración espermática y niveles de testosterona (110,111). |
| Sistema Reproductor Femenino | |
| Múltiples pesticidas | Mayor riesgo de aborto espontáneo, restricción del crecimiento intrauterino, parto prematuro y malformaciones congénitas (112,114). |
| Dicloro-Difenil-Tricloroetano (DDT) | Mayor riesgo de aborto espontáneo, restricción del crecimiento intrauterino y parto prematuro (115,116). |
| Pentaclorofenol (PCP) | Disfunción endocrina (ovario-suprarrenal) (117). |

Tabla 2. Disfunciones reproductivas asociadas a exposición a metales.

| Metal | Efecto reportado (Referencia) |
|--------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Sistema Reproductor Masculino | |
| Plomo | Disminución recuento, motilidad y morfología espermática. Infertilidad (118,121). |
| Mercurio | Disminución recuento, motilidad y morfología espermática (122). |
| Cromo | Cambios de la calidad seminal y perfil hormonal (123). |
| Cadmio | Deterioro de la motilidad (124). |
| Aluminio | Deterioro de la motilidad (124). |
| Sistema Reproductor Femenino | |
| Mercurio | Acumulación en la glándula pituitaria afectando a la producción de gonadotrofinas (125). |
| Plomo | Aumento del riesgo aborto, bajo peso al nacer, parto prematuro y defectos del tubo neural (126,129). |
| Cadmio | Mayor riesgo de aborto, parto prematuro y malformaciones (128,129) |

Tabla 3. Disfunciones reproductivas asociadas a exposición a Radiación.

| Exposición | Efecto reportado (Referencia) |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Sistema Reproductor Masculino | |
| 0,1 - 0,5 Gy 2Gy- 6Gy 0,11 Gy (Rayos X) 3-5 Gy (Rayos X) 1,4-6 Gy (Rayos Gama) | Infertilidad temporal (130). Azoospermia permanente (130). Supresión temporal del conteo espermático (131). Infertilidad permanente (131). Reducción del conteo espermático (132). |
| Radiación electromagnética de alta frecuencia (Operador de Radar) | Reducción del conteo espermático (133). |
| Micro-ondas | Reducción del conteo, motilidad y morfología espermática (134). |
| Sistema Reproductor Femenino | |
| 1,7- 6,4 Gy 3,3 - 10 G | Infertilidad temporal (130). Infertilidad permanente (130). |

Tabla 4. Disfunciones reproductivas asociadas a exposición a solventes.

| Solvente | Efecto reportado (Referencia) |
|-----------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Sistema Reproductor Masculino | |
| Éteres de Etilen-glicol (Pintores) | Reducción del conteo espermático (135,136) |
| Dibromuro de etileno | Reducción de la motilidad y viabilidad espermáticas (137,138). |
| Disulfuro de carbon (CS2) | Mayor frecuencia de astenospermia, hipospermia y teratospermia. Disminución del libido y potencia (139,141). |
| 2-bromopropano | Oligoespermia y azoospermia (142). |
| Estireno | Reducción del conteo espermático (143). |
| Sistema Reproductor Femenino | |
| 2-bromopropano | Disfunción ovárica y amenorrea (142) |
| Disulfuro de carbon (CS2) | Reducción de concentraciones plasmáticas de estradiol, estrona y progesterona. Menopausia precoz. Aumento de la incidencia de abortos espontáneos (144,145) |
| Solventes orgánicos (Industria petroquímica) | Bajo peso al nacer (146) |
| Éteres de Etilen-glicol (Industria de elaboración de semiconductores) | Infertilidad (147). |
| Tolueno | Reducción de fertilidad (148). |

ANEXO 5. “CHECK LIST” PARA EL DIAGNÓSTICO DE INFERTILIDAD

- ¿Ha estado al menos un año con su pareja actual, teniendo relaciones sexuales no protegidas, es decir, sin uso de condón u otro método anticonceptivo?
R: SI. Se hace el diagnóstico de infertilidad y se continúa con cuestionario.
- ¿Usted tiene hijos o ha estado alguna vez embarazada?
R: NO. Infertilidad primaria.
SI. Infertilidad secundaria.
- ¿Cuántos años esta buscando embarazo?
- ¿Usted o su pareja tienen antecedentes familiares de infertilidad?
- ¿Usted o su pareja tienen antecedentes de enfermedades crónicas?
- ¿Usted tiene antecedentes de cirugías intra-abdominales previas?
- ¿Tiene antecedentes de Enfermedades de transmisión sexual?
- ¿Sus menstruaciones son regulares?
- ¿Presenta dolor durante su menstruación? ¿de qué intensidad?
- ¿Presenta dolor al tener relaciones sexuales?
- ¿Usted, su pareja o ambos fuman?
- ¿Su pareja tiene antecedentes de problemas testiculares?

Al examen físico debe quedar consignado:

- Peso.
- Talla.
- Índice cintura- cadera.
- Desarrollo de caracteres sexuales secundarios, normales o no.
- Presencia de hirsutismo.
- Presencia de acantosis, seborrea.
- Evolución de genitales externos e internos.
- Toma de papanicolau en caso necesario.

