



FACULTAT DE MEDICINA

DEPARTAMENT DE PEDIATRIA, D'OBSTETRICIA I GINECOLOGIA I

MEDICINA PREVENTIVA

ÀREA D'OBSTETRICIA I GINECOLOGIA

**PRÁCTICA AVANZADA DE ENFERMERÍA EN EL CONTROL DE
LA ESTIMULACIÓN OVÁRICA EN COMPARACIÓN CON EL
CONTROL MÉDICO**

Tesis Doctoral

Jordi Cortada i Echauz



**DEPARTAMENT DE PEDIATRIA, D'OBSTETRICIA I GINECOLOGIA I
MEDICINA PREVENTIVA
ÀREA D'OBSTETRICIA I GINECOLOGIA**

**PRÁCTICA AVANZADA DE ENFERMERÍA EN EL CONTROL DE LA
ESTIMULACIÓN OVÁRICA EN COMPARACIÓN CON EL CONTROL
MÉDICO**

Tesis presentada por Jordi Cortada i Echauz para optar al Grado de Doctor en Medicina

Directores:

Dr. Miguel Ángel Checa Vizcaíno

Dr. Ramón Carreras Collado

Barcelona, 2013

Size matters not. Look at me. Judge me by my size, do you? Hmm? Hmm. And well you should not. For my ally is the Force, and a powerful ally it is. Life creates it, makes it grow.

Its energy surrounds us and binds us. Luminous beings are we, not this crude matter.

Master Yoda. The Empire Strikes Back.

Agradecimientos

Quiero agradecer sinceramente a los directores de la tesis Dr. Ramón Carreras y el Dr. Miguel Ángel Checa, ya no sólo el seguimiento, el apoyo en los momentos de incertidumbre, también la confianza depositada en un tema y una tesis que escapan de la ortodoxia ginecológica incluso en investigación y lo hacen a alguien que no es ni médico ni ginecólogo.

El Dr. Checa tuvo desde el primer momento una actitud proactiva, de confianza absoluta en el potencial de la profesión enfermera y en cuanto le expliqué la motivación de la tesis me transmitió la confianza y el respeto que necesitaba para adentrarme en tal pantanoso terreno que no tenía nada claro por dónde saldría.

Sólo los auténticos líderes no tienen miedo a la diferencia, a lo establecido y afianzan la autoestima de los que le siguen y les hacen sentir capaces de mucho más que lo que piensa uno mismo.

A mi padre, que me ha enseñado casi todo lo que sé en reproducción y buena parte de las cosas que sé de la vida. Por los valores transmitidos, que espero transmitir a mis hijos, por su capacidad de valorar a su equipo y hacerlo sentir imprescindible. Un líder y un padre de quien sentirse orgulloso.

A mi madre, que ha hecho que esta tesis y en general mi vida tuviera pies y cabeza, redactado coherente y subtítulos acertados.

Al equipo del CIRH Lleida y Barcelona, en especial a mi compañera Sonia Gili i al Dr. Mario Brassesco por su ayuda incondicional.

A mi mujer y a mis hijos por haberme dado la energía y apoyo para lograrlo.

Prólogo.....	1
1. Introducción.....	3
1.1. Esterilidad.....	6
1.2. Inseminación Artificial.....	17
1.3. Estimulación Ovárica Controlada.....	38
1.4. Práctica avanzada en Enfermería.....	43
2. Justificación.....	50
3. Objetivos.....	52
4. Material y Métodos.....	53
4.1. Diseño delestudio.....	53
4.2. Pacientes a estudio.....	54
4.3. Medicación.....	57
4.4. Control ecográfico.....	68
4.5. Control analítico.....	71

4.6. Inseminación Intrauterina	76
4.7. Criterios de interrupción y criterios de finalización.....	87
4.8. Seguridad.....	89
4.9. Recogida de datos y análisis estadístico.....	92
4.10 Soporte informático.....	93
5. Resultados.....	94
5.1. Descripción de la muestra.....	94
5.2. Descripción de las diferencias.....	104
6. Discusión.....	116
6.1. Muestra Basal.....	121
6.2. Resultados.....	126
6.3. Experiencias en Reproducción.....	133
6.4. Fortalezas del estudio.....	135
6.5. Limitaciones del estudio.....	137
6.6. Aportaciones.....	140
6.7. Recomendaciones.....	142
7. Conclusiones.....	144
8. Bibliografía.....	145
9. Anexos.....	172

PRÓLOGO

En Junio del año 2006 tuve la oportunidad de participar en la reunión anual de la ESHRE (European Society of Human Reproduction and Embriology) celebrada en Praga.

En esa reunión hubo una pequeña charla que me cautivó.

Eran una pareja de enfermeras que explicaron su práctica habitual en la clínica de reproducción en Hull, una ciudad mediana del Noroeste de Inglaterra, Reino Unido.

Era una de las llamadas Nurse-Led Clinics es decir una clínica liderada por enfermería.

De mi experiencia trabajando en el Reino Unido conocía tanto las primeras experiencias en prescripción de enfermería con un formulario corto y la posterior ampliación a cualquier medicamento, así como los puestos de enfermeras de práctica avanzada hospitalaria en urgencias, cuidados neonatales y críticos entre otros, pero desconocía hasta donde se llegaba en el tratamiento de la pareja infértil.

Ellas explicaron que una pareja con problema de reproducción era diagnosticada por un médico especialista, que pautaba un tratamiento que consideraba oportuno y a partir de aquí se transfería la paciente a una enfermera que sería el único profesional clínico que se encargaría de su tratamiento.

Al acabar la charla, que para algunos no fuera especialmente interesante, sobretodo porque igual era su práctica habitual, corrí a hablar con los ponentes y a los pocos minutos me ofrecieron la oportunidad de ir a formarme con ellos.

La oportunidad era sensacional pero la realidad de nuestro entorno me indicaba que era una gran pérdida de tiempo.

De todas maneras al cabo de un par de años pude ir a conocer la clínica y quedarme con ellos unas semanas dónde aprendí protocolos, técnicas y cuidados.

Lo que allí aprendí es en parte lo que esta tesis quiere aportar.

Aún recuerdo la frase que me dijo un día la jefa de enfermería quitándose los guantes tras una punción folicular: “Ya ves y no dejamos ni un segundo de ser y hacer de enfermeras”.

Esta sencilla idea es precisamente la que pretendo transmitir con esta tesis doctoral.

Espero haberlo conseguido.

Pero esta visión no es para nada novedosa.

La primera doctora en Medicina en España junto a la Dra. Martina Castells fue la Dra. Dolors Aleu (Camps 2000).

En la carta de presentación de la tesis, su director el Dr. Juan Giné Partagás defiende la práctica avanzada de enfermería en carta fechada el 16 de octubre de 1882:

"Es moneda corriente la Comadrona para asistir a los partos; mas, en caso de apuro distócico, es llamado el Profesor. ¡Cuánto más valiera que aquella misma señora que tiene conocimientos bastantes para auxiliar en la eutocia, los tuviera para continuar interviniendo en la distocia, ya que esta puede, sobrevenir inopinadamente y ya que, por una operación efectuada a tiempo, pueda ser instantáneamente remediada!" (Aleu 1883).

1. INTRODUCCION

De pequeños nos enseñan que los seres vivos nacen, crecen, se reproducen y mueren. Y parece que en general, la mayoría marcados por atavismos poco comprendidos seguimos este camino, marcando nuestro camino vital.

Aún así parece que se incrementa lentamente la población de personas que deciden voluntariamente y a pesar de la presión social, cada vez menor, (Noordhuizen et al. 2010) no reproducirse y no por ello no tener vidas plenas, especialmente si el crecimiento intelectual y emocional lo compensa (Magarick & Brown 1981; Krishnan 1993; Jacobson & Heaton 1991; Dalphonse 1997; Chancey 2006).

Pero hay un pequeño grupo que vive una auténtica tragedia personal y de pareja (Hirsch & Hirsch 1989). Son los que quieren sin conseguirlo el tercer estadio citado, la mayor de las necesidades de un ser vivo, el mantenimiento de la información genética mediante la procreación (Hirsch & Hirsch 1995).

El hecho de que la reproducción nos conecte con la inmortalidad por un mecanismo más o menos consciente de dejar viva una parte de nosotros mismos cuando muera nuestro yo, a pesar de las enormes dificultades e incomodidades que provoca la reproducción, podría explicar, en parte, la enorme angustia vital descrita en la literatura que algunas personas infértiles llegan a sentir (Benatar 2006).

Y todo ello a pesar de que las evidencias actuales indican peores niveles de felicidad, en la mayoría de parámetros y en las tasas globales, entre las parejas con hijos respecto a las parejas sin hijos de manera voluntaria.

De hecho los mejores niveles de felicidad en las parejas con hijos se encuentran precisamente en los periodos de esperar un hijo y los periodos de emancipación de los hijos, justo lo contrario del conocido Síndrome del Nido Vacío (Gilbert 2006).

El fenómeno DINK (acrónimo en inglés de Double Income No Kids) está demostrando entre algunas sociedades postindustriales un papel cada vez mayor. El término acuñado en la década de los años 80 del siglo XX, parece que la recesión económica mundial iniciada en el año 2008 haya aumentado y ayudado a afianzar el concepto.

También la mayor capacidad de gasto de este tipo de personas probablemente ha dado un estatus de glamour respecto al fenómeno SITCOM (acrónimo del inglés Single Income Two Kids Oppressive Mortgage) por ser personas con capacidades inferiores de dispendio económico.

Las cifras actuales indican que aproximadamente una de cada cuatro o cada cinco personas no tendrán nunca hijos en las sociedades industrializadas, tanto entre parejas heterosexuales como entre parejas homosexuales sin intención reproductiva (van Gils & Kraaykamp 2008).

La vida sin hijos, en una sociedad que cada vez más respeta la decisión de no tenerlos, puede llevar a la injusta e incierta conclusión de considerarla como una voluntad no

cubierta sin más, pero que en realidad pasa a ser una trituradora del bienestar por quien la padece de manera involuntaria (Chachamovich et al. 2010).

No por más repetir la definición de salud de la OMS pierde valor, más bien al contrario, recuerda a todos los profesionales sanitarios su primera obligación con la sociedad: La salud es un estado de completo bienestar físico, mental y social, y no solamente la ausencia de afecciones o enfermedades. La cita procede del Preámbulo de la Constitución de la Organización Mundial de la Salud, que fue adoptada por la Conferencia Sanitaria Internacional, celebrada en Nueva York del 19 de Junio al 22 de Julio de 1946, firmada el 22 de Julio de 1946 por los representantes de 61 Estados, y entró en vigor el 7 de Abril de 1948. La definición no ha sido modificada desde 1948 (World Health Organization 1948).

En este sentido pues, es obvio que la incapacidad de reproducción es un impedimento al desarrollo completo del bienestar, una prueba a la resiliencia de las personas afectadas y un problema de salud grave por no cumplir la definición de salud de la OMS.

La principal causa de infertilidad actualmente en Europa es el aplazamiento de la maternidad (te Velde et al. 2012), relacionada especialmente con mayores niveles de educación materna, mayor incorporación al mercado laboral y la mayor equidad de género entre otras (Mills et al. 2011).

1.1. ESTERILIDAD

1.1.1. Definición

Basándonos en el consenso de la ESHRE (The ESHRE Capri Workshop. 1996), la esterilidad es la incapacidad de conseguir un embarazo en el periodo de un año manteniendo relaciones regulares sin protección.

- Esterilidad primaria: La pareja nunca ha conseguido un embarazo de las maneras naturales.
- Esterilidad secundaria: Tras un primer embarazo, la pareja no consigue tener otro embarazo. Tienen que transcurrir al menos doce meses desde el primer embarazo para que se considere esterilidad secundaria.

Por otro lado la ESHRE engloba otras definiciones más relacionadas con la Esterilidad.

Se resumen en las siguientes:

- Fertilidad: capacidad de quedarse embarazada tras haber practicado el coito de manera regular durante el periodo de un año.
- Infertilidad: es antónimo de fertilidad. Puede definirse como la incapacidad de quedarse embarazada tras haber practicado el coito de manera regular durante el periodo de un año.
- Fecundabilidad: probabilidad de quedarse embarazada durante un ciclo menstrual.
- Fecundidad: probabilidad, dentro de un ciclo menstrual con exposición regular al coito, de que el feto esté vivo y sea de condición viable.

- Subfertilidad: capacidad de quedarse embarazada sin ninguna ayuda médica, habiendo practicado el coito de manera regular durante más de un año.

1.1.2. Epidemiología

Los seres humanos tenemos tasas de fecundabilidad bajas alrededor del 20% por ciclo (Evers 2002), con diferencias significativas con el resto de los primates, con un 75% de tasa de embarazo en el mono Rhesus (Ghosh et al. 1997) y similar o superior en el resto de mamíferos (Foote & Carney 1988), en parte por la adopción de la estrategia de la K como medio de selección y por otro lado por el gran número de fallos meióticos estimados alrededor del 30% (Wilcox et al. 1988; Hassold & Hunt 2001; Vorsanova et al. 2005).

La estrategia de la K se basa en un potencial biótico bajo, tasa de natalidad baja, pocas crías pero bien cuidadas y manteniendo siempre el equilibrio con la capacidad de carga o valor K (Hutchinson 1981).

Un interesante estudio sobre calidad ovocitaria en mujeres fértiles donantes estimuladas con un protocolo de FSH para FIV, arroja cifras de aneuploidías en el 49% de las mujeres. (Sandalinas et al. 2002). Este estudio da indicios sobre la dificultad que tenemos los humanos para procrear.

La baja tasa de fecundabilidad queda reflejada en el estudio estadístico de la eficacia reproductiva que indica que las mujeres entre 20 y 29 años requerirán una media de 108 coitos sin protección para conseguir un embarazo (Salvatierra 1968).

De hecho los clásicos estudios sobre las tasas de embarazo de grupos poblacionales humanos sin métodos anticonceptivos arrojan tasas de embarazo alrededor del 20% por ciclo (Maruani & Schwartz 1983).

En parejas que mantengan relaciones sexuales de manera regular sin protección, se debería esperar entre un 80 y 90% de embarazos acumulados en un año con una posibilidad de embarazo alrededor del 80% en los primeros seis meses (Gnoth et al. 2003; Slama et al. 2012).

Con una clara relación negativa con la edad materna (Dunson et al. 2002), a partir de los 35 años existe una fuerte caída en la fertilidad y mayor aún a partir de los 40 años (Hendershot et al. 1982; Tietze 1957).

En el caso masculino en estudios con Mormones se encuentra una moderada relación entre edad paterna y fertilidad pero con una disminución a partir de los 35 años mucho más lineal y suave (Mineau & Trussell 1982). En este caso estamos hablando de fertilidad demográfica, probablemente relacionada con una menor calidad seminal pero también por factores sociodemográficos como menor interés en la procreación o biológicos como incremento de patologías concomitantes como disfunción eréctil.

Las tasas globales de infertilidad en nuestro entorno, a pesar de la enorme dificultad para afinar y sin estudios bien realizados, estarían entre el 10 y 20%, aunque esta amplia horquilla podría ser explicada por las diferencias en la definición y medida de la infertilidad (Bhattacharya et al. 2009; Templeton et al. 1991; Page 1989; Gunnell & Ewings 1994; Esteves et al. 2012; Rostad et al. 2006) y permanecería sin grandes cambios en las series estudiadas (Chandra & Stephen 1998; Boivin et al. 2007; Bhattacharya et al. 2009; Templeton et al. 1990).

Lo que sí ha variado es la edad de matrimonio, especialmente de las mujeres que en los últimos 30 años han incrementado 7 años de media (Instituto Nacional de Estadística 2012).

A pesar de que obviamente cada vez la proporción de parejas fértiles casadas es menor frente a otras opciones vitales continúa siendo un buen valor predictivo del que se acostumbra a encontrar en la práctica clínica diaria.

Encontramos causas en la dificultad para concebir en los estilos de vida relacionados con el consumo de drogas, las dietas extremas y los índices de masa corporal extremos, especialmente en el caso femenino (Checa et al. 2012)

Entre los factores ambientales y ocupacionales el contacto con metales pesados como mercurio y plomo, dioxinas, pesticidas y herbicidas, compuestos orgánicos volátiles, radiaciones y la exposición testicular a altas temperaturas de manera prolongada (Thonneau et al. 1998; Jung et al. 2001; Sharpe & Franks 2002).

El sedentarismo, la práctica deportiva extenuante, el estrés psicológico, trastornos del ritmo de vigilia-sueño y el contacto con tóxicos como disruptores hormonales podrían aportar en mayor o menor medida dificultades en la procreación.

También el mismo retraso en la reproducción podría tener un efecto acumulativo de tóxicos (Checa et al. 2012).

De hecho parece que la calidad del semen en la población general tiende a disminuir sin haber-se encontrado causas claras a tal reducción (Swan et al. 2000).

Existe también preocupación por el incremento de infecciones de transmisión sexual como *Chlamydia trachomatis* (Karinen et al. 2004) relacionadas con la infertilidad (Land & den Hartog 2006).

En cuanto a la distribución causal de la infertilidad puede ser debida por causas masculinas, femeninas o por factores contribuyentes por ambas partes.

Según la OMS las causas de origen femenino podrían ser el factor contribuyente en un 38% de las parejas, el factor masculino contribuye en un 8% y ambos en un 35% de los casos. Se encontraron un 5% de parejas con esterilidad de origen desconocido (WHO 1992).

Pero la relación causa-efecto es poco clara en la mayoría de los casos más allá de los casos absolutos de azoospermia u obstrucción tubárica bilateral.

Basándonos en estudios poblacionales las proporciones cambian acercándose a la práctica clínica: Hull encontró que los problemas masculinos son el 26%, disfunción

ovárica 21%, factores tubáricos 14%, endometriosis 6%, problemas coitales 6%, factores cervicales 3% y un 28% de casos inexplicables sin modificaciones sustanciales en los últimos 25 años (Hull et al. 1985).

En el noroeste de Escocia los resultados demostraron problemas de ovulación 29,3%, masculinos 29,3%, trompas de Falopio 12%, inexplicables 29,3%, endometriosis 10,7% y otros con un 13,8% (Bhattacharya et al. 2009).

Parece que estos estudios poblacionales basados en la auto respuesta, cediendo el poder de decisión en la población, han demostrado ser fiables y válidos para los datos relativos a fertilidad y podrían acercarse de manera más precisa a la realidad de la práctica clínica (Joffe 1989; Baird et al. 1991; Zielhuis et al. 1992).

1.1.3. Estudio de la infertilidad

Aunque la práctica habitual indica iniciar el estudio tras un año de fracaso con relaciones sexuales regulares sin protección, existen algunos casos en que es recomendable empezar antes (Remohí et al. 2012):

- Mujeres mayores de 35 años, por la caída en la infertilidad que se produce a partir de esta fecha (Dunson et al. 2004).
- Mujeres con amenorrea secundaria o ciclos irregulares
- Mujeres con antecedentes de cirugía pélvica o sospechas de patología tubárica.
- Mujeres con antecedentes de dos o más abortos.

- Varones con riesgo de subfertilidad: patología genital previa, cirugía urogenital o enfermedades de transmisión sexual.
- Parejas con enfermedades genéticas conocidas.
- Parejas con un proceso de esterilización previo.

En cualquier caso existe consenso en las pruebas básicas (Crosignani & Rubin 2000; Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. 2012b; Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. 2012a):

- Seminograma
- Historia menstrual
- Histerosalpingografía
- FSH i Estradiol en día 3 del ciclo

La evaluación del **seminograma** implica grandes dificultades de consenso.

El intento de la Organización Mundial de la Salud de normalizar los datos de un seminograma (World Health Organization 2010) se encuentra con graves dificultades para decidir qué contribución tiene el semen en la infertilidad y qué repercusiones en el manejo de las pacientes infértiles (Esteves et al. 2012).

En este sentido parece que un semen por encima de 40mill/ml no debería contribuir a la infertilidad con una correlación lineal hasta estas cifras (Slama 2002; Bonde et al. 1998), y parece probado que altos valores en número o concentración de espermatozoides no tienen un efecto negativo en la fertilidad (Tournaye et al. 1997).

De todas maneras es común en parejas subfértiles encontrar semen por encima de esta media y siendo mejor predictor de resultados la concentración y movilidad sobre la morfología (Nallella et al. 2006).

Por tanto las antiguas cifras de concentraciones 20 millones/ml como semen normal podrían esconder pacientes subfértiles de origen masculino y en cambio morfologías con formas normales menores a 30% ser perfectamente fértiles (Bartoov et al. 1993; Barratt et al. 1995).

En este sentido se intentó una aproximación con el percentil 5 de hombres capaces de embarazar en al menos 12 meses, sin marcar valores máximos (Cooper et al. 2010)

Los resultados como criterios “mínimos” con un 95% de Criterio de Confianza son: Volumen de 1,5 ml (1,4-1,7), Recuento Total de 39 millones por eyaculado (33-46), concentración espermática 15 millones / ml (12-16), vitalidad 58% (55-63), motilidad progresiva 32% (31-34), motilidad total (progresivos + no progresivos) 40% (38-42), formas morfológicamente normales 4% (3-4).

Es importante remarcar, tal como expresan los autores, que estos no deberían ser los valores normales de la población sino una herramienta de trabajo para decidir una línea de corte en infertilidad de origen masculino pero que no son capaces de distinguir los hombres que serán padres de manera natural de los que no (Bonde et al. 1998; van der Steeg et al. 2011)

Respecto a la evaluación básica de la infertilidad en el caso de la mujer:

- **Historia menstrual:** Las mujeres con menstruaciones regulares aproximadamente cada 4 semanas con síntomas moliminales son típicamente ovuladoras. Estos síntomas como dolor en los pechos, hinchazón o disforia deberían darse los días antes de la menstruación o incluso los primeros días (Yonkers et al. 2008).

En el caso de no presentar estas características, sería recomendable una analítica de progesterona una semana antes de la regla esperada. Valores superiores a 3ng/mL son evidencia de una ovulación reciente (Wathen et al. 1984).

- **Histerosalpingografía.** Siempre después de descartar azoospermia o criptospermia.

También debe valorarse su utilidad en muy bajas reservas ováricas o mujeres mayores de 40 años que probablemente el tratamiento primario sea la FIV o FIV-RO.

De todas maneras es conocido el efecto nocivo de la presencia de hidrosalpinx, sobre todo si es visible ecográficamente (Camus et al. 1999), para el éxito de la FIV tanto en tasas de implantación como de aborto, (Johnson et al. 2004) por mecanismos aún poco conocidos (Parihar et al. 2009).

Es posible que el factor tubárico, tanto las obstrucciones parciales o totales o adherencias periováricas, esté relacionado con alrededor del 15-30% de las causas de esterilidad (Collins et al. 1995; Snick et al. 1997) de manera aislada o combinada con otros factores responsables (Matorras 2001).

Aunque la prueba “gold standard” es la cromopertubación tubárica por laparoscopia, la histerosalpingografía tiene tanto utilidad diagnóstica como terapéutica, hay que decir un tanto limitada pero útil en la práctica clínica y aconsejada por la mayoría de grupos (Papaioannou et al. 2004; Mol et al. 1996).

De todos modos no detecta adherencias peritubales o endometriosis (Mol et al. 1996) por tanto en mujeres con sospecha deberíamos optar por la cromopertubación tubárica laparoscópica especialmente aprovechando la cirugía de quistes endometriósicos (Remohí et al. 2012).

La histerosonosalpingografía podría ser útil en algunos casos de baja sospecha, aunque requiere ser realizada por manos expertas (Holz et al. 1997; Killick 1999).

Una nueva técnica con espuma de hidroximetilcelulosa y glicerol presenta resultados esperanzadores también útil para una primera aproximación en consulta de infertilidad (Emanuel et al. 2012).

- **Analítica hormonal día 3 del ciclo de FSH i Estradiol.**

Es un método indirecto para conocer la reserva ovárica. Se basa en que una reserva ovárica correcta produce buena respuesta de los folículos pequeños desde el inicio del ciclo menstrual para mantener la FSH en un nivel bajo. Por el contrario las mujeres con un reducido pool de folículos y óvulos no son capaces de inhibir la secreción pituitaria de FSH con lo que tenemos un aumento de los niveles de FSH ya en los primeros días de ciclo (Weghofer et al. 2012)

Niveles de FSH menores de 10 mIU/mL sugieren reserva ovárica adecuada. Niveles de 10 a 15 mIU/mL serian valores límite. A partir de 20 mIU/mL las posibilidades de embarazo con óvulos propios son remotas (Abdalla & Thum 2004).

- Otras pruebas habituales por su inocuidad son una ecografía transvaginal para hacer un recuento de los folículos antrales en los primeros días de la fase folicular (Bancsi et al. 2004) con mayor valor predictivo de la respuesta ovárica en FIV que niveles de FSH (Broer et al. 2009) y a partir de los 35 años o sospechas de fallo ovárico prematuro puede ser útil valorar los niveles de Hormona AntiMülleriana que parece ser un buen predictor de la baja reserva ovárica (Ledger 2010).

Así mismo debe notarse que ningún test de reserva ovárica ha sido capaz de superar la predictibilidad de la edad de la mujer (Li et al. 2013; Mutlu et al. 2013) aunque hay algún intento de crear un índice predictivo, similar a la práctica clínica intuitiva, combinando niveles de Hormona AntiMüllerina, recuento de folículos antrales y edad con resultados esperanzadores pero necesitados de mayor investigación (Oliveira et al. 2012).

Es por ello que algunos grupos apoyan el no realizar ningún estudio de reserva ovárica previo a la Fecundación In Vitro (Broekmans et al. 2006).

Se trata de un diagnóstico frecuente y con unas consecuencias devastadoras para quien la padece, con niveles de malestar psicológico, sin diferencias significativas respecto a graves enfermedades como cáncer o infarto agudo de miocardio (Domar et al. 1993).

1.2. INSEMINACION ARTIFICIAL

Es el depósito instrumentado de espermatozoides en el aparato reproductor femenino en un periodo de tiempo seleccionado de ventana de fertilización por diferentes métodos con la intención de producir un embarazo.

Las primeras inseminaciones artificiales documentadas fueron a finales del siglo XVIII por John Hunter indicadas para la pareja de un varón con hipospadias. El semen fue inyectado a la vagina con una jeringuilla. (Beck 1984).

Se trata de una técnica relativamente sencilla, de rápido aprendizaje y con pocas complicaciones descritas.

1.2.1. Preparación del semen

El interés por la capacitación del semen dió inicio con el clásico estudio que utilizaba columnas de albúmina para recolectar proporciones mayores de espermatozoides Y , y que resultó con porcentajes de espermatozoides móviles mayores a la muestra inicial (Ericsson et al. 1973).

Con las columnas de albúmina, también se conseguía separar el plasma seminal de los espermatozoides.

Posteriores estudios han demostrado además que los radicales libres de oxígeno producidos por los espermatozoides muertos, leucocitos y bacterias afectan a la

capacidad de los espermatozoides para la fertilización (Ford et al. 1997; De Jonge 2002).

Ya desde los primeros estudios los resultados fueron contradictorios (Nachtigall et al. 1979; Barwin 1974), aunque lejos de abandonar la técnica se ha usado profusamente desde entonces y aún hoy en día es considerada por algunos grupos como la variante pobre de la fecundación in-vitro. (The ESHRE Capri Workshop 2009)

Posteriormente se desarrollaron diferentes técnicas de preparación clasificables en tres grandes grupos que no han demostrado diferencias significativas entre ellas (Boomsma et al. 2007).

La primera de las técnicas denominada Swim-up por la selección producida por los espermatozoides móviles capaces de nadar hacia arriba en una capa de medio colocada encima de la muestra de semen licuado.

En el denominado Swim-up estándar, el primer paso es lavar el eyaculado con un medio de cultivo en proporción 1:1 y centrifugarlo durante 10 minutos a 400g. Recogemos el pellet del fondo del tubo y añadimos haciendo resbalar cuidadosamente 0,3-0,5 ml de cultivo por encima del pellet. Dejamos el tubo inclinado 45 grados en el incubador a 37 grados durante 45 minutos.

El sobrenadante es entonces recogido de manera cuidadosa para su posterior utilización.

Existe también el llamado Swim-up directo donde primero se incuba el semen con el medio de cultivo por encima y después se hace un lavado con medio de cultivo.

En los dos casos se puede fraccionar la muestra en varios tubos llamado Swim-up fraccionado (Matorras, Hernández, et al. 2008)

La segunda de las técnicas es la de gradientes de densidad, que se basa en la capacidad de los mejores espermatozoides de vencer la dificultad de los gradientes.

Se preparan entre dos y tres capas de gradientes de densidad, discontinuos en volúmenes de entre 1 y 2 ml. En la capa superior se deposita con sumo cuidado de no romper la interfase entre columnas el semen previamente licuado.

Con centrifugas de cabezales oscilantes dejamos durante 20 minutos a 300g.

Posteriormente recuperamos el pellet del fondo con pipeta Pasteur y en otro tubo realizaremos al menos un lavado con Ham F-10, resuspendiendo el pellet y finalmente recuperamos entre 0.3 y 0,5 ml para la inseminación (Organizacion Mundial de la Salud 2001)

Hasta 1996 en que se produjo la retirada en el uso clínico en humanos los gradientes se preparaban con Percoll, una solución de partículas de sílica coloidal (15-30 nm) revestidas de polivinilpirrolidona (PVP).

Actualmente existen sustancias alternativas que han demostrado similares resultados al Percoll como el PureSperm, SupraSperm, Sil-Select, Sperm-Grad todas ellas partículas de sílica coloidal (17nm) unidas por enlaces covalentes a moléculas de silano (Centola et al. 1998)

Una tercera técnica es el lavado simple, antes usado únicamente para el diagnóstico, se trata de centrifugar con un medio de lavado, rescatar el pellet resultante y finalmente resuspender en medio de lavado para proceder a la inseminación (Dodson et al. 1998)

Ninguna de ellas ha demostrado diferencias significativas en tasas de embarazo (Boomsma et al. 2007) pero la técnica de gradientes generalmente consigue porcentajes mayores de espermatozoides móviles que Swim-up y lavado por lo que se acostumbra a usar ésta especialmente en muestras de semen oligoastenozoospermicas (Morshedi et al. 2003).

1.2.2. Técnicas de inseminación

Con semen completo la inseminación puede ser en vagina, paracervical, intracervical o incluso intrauterino, práctica totalmente descartada por los adversos efectos de las prostaglandinas presentes en el semen (Taylor & Kelly 1974) que provocan dolorosas contracciones uterinas y también está asociada a infecciones pélvicas y abortos (Boomsma et al. 2007).

Con semen preparado las posibilidades son desde el depósito de la suspensión de espermatozoides en el cérvix, hasta intraútero, peritoneo, trompas de Falopio o intrafolículo.

Las inseminaciones con una campana en cérvix fueron largamente usadas en nuestro entorno hasta la generalización de la inseminación intrauterina (Matorras et al. 1996),

especialmente para muestras de donante, pero las tasas con inseminación intrauterina son claramente superiores (Besselink, Farquhar, Kremer, Marjoribanks, & O'Brien, 2008).

Aunque un estudio de revisión indicaba resultados heterogéneos (Cantineau et al. 2004), revisiones posteriores no han detectado diferencias significativas entre la inseminación de las trompas de Falopio y peritoneo respecto a la inseminación intrauterina (Farquhar et al. 2013) y aunque la inseminación intrafolicular tiene resultados contradictorios (Nuojua-Huttunen et al. 1995), que requerirán estudios bien diseñados y con muestras suficientes existen algunos resultados esperanzadores modificando la técnica con mejores tasas de embarazo sobre la inseminación intrauterina (Lucchini et al. 2012; Tocci & Lucchini 2011).

Existen pues múltiples variantes de inseminación pero la evidencia a día de hoy indica la inseminación intrauterina con estimulación ovárica controlada como el “gold standard” en la inseminación, independientemente de la causa (The ESHRE Capri Workshop 2009).

1.2.3. Indicaciones

La primera referencia en la literatura sobre inseminación intrauterina fue en 1962 (Cohen 1962).

Aunque no se considera una técnica de reproducción asistida (Zegers-Hochschild et al. 2009), continua siendo usado de manera masiva con más de 150.000 inseminaciones

reportadas anualmente en Europa en múltiples indicaciones en subfertilidad.(Nyboe Andersen et al. 2009)

Los registros (Fernandez-Shaw et al. 2010; Nyboe Andersen et al. 2009) y las revisiones (Ferraretti et al. 2012) a menudo demuestran tasas mas bien pobres, alrededor del 10% de embarazo por ciclo e incluso inferiores y menos indicaciones de las esperadas (The ESHRE Capri Workshop 2009).

En la indicación de la IA para el tratamiento de la infertilidad de factor masculino no es sorprendente la insistencia de la literatura en la necesidad de grandes estudios, bien diseñados, controlados y randomizados, que sugieren algunos autores (Bensdorp et al. 2010).

Por un lado la IA en todas sus modalidades parecería justificada como un tratamiento de mejor coste-efectividad que la FIV (Lenton 2004).

Por el otro, en casos masculinos moderados e infertilidad de origen desconocido parece menos costoso y más costo-efectivo ofrecer como primer tratamiento una FIV en vez de IA (en cualquier modalidad) seguido de FIV (Pashayan et al. 2006).

Pero parece para otros grupos, que la mejor aproximación a la infertilidad de factor moderado masculino parecería beneficiarse de una IA por encima de la FIV (Akanji Tijani & Bhattacharya 2010).

Los parámetros seminales en la parte baja del rango de normalidad podrían explicar estas discrepancias. De hecho es posible que algunas parejas estén etiquetadas como

esterilidad de origen desconocido por algunos grupos y de esterilidad de origen masculino por otros (Bonde et al. 1998; Guzick et al. 2001).

Es evidente que, a pesar de las discusiones teóricas y la necesidad imperante de estudios controlados y randomizados con grandes series, que la tasa de embarazo depende de manera crucial de la cuidadosa selección de las indicaciones en los pacientes a incluir en la IAC (The ESHRE Capri Workshop 2009).

En este sentido podríamos pues incluir de manera somera las siguientes:

1.2.3.1. Esterilidad de origen masculino

a) Incapacidad para depositar el semen en la vagina

En este caso incluyen los casos severos de vaginismo, disfunción eréctil, eyaculación precoz, hipospadias, epispadias y eyaculación retrógrada.

La serodiscordancia en infecciones transmisibles sexualmente.

b) Oligoastenoteratozoospermia

Como ya se ha indicado anteriormente no existe consenso en los límites inferiores de los parámetros seminales. Los grupos en general hablan de al menos 5 millones de espermatozoides móviles (Merviel et al. 2010; Badawy et al. 2009) y algunos 10 millones de espermatozoides móviles (Van Voorhis et al. 2001) por muestra como cifras mínimas para plantear una inseminación artificial. Si no se cumplieran estos parámetros parecería más costo-efectiva la FIV-ICSI.

Existe consenso en la relación directa entre normalidad morfológica y posibilidad de embarazo.

En este sentido al menos un 4% de límite inferior en el percentil 5 por la OMS (Cooper et al. 2010) y de manera general muestras con formas normales superiores al 30% están relacionadas con mejores tasas de embarazo (Badawy et al. 2009; Wainer et al. 2004).

De todas maneras tasas inferiores en normalidad morfológica podrían compensarse con mayor número de espermatozoides móviles (Wainer et al. 2004).

c) Necesidad de semen de donante

Mujeres sin pareja masculina. En esta categoría se incluyen mujeres sin pareja o con pareja femenina.

Uno o ambos progenitores con una enfermedad hereditaria no susceptible de tratamiento con diagnóstico genético preimplantacional.

Azoospermia y biopsia testicular negativa.

Azoospermia en la que el varón se niega a la biopsia testicular.

Parejas con fallo en la FIV/ ICSI con un factor masculino muy patológico y mujer con buen pronóstico.

Embriones anormales en el Diagnostico Preimplantacional con factor masculino acusado y sin sospecha de causa femenina.

Negativa a someterse a técnicas de FIV/ICSI por razones morales o económicas.

1.2.3.2. Esterilidad de origen femenino

a) Disfunción ovárica

La anovulación, la insuficiencia del cuerpo lúteo, las alteraciones en la fase folicular, las amenorreas de tipo 2 de la OMS.

b) Factor uterino

Malformaciones uterinas, miomas, adherencias intrauterinas, endometritis e insuficiencia cervical.

Aunque el tratamiento debería ser medicamentoso o quirúrgico según el caso, la inseminación artificial post tratamiento puede contribuir a la tasa de embarazo (Remohí et al. 2012).

c) Factor cervical

Aunque fue una de las principales indicaciones para la Inseminación Artificial Conyugal, actualmente la literatura no indica ningún beneficio para esta indicación (Helmerhorst et al. 2005). De hecho no se recomienda actualmente el test postcoital por no ser de ninguna utilidad clínica, (Glatstein et al. 1995; Griffith & Grimes 1990) ni demostrar ninguna diferencia en las tasas de embarazo (Oei et al. 1998) .

d) Endometriosis grado I-II de la ASRM (American Society for Reproductive Medicine 1997)

Esta indicación implica cierta dificultad en diferenciar la conducta con grados mínimos de endometriosis, generalmente sólo la sospecha, con la esterilidad de origen desconocido, con lo que en general se aborda de la misma manera (Macer & Taylor

2012; Werbrouck et al. 2006) pues parece tener cierto beneficio respecto a la conducta expectante (Guzick et al. 1999; Tummon et al. 1997).

Ya que la terapia médica se ha demostrado no efectiva (Kennedy et al. 2005) y aunque la cirugía laparoscópica incluso para casos mínimos costo-efectiva (Moayeri et al. 2009) el rol de la laparoscopia exploratoria para la evaluación de la infertilidad genera grandes controversias por ser una técnica invasiva, cara y no exenta de complicaciones potencialmente graves aunque muy raras (Chapron et al. 2001).

1.2.3.3. Esterilidad de Origen Desconocido

No existe consenso en las posibles causas que expliquen porque algunas parejas no consiguen el embarazo sin causa aparente que lo justifique.

Una posible explicación sería la presencia de pequeños factores que por ellos solos no deberían interferir en la reproductibilidad pero combinados tendrían un efecto multiplicador.

Está demostrado que estas parejas tienen unas pequeñas diferencias en el desarrollo folicular, ovulación, fase lútea (Leach et al. 1997; Subramanian et al. 1997; Blacker et al. 1997) y parámetros seminales (Guzick et al. 1999) ligeramente inferiores a la media. Las parejas sin causa aparente de infertilidad tienen más fallos de fecundación y peor tasa de división celular en un ciclo de FIV (Hull 1994).

1.2.4. Tasas

Las tasas de embarazo en inseminación artificial han sido desde siempre una fuente de contradicciones y variabilidades enormes en resultados.

De hecho históricamente ya se planteaba en 1957 por Mastroianni y colaboradores dejar de hacer inseminaciones intrauterinas por obtener tasas del 3,4 % de embarazo por ciclo en parte por aplicar semen no capacitado ni lavado (Mastroianni et al. 1957).

En otros estudios las tasas con inseminación cervical caseras con copa llegaban al 53% (Diamond et al. 1983) no encontrando diferencias significativas con los grupos control con conducta expectante en estudios randomizados y controlados (Corson et al. 1986), abandonándose la práctica por la inseminación intrauterina.

El conocido estudio de Dodson y colaboradores de la inseminación intrauterina con superovulación con buenos resultados (17% en el caso de endometriosis, 29% en el caso de factor cervical y 19% en esterilidad de origen idiopático) tasas de embarazo cercanas a las tasas normales de fecundidad y superiores en ese momento a las tasas de FIV generalizó la práctica de la inseminación intrauterina con estimulación ovárica controlada. (Dodson et al. 1987)

Las tasas de embarazo siguiendo las series de control de los últimos 20 años no han variado (Ferraretti et al. 2013) a pesar de los cambios en el tratamiento del semen transferidos de las mejoras aplicadas en la Fecundación In Vitro (Boomsma et al. 2007) y la introducción de las gonadotropinas de origen urinario ultrapurificadas y las gonadotropinas de origen recombinante (van Wely et al. 2011) que en ningún caso han conseguido mejorar las tasas de embarazo.

Los resultados de tasa de embarazo y niño en casa no son espectaculares, en una sociedad acostumbrada a conseguir cualquier cosa apretando un botón, donde la fiabilidad total parece asegurada, hablar de tasas de éxito del 20% en el mejor de los casos, provoca grandes controversias (The ESHRE Capri Workshop 2009) planteando dudas sobre si continuar utilizándose de manera masiva (solo en Europa se registraron en 2009 más de 190.000 ciclos al año) (Ferraretti et al. 2013) o restringirla a un mínimo de casos concretos (The ESHRE Capri Workshop 2009).

Las tasas de niño en casa globales en Europa están en un 8,3% para Inseminación Artificial Homologa y 13,4% para la Inseminación Artificial con semen de donante.

Los casos de embarazos gemelares en las inseminaciones artificiales con semen conyugal fueron de 10,4% y de 0,7% en el caso de embarazos triples.

Entre las inseminaciones artificiales con semen de donante los embarazos gemelares fueron del 10,3% y de 0,5% los embarazos triples (Ferraretti et al. 2013).

Entre las series en nuestro ámbito el reporte de la Sociedad Española de Fertilidad en el año 2009 presenta resultados similares.

Con 31.173 casos reportados, 25.246 inseminaciones con semen conyugal con un 12,6% de embarazo y 5.927 inseminaciones con semen de donante con unas tasas del 20,7%.

Las tasas de embarazo múltiple en inseminación artificial conyugal fueron del 10% para gemelares y del 1,8% para triples.

Las tasas de embarazo múltiple para inseminación artificial con semen de donante fueron del 11,7% para gemelares y de 1,5% para triples (Registro SEF 2011).

1.2.4.1. Tasas en inseminación artificial intrauterina sin estimulación ovárica

Los estudios randomizados y bien diseñados no encuentran diferencias significativas en las tasas de embarazo respecto a la conducta expectante en parejas con infertilidad de origen desconocido (Bhattacharya et al. 2008).

Las tasas de embarazo en grandes estudios de revisión son capaces de encontrar diferencias estadísticamente significativas aunque estas son clínicamente muy pobres (The ESHRE Capri Workshop 2009).

De hecho el beneficio es más bien modesto, con tasas de gestación por ciclo alrededor de un 3% superior de diferencia respecto a la conducta expectante tanto en infertilidad de origen desconocido como en infertilidad de origen masculino leve-moderado.

En el caso de la infertilidad de origen masculino tampoco se han encontrado diferencias, aunque el tamaño muestral de los estudios revisados nos obligan a ser prudentes por no existir grandes estudios controlados, randomizados y bien diseñados (Bensdorp et al. 2010).

1.2.4.2-Tasas en inseminación artificial intrauterina con estimulación ovárica

- **Citrato de clomifeno**

Aunque es la clásica aproximación de la mayoría de parejas a la estimulación ovárica, parece tener peores resultados en tasas de embarazo respecto al uso de gonadotropinas en un ciclo con inseminación artificial intrauterina (Cantineau et al. 2007).

Las tasas de embarazo se encontrarían entre el 5-7% (Custers et al. 2008) y muy cercanas a la conducta expectante con poca o nula mejora en las tasas de embarazo en la infertilidad de origen desconocido (Bhattacharya et al. 2008).

- **Gonadotropinas**

En el caso de infertilidad de origen desconocido las tasas de nacimiento vivo son superiores en estimulación ovárica con gonadotropinas seguida de inseminación artificial intrauterina respecto a cualquier otro abordaje, incluida conducta expectante, inseminación artificial intrauterina sin estimulación ovárica o con estimulación ovárica con citrato de clomifeno (Veltman-Verhulst et al. 2012).

En el caso de infertilidad de origen masculino no se han podido establecer estadísticamente diferencias significativas de mejora respecto al resto de abordajes (Bensdorp et al. 2010).

A pesar de ello ya hemos comentado anteriormente la dificultad en establecer un límite entre infertilidad de origen masculino e infertilidad de origen desconocido que podría sesgar los resultados (Bonde et al. 1998; Guzick et al. 2001) y por tanto algunas parejas podrían beneficiarse de este abordaje.

La decisión de usar gonadotropinas de origen urinario o de origen recombinante debería basarse en criterios de comodidad, disponibilidad y costos. Parece ampliamente demostrado que las diferencias que pudieran llegar a encontrarse no tienen ninguna significación clínica incluso entre gonadotropinas purificadas, ultrapurificadas o de origen recombinante (van Wely et al. 2011).

En EEUU des de 1980 al 2004 se ha encontrado un incremento del 70% en partos gemelares (CDC 2006).

En un estudio sobre trillizos se encontró que la contribución de la estimulación ovárica, la inducción a la ovulación y el resto de técnicas en reproducción asistida eran un 43% para las técnicas en reproducción asistida, un 38% para las drogas de inducción a la ovulación y un 20% de manera espontánea (CDC 2000).

Aunque en nuestro medio se dan pasos tímidamente hacia la reducción de la ovulación múltiple en inseminación intrauterina, en los países noreuropeos la preocupación por la seguridad ha tendido progresivamente a dejar de utilizar las gonadotropinas en la estimulación ovárica con inseminación artificial (Goverde et al. 2005).

Incluso a redactar recomendaciones y guías clínicas en el sentido de no utilizar gonadotropinas para estos usos por considerar el embarazo múltiple inducido por un tratamiento en reproducción como inaceptable.

De hecho no se contempla el uso de la inseminación artificial conyugal ni en ciclo natural ni en ciclo de estimulación ovárica en los casos de infertilidad de origen desconocido, endometriosis moderada o factor masculino moderado (excepto casos de objeciones morales, sociales o económicas en contra de la Fecundación In Vitro),

recomendando hasta dos años de conducta expectante seguida de Fecundación In Vitro en el caso de no conseguir embarazo (NICE 2013b).

Parece demostrada la relación directa entre mayor número de crecimiento folicular con un incremento de la tasa de embarazo y ésta con un incremento desproporcionado de embarazos múltiples (Tur et al. 2001) que podría estar relacionada más con la calidad ovocitaria de las pacientes capaces de mayores crecimientos foliculares, que no con el número total de folículos reclutados. Por tanto las mujeres con mayor número de reclutamiento y crecimiento folicular tendrían mejor pronóstico por tener óvulos de mejor calidad.

Ésta aproximación se basa en la evidencia que los ciclos de FIV con estimulación moderada tienen tasas de embarazo similares a las pautas con altas dosis de gonadotropinas aún obteniendo menor número de ovocitos (Heijnen et al. 2007; Baart et al. 2007; Polinder et al. 2008).

En este sentido estrategias combinando citrato de clomifeno y bajas dosis de gonadotropinas podrían resultar con tasas aceptables de embarazo con tasas casi anecdóticas de embarazo múltiple alrededor del 2% (Dickey 2009) aunque con tasas de cancelación de hasta el 20%.

Mientras algunos grupos han encontrado posibilidades de ésta nueva estrategia más conservadora aunque utilizando gonadotropinas (Bruna-Catalán & Menabrito 2011; Dickey 2009), otros no han encontrado dichas ventajas ni predictores de pacientes con

alto riesgo de embarazo múltiple sin disminuir las tasas de embarazo (Goverde et al. 2005; Fong et al. 2011; Weghofer et al. 2012).

1.2.5-Pronóstico

Solo se debería intentar un tratamiento de reproducción si las expectativas de embarazo son mayores y clínicamente significativas respecto a la conducta expectante (Wasson et al. 1985; te Velde & Cohlen 1999).

Se han intentado múltiples modelos predictivos de pronóstico en infertilidad, identificándose actualmente al menos 29 modelos distintos de los cuales solamente tres han podido demostrar un rendimiento adecuado (Leushuis et al. 2009).

De hecho parece probado que no existe ni probablemente existirá un modelo que pueda ser 100% fiable del pronóstico de embarazo en una pareja (Coppus et al. 2009).

En el modelo de Hunault los dos factores con mayor valor predictivo de no embarazo en conducta expectante fueron la edad materna y la duración de la infertilidad y en menor medida la infertilidad secundaria y el porcentaje de motilidad seminal (Hunault et al. 2004).

Por otro lado en inseminación artificial son factores de mal pronóstico el incremento de la edad materna, duración de la infertilidad, presencia de factor masculino, patología en una de las dos trompas, endometriosis, anomalías uterinas y mayor número de ciclos anteriores (Steures et al. 2004)

Son factores de buen pronóstico la ovulación multifolicular, la estimulación ovárica controlada, el factor cervical y la mejora de la calidad espermática mediante las técnicas de preparación seminal (Hendin et al. 2000; Montanaro Gauci et al. 2001).

En el caso de buen pronóstico la Inseminación Artificial Intrauterina no ofrecía ninguna ventaja respecto a la conducta expectante (Steures et al. 2004).

1.2.6-Complicaciones

- **Relacionados con la técnica:**

Las complicaciones descritas respecto a la técnica de inseminación intrauterina son muy raras.

Se han descrito de manera puntual reacciones alérgicas a antibióticos que estaban presentes en mínimas cantidades en los medios de preparación de las muestras de semen. (Smith et al. 1992; Al-Ramahi et al. 1998).

Actualmente los medios de cultivo son preparados sin antibióticos.

Se han descrito también casos puntuales de reacciones anafilácticas a la albúmina sérica bovina utilizada anteriormente a la crisis sanitaria de 1996 de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (Sonenthal et al. 1991; Wüthrich et al. 1995).

Actualmente se usa albúmina sérica humana que no ha descrito ninguna reacción alérgica.

Aunque se describieron casos de transmisión de VIH en la década de los años 80 del Siglo XX (Leiva et al. 1985; Hummel & Talbert 1989), parece muy improbable con los métodos actuales de cribado, donación de semen congelado y ventana de cuarentena de al menos 6 meses.

Se han descrito ratios de hasta 1,83 /1000 casos de infección pélvica relacionada con la inseminación intrauterina.

De todas maneras en la mayoría de los casos reportados no parece que la infección posterior a una inseminación estuviera relacionada con ella, en la mayoría de los casos

descritos, no fue posible probar la presencia de infección ni que el uso de antibióticos profilácticos tanto en la preparación de la muestra como en la paciente tuviera ningún efecto (Sacks & Simon 1991).

Aunque algunos autores hablan de teóricas complicaciones como shock vaso-vagal (Oei et al. 1992; Royal College of Nursing 2004) es un evento altamente improbable (Registro SEF 2011).

Las complicaciones más habituales y leves acostumbra a ser dolor abdominal (Kovacs 1999) y sangrado ligero (Fancsoyits et al. 2005).

- **Relacionadas con la estimulación ovárica**

- Síndrome de Hiperestimulación Ovárica.

Se trata de una entidad casi exclusivamente iatrogénica (Francisco et al. 2011), potencialmente mortal, en un tratamiento no vital, desencadenada por la hormona gonadotropina coriónica.

Se presenta con un crecimiento exagerado y persistente de los ovarios y trasvase de agua y proteínas al tercer espacio, especialmente abdominal, por cambios poco conocidos en la permeabilidad vascular (Alper et al. 2009) aunque se han identificado algunos contribuyentes relacionados, el mayor de ellos probablemente el VEGF (Vascular Endotelial Grow Factor) (Fiedler & Ezcurra 2012).

La única medida preventiva eficaz es la cancelación del ciclo antes de la administración de hCG en casos de riesgo.

Se ha demostrado que los niveles de hormona antimülleriana son excelentes marcadores de riesgo (La Marca et al. 2010; Broer et al. 2011).

En FIV se estima que hasta un 10% de los ciclos presentan alguna forma del síndrome. Las formas graves son menos del 1% del total (Fiedler & Ezcurra 2012; Alper et al. 2009).

No existen datos sobre la tasa real del síndrome en ciclos de estimulación ovárica controlada en Inseminación Intrauterina (Bensdorp et al. 2010) pues los pocos eventos no consiguen suficiente potencia para hacer análisis estadísticos adecuados y estos son en tratamientos de inducción a la ovulación (López et al. 2004; Johnson et al. 2010).

En el caso de citrato de clomifeno y letrozol aunque posible debería ser altamente infrecuente.

En el caso de gonadotropinas aunque existe un mayor riesgo, el control ecográfico regular debería ser suficiente información (Shoham et al. 1991) para la simple cancelación del ciclo con más de dos folículos maduros para la prevención en la inmensa mayoría de los casos.

No se puede descartar esta complicación si a pesar de las recomendaciones la mujer se quedara embarazada (Lenton 2004).

El tratamiento es sintomático incluyendo las complicaciones graves de insuficiencia respiratoria, fracaso renal y fenómenos tromboembólicos (Alper et al. 2009).

- Embarazo múltiple

Las gestaciones múltiples son embarazos de alto riesgo asociados con mayores complicaciones obstétricas, perinatales, neonatales y mortalidad infantil (Pettersson et al. 1993)

Las tasas de embarazo múltiple por inseminación intrauterina en Europa están alrededor del 10% en el caso de embarazos dobles y menos de un 1% de embarazos triples (Ferraretti et al. 2013).

- **Relacionadas con la patología gestacional**

- Aborto:

Existe una tasa aumentada de abortos tras inseminación artificial intrauterina que varían entre el 10 y el 20% según las series, relacionado tanto con los trastornos de la ovulación (Alfredsson 1988; Rajashekar et al. 2008) como con el factor masculino severo (Amuzu & Shapiro 1993).

- Embarazo ectópico

Existe un incremento del embarazo ectópico, alrededor del 5% (Lenton 2004), especialmente tubárico respecto a la población general que en parte se explicaría por la mayor tasa de daño tubárico entre las mujeres infértiles (Ibrahim et al. 2009) aunque también las pacientes con síndrome de ovario poliquístico tienen mayores tasas de embarazos extrauterinos (Rajashekar et al. 2008).

1.3. Estimulación ovárica controlada

La estimulación ovárica controlada es el proceso clínico de administración y control de diferentes tipo de drogas en mujeres normoovuladoras para conseguir un desarrollo folicular múltiple y asegurar la ovulación en un periodo de tiempo conocido con el fin de conseguir un embarazo único.

Debe diferenciarse de la inducción a la ovulación en pacientes con desordenes ovulatorios que afectan entre el 18 y el 25% de las parejas con problemas de fertilidad. (Hull et al. 1985).

En la inducción a la ovulación buscamos el desarrollo monofolicular, ovulación, embarazo y nacimiento de un nuevo ser en una mujer con generalmente oligomenorrea o amenorrea.

Parece demostrada la necesidad de acompañar la inseminación artificial con la estimulación ovárica para conseguir diferencias clínicamente significativas respecto a la conducta expectante por lo que se han descrito diferentes pautas para conseguir maximizar los embarazos sin aumentar los embarazos múltiples, aunque de momento no existe consenso en los resultados ni en cuál es la pauta adecuada en cada caso (The ESHRE Capri Workshop 2009).

1.3.1. Pautas

Citrato de Clomifeno

Fue el primer medicamento utilizado para la estimulación ovárica. Está comercializado desde 1960 (Nasseri & Ledger 2001).

Es un derivado trifeniletileno con propiedades estrogénicas pero que tiene un efecto de bloqueo selectivo de los receptores estrogénicos hipotalámicos.

Impide el efecto de feed-back negativo en el hipotálamo por el incremento de estrógenos endógenos con lo que se consiguen mayores pulsos de GnRH que a la vez incrementarían la FSH y la LH.

Tiene un efecto moderado en la ovulación aunque con riesgo de multiovulación, pero las tasas de éxito son menores a las gonadotropinas especialmente entre las mujeres mayores o con reserva ovárica disminuida (Cantineau et al. 2007).

Puede tener un efecto deletéreo sobre el endometrio debido al efecto antiestrogénico prolongado (Biljan et al. 1999).

Se ha descrito un incremento del riesgo de cáncer de ovario con un uso superior a los 12 meses (Bristow & Karlan 1996; Mahdavi et al. 2006).

La pauta habitual es 50 mg/ día vía oral del día 5 al día 10 del ciclo, incrementándose en ciclos posteriores hasta 200 mg/día en el caso de resistencia al tratamiento no encontrando mejoras en las tasas de ovulación con dosis superiores (The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. 2013).

Puede ser usado en combinación con gonadotropinas exógenas para los ciclos de FIV para disminuir costos de medicación.

Inhibidores selectivos de la aromatasa

El más usado de todos, aunque off-label, es el letrozol.

Es una molécula usada desde hace más de 20 años para el control del cáncer de mama avanzado hormono-dependiente en mujeres posmenopáusicas.

Su efecto se basa en el bloqueo del complejo enzimático citocromo P450 que cataliza la aromatización de andrógenos a estrógenos.

Consigue por tanto mantener el feedback positivo en el hipotálamo al no verse frenado por el incremento estrogénico. Existe un incremento de pulsatilidad de GnRH por parte del hipotálamo y a su vez mayor estímulo de FSH y LH en la adenohipofisis.

Su mayor ventaja reside en que finalmente el folículo dominante es capaz de incrementar los niveles de estrógenos consiguiendo finalmente un feed-back negativo y por tanto generalmente se consiguen estimulaciones monofoliculares sin efectos adversos en la preparación endometrial (Casper 2007).

Ha sido usado como adyuvante para la estimulación ovárica para FIV en pacientes en los que no sea adecuado niveles altos de estradiol como las pacientes con tumores hormonodependientes y también para disminuir costos en medicación al necesitar menos dosis de gonadotropinas (Mukherjee et al. 2012).

Aún así las diferencias entre el uso de citrato de clomifeno y letrozol no son significativas en tasas de embarazo (Cantineau et al. 2007).

Se trata de un medicamento teratogénico, pero el posible riesgo aumentado de malformaciones congénitas no ha sido encontrado (Tulandi et al. 2006), lo cual es explicable por la vida media del fármaco de 45 horas.

La pauta habitual son 2,5 - 5 mg una vez al día, vía oral, del 3° al 7° día del ciclo.

De todas maneras no existe suficiente evidencia científica para recomendar a día de hoy el uso generalizado de inhibidores de la aromatasas para los tratamientos de fertilidad (Requena et al. 2008).

Gonadotropinas

De uso controvertido para la estimulación ovárica controlada en inseminación intrauterina en algunos países (NICE 2013b; Goverde et al. 2005), continúan siendo utilizados ampliamente como fármacos de primera y segunda línea en nuestro medio (Fernandez-Shaw et al. 2010).

La literatura actual otorga a estas drogas un efecto superior al resto de técnicas, tanto a la conducta expectante en esterilidad de origen desconocido de larga duración (Guzick et al. 1999) como a la inseminación intrauterina con estimulación con antiestrógenos (Cantineau et al. 2007).

La inseminación intrauterina respecto a la inseminación intrauterina con estimulación con gonadotropinas demuestra mejores aunque modestos resultados (Veltman-Verhulst et al. 2012).

Doblar dosis no parece mejorar las tasas de embarazo pero incrementa las tasas de embarazo múltiple (Cantineau et al. 2007).

Para evitar las altas cifras de embarazo múltiple (Guzick et al. 1999; Goverde et al. 2000) desde hace unos años una aproximación con dosis bajas de gonadotropinas, ha arrojado resultados contradictorios (Lenton 2004; Goverde et al. 2005; van Rumste et al. 2008).

La pauta habitual en la estimulación ovárica en nuestro medio es step up o step down. No se han probado diferencias significativas en los resultados entre ambos protocolos (Balasch 2001) aunque parece que el step up es más seguro y algo más lento (Christin-Maitre & Hugues 2003; Sengoku et al. 1999).

En la pauta step up iniciando 75 ui de FSH o HMG cada 24 horas. El día de inicio entre el 2º y 5º día previa comprobación de reposo ovárico. Iniciar más tarde la estimulación implica generalmente reclutar menos folículos antrales con lo que disminuye el riesgo de hiperestimulación y embarazo múltiple (Cedrin-Durnerin et al. 2006).

De manera secuencial se deben hacer controles ecográficos foliculares y a partir del día 7 o 9 del ciclo ajustamos dosis al alza 150 ui de FSH o HMG en caso de no respuesta hasta conseguir un folículo dominante mayor de 18 mm a lo sumo dos (Thessaloniki ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. 2008).

Posteriormente se administra 250 microgramos de hCG para facilitar la maduración ovárica y posterior ovulación (Nulsen et al. 1993).

El uso de agonistas de la GnRH no ha encontrado beneficios significativos en inseminación intrauterina y de hecho incrementa los embarazos múltiples (Olagundoye & Adeghe 2000; Cantineau et al. 2007).

El uso de antagonistas de la GnRH junto con gonadotropinas para prevenir la luteinización previa podría tener alguna ventaja respecto a gonadotropinas solas aunque tiene una indicación cuando menos controvertida por demostrar en todo caso un beneficio marginal (The ESHRE Capri Workshop 2009).

1.4. Práctica avanzada en enfermería

A pesar que parece ser que hacía años que se daban casos en EEUU, la primera reseña bibliográfica de una clínica liderada por enfermería fue en 1967. Concretamente una clínica de atención primaria en un medio rural en Kansas debido al nulo interés por los médicos en cubrir las plazas allí ofrecidas (Lewis & Resnik 1967).

En la actualidad al menos en 60 países existen prácticas de enfermería avanzada con muy diferentes niveles (Sangster-Gormley et al. 2013).

Existe cierta relación entre desarrollo económico y práctica avanzada aunque algunos países en desarrollo como China están en un nivel muy alto (Shiu et al. 2012; Shum et al. 2010; Yang et al. 2011) mientras que otros avanzados como Alemania esta práctica es más bien anecdótica (Mendel & Feuchtinger 2009).

Existen diferencias significativas en las razones de la aparición de enfermeras de práctica avanzada en el mundo (Delamaire & Lafortune 2010).

Las causas son agrupables en 3 grandes grupos: Un intento de disminución de costos, una búsqueda de un mejor acceso a los recursos de salud y ofrecer mejor calidad de servicios (Sullivan-Marx et al. 2010).

La necesidad de recursos humanos en Estados Unidos forzó esta primera experiencia pero era evidente que quedaban por cubrir algunos aspectos básicos de la atención sanitaria, pues al año siguiente ya se publicaban las primeras experiencias en enfermería avanzada pediátrica (Silver et al. 1968).

En los siguientes años la aparición de nuevos roles sería exponencial (Schoen et al. 1973; Foye et al. 1977).

En EEUU fueron sobretodo en atención primaria en zonas rurales y en atención especializada en zonas urbanas deprimidas donde surgieron este tipo de profesionales.

Actualmente existen en EEUU más de 180.000 enfermeras de practica avanzada (Nurse Practitioners) (Pearson Report 2011).

En el Reino Unido la aparición de enfermeras de práctica avanzada en la década de 1970, tuvo una aparición más natural y progresiva, sin prácticamente criterios economicistas sino con la intencionalidad de mejorar la accesibilidad a los servicios de salud, mejorar la calidad de los servicios y la percepción por parte del público (Delamaire & Lafortune 2010).

La tremenda especialización y formación postgrado de la enfermería en aquel país ayudada sin duda por el gran reconocimiento social de la profesión en el Reino Unido, en gran parte debido aún, sorprendentemente después de más de un siglo, al trabajo de Florence Nightingale (Seymer 1960) fueron un gran impulso para el desarrollo de la practica avanzada en enfermería.

Los diferentes avances en la mayoría de problemas sanitarios y la manera de abordarlos surgieron de una manera fluida junto con los agentes sociales y políticos que apoyaron, en primer término probablemente por una opinión pública a favor, pero que tras resultados concluyentes en las series estudiadas con mejoras de la atención sanitaria especialmente en calidad percibida y seguridad, pasaron a ser motor de cambio por las mejoras que aporta un sistema de salud con una visión holística de la persona como la que aporta la ciencia enfermera (Department of Health 1999).

Las organizaciones médicas y el resto de profesionales sanitarios tuvieron no sólo apoyo y reconocimiento hasta esta nueva manera de abordar los problemas de salud si no que

en la mayoría de casos fueron quien se implicaron de manera directa para que este cambio ocurriera (Cox 1999; Corrigan 2002b).

1.4.1. Definición del Consejo Internacional de Enfermería

"Una enfermera de práctica avanzada es una enfermera graduada que ha adquirido una base de conocimientos expertos, las habilidades para la toma de decisiones complejas y competencias clínicas para la práctica ampliada, las características de las cuales están adaptadas por el contexto y / o país en que está acreditada para ejercer. Se recomienda un título de Master para el nivel de entrada. " (ICN 2008).
(Traducción del autor).

1.4.2. Definición del Nurse and Midwifery Council

Las enfermeras de práctica avanzada son enfermeras altamente calificadas que pueden:

- Hacer un historial completo del paciente.
- Llevar a cabo exámenes físicos.
- Utilizar su conocimiento experto y el juicio clínico para identificar el posible diagnóstico.
- Derivar a los pacientes para otras pruebas si son necesarias.
- Hacer un diagnóstico definitivo.
- Decidir y llevar a cabo el tratamiento, incluida la prescripción de medicamentos, o remitir a los pacientes a un especialista adecuado.

- Utilizar su extensa experiencia práctica para planificar y ofrecer atención especializada y competente para conocer la salud de los pacientes y las necesidades de atención en el ámbito social involucrando al resto de miembros del equipo de salud, según sea necesario.
- Asegurar la prestación de la continuidad de la atención, incluyendo las visitas de seguimiento.
- Valorar y evaluar, con los pacientes, la eficacia del tratamiento y la atención recibida y hacer los cambios necesarios.
- Trabajar de forma independiente, aunque a menudo como parte de un equipo de cuidado de la salud.
- Proporcionar liderazgo y asegurarse de que el tratamiento y el cuidado de cada paciente se basa en las mejores prácticas.

Sólo las enfermeras que han alcanzado las competencias establecidas por el NMC para una enfermera avanzada están autorizadas a utilizar el título de enfermera de práctica avanzada. El título será protegido a través de una cualificación inscrita en el registro del Consejo " (NMC 2005). (Traducción del autor).

1.4.3. Resultados de práctica avanzada

La evidencia actual indica unas excelentes tasas de provisión de servicios de salud por parte de las enfermeras de práctica avanzada así como de las clínicas lideradas por enfermería (Horrocks et al. 2002; Laurant et al. 2005) y un desarrollo y expansión global en este tipo de enfermería (Sheer & Wong 2008).

Existen múltiples experiencias que escapan del tema de esta tesis pero tenemos multitud de ejemplos con resultados iguales o mejores en liderazgo de la mayoría de las unidades de neonatología (Hall & Wilkinson 2005; Woods 2006) llevando a cabo de manera autónoma cualquier resucitación post-natal con los mismos resultados que los neonatólogos (Chan & Hey 2006).

También en infartos coronarios (Schadewaldt & Schultz 2011; Broers et al. 2006), trombolisis en accidentes isquémicos cerebrales (Sung et al. 2011) o pruebas y técnicas invasivas como cistoscopias (Sapre et al. 2012), sigmoidoscopia (Goodfellow 2006; Shum et al. 2010), gastroscopias (Smale et al. 2003) o cardioversiones electivas (Smallwood 2005) por citar unos pocos ejemplos.

1.4.4. Práctica avanzada en el estado español

En nuestro medio, a pesar de la excelente formación académica universitaria de pregrado, prácticamente no están desarrolladas las especialidades ni la formación de postgrado de carácter profesional. (Galao 2009).

Aún así existen tímidas aproximaciones especialmente en atención primaria (Fabrellas et al. 2011; Iglesias et al. 2013; Brugués Brugués et al. 2008), cuidado de la tercera edad (Morilla-Herrera et al. 2012), urgencias (Aranguren et al. 2005; Rojas Ocaña & Rodríguez Rodríguez 2000) o cuidados oncológicos (Beortegui Urdános et al. 2012).

Al menos en nueve países hoy en día las enfermeras tienen legalizado algún tipo de prescripción farmacológica (Kroezen et al. 2011) y han demostrado mejoras en la atención sanitaria (Creedon et al. 2009; O' Connell et al. 2009).

En el Reino Unido aunque se implementó la prescripción en enfermería en 1994 de manera restringida, en el año 2006 se amplió a cualquier medicación incluidos usos off-label (Latter et al. 2007).

En España la Ley del Medicamento 28/2009 que la ampara está pendiente de desarrollarse mediante Decreto-Ley (BOE 2009).

1.4.5. Práctica avanzada en fertilidad

Empujado por los grandes avances en reproducción en el Reino Unido especialmente al conseguir el primer embarazo de FIV (Steptoe & Edwards 1978) la práctica avanzada de enfermería siempre ha destacado en fertilidad en aquel país, formando parte de auténticos equipos de salud (Corrigan 2002b).

De hecho buena parte de los tratamientos de reproducción actualmente son realizados por enfermeras especialistas en fertilidad (Rawal et al. 2008; RCN 2002) en clínicas lideradas por enfermería (Morris 2001).

Hace ya cerca de 20 años que se demostraron en múltiples series en el Reino Unido, que una vez superada la curva de aprendizaje, el personal de enfermería entrenado y seleccionado, podía igualar o superar las tasas de resultados en técnicas como el seguimiento