ANEXO 6. ESTRUCTURA DE LA RED ASISTENCIAL EN INFERTILIDAD

Definición conceptual

La Red Asistencial de establecimientos del Sistema Nacional de Servicios de Salud se organiza en tres niveles de complejidad creciente. El Grupo de Trabajo que ha desarrollado esta Guía propone, respetando el ordenamiento establecido, incorporar matronas especialmente entrenadas en reproducción a un equipo formado por ginecólogos del Nivel Secundario y especialistas en Medicina Reproductiva del Nivel Terciario.

Estas matronas serán un puente entre las parejas que consultan por problemas reproductivos y los centros de alta complejidad, participando en actividades de promoción de la SSR, diagnóstico oportuno de Infertilidad y organización de la Red Asistencial de Infertilidad, pudiendo además incorporarse en forma progresiva a programas terapéuticos en la medida que se haya establecido una fluida interacción con los ginecólogos/especialistas del centro de referencia. Ellas actuarán en concordancia con protocolos diseñados localmente que se derivarán de esta Guía.

Existen cinco áreas de intervención a desarrollar:

1. Educación a la comunidad y cuidado de la salud sexual y reproductiva.

Adosado a cada consultorio centro del nivel primario y secundario se dispondrá de un espacio destinado a talleres educacionales y a promover la salud sexual y reproductiva. Esta actividad es de responsabilidad del director del consultorio y contará con un equipo de profesionales docentes, que incluyen las matronas especializadas en reproducción y becados de ginecología de los hospitales relacionados así como líderes comunales. Esta actividad educacional y de promoción tiene como objetivo central estimular a la consulta precoz y transformar el consultorio en el centro de educación para la comunidad, donde mujeres y parejas pueden reunirse para intercambiar experiencias y aprender. Las matronas especializadas tendrán horarios destinados a actividades clínicas y educacionales, y es esperable que los becados de gineco-obstetricia incluyan esta actividad como parte del curriculum obligatorio. Los curriculum educacionales abarcarán todo el espectro de la salud reproductiva incluyendo, entre otros la infertilidad, regulación de la fertilidad, enfermedades de transmisión sexual y prevención de embarazos no deseados.

2. Monitorización ecográfica de la ovulación para programar coito dirigido.

Esta actividad terapéutica es central en la actividad de la matrona especializada ya que permite enseñar a las parejas sobre el período fértil y como dirigir la actividad coital a los períodos de mayor eficiencia reproductiva. La autopercepción del período fértil contribuye a facilitar el embarazo y también contribuye a evitarlo en parejas que usan métodos naturales para regular la fertilidad. Así, esta actividad dirigida tiene múltiples efectos terapéuticos

3. Monitorización de estimulación controlada de la ovulación.

Como parte de equipos formados con profesionales ginecólogos y especialistas en reproducción humana, la matrona especialista del nivel secundario tendrá como función, monitorizar clínica y ecográficamente, a la mujer que recibe drogas para estimular la ovulación en casos de oligo o anovulación, y monitorizar la respuesta ovárica en casos de estimulación controlada de la ovulación para ovulaciones múltiples.

Será función de la matrona, facilitar la detección del período fértil ya sea para programar coito o para referir a la paciente al centro especializado cuando se requiera una inseminación intrauterina. Estas actividades terapéuticas requieren de una estrecha relación entre las matronas especialistas del nivel secundario y los médicos especialistas en el centro de referencia que son los responsables de tomar la decisión última así como realizar la inseminación propiamente tal.

4. Tratamiento con anticonceptivos orales y seguimiento de quistes ováricos interpretados como funcionales.

En mujeres en edad reproductiva, la causa más frecuente de quistes en los ovarios son los llamados quistes funcionales que resultan de una disfunción en la relación entre la actividad de la hipófisis y los ovarios. La primera línea de tratamiento en estos casos es el uso de anticonceptivos orales combinados con al menos 30 mcg de Etinilestradiol por al menos un ciclo, y rehacer la ecografía en la menstruación siguiente. Si el quiste ovárico persiste, la mujer debe ser referida a un especialista. Si el quiste desaparece, este debe ser considerado como funcional y se continúa con el estudio o tratamiento programado.

5. Tratamiento de infecciones vaginales incluyendo a la pareja según corresponda. Junto al centro de atención terciaria, podrán establecerse protocolos de tratamiento de parejas con ETS u otras. La monitorización de la respuesta terapéutica será también responsabilidad de la matrona

ANEXO 7

Glosario

| | |
|------|-----------------------------------------|
| AFC | Antral Follicle Count |
| EOC | Estimulación ovárica controlada |
| FSH | Hormona folículo estimulante |
| FIV | Fertilización in vitro |
| HSG | Histerosalpingografía |
| ICSI | Intracytoplasmic sperm injection |
| IA | Inseminación artificial |
| IAH | Inseminación artificial homóloga |
| LPC | Laparoscopia con cromopertubación |
| PRL | Prolactina sérica |
| PIP | Proceso inflamatorio pelviano |
| RMA | Reproducción Médicamente Asistida |
| REM | Recuperación de Espermatozoides Móviles |
| RO | Reserva ovárica |
| SOP | Síndrome de ovario poliquístico |
| TSH | Hormona estimulante del toroide |
| TRA | Técnicas de reproducción asistida |
| USTV | Ultrasonografía transvaginal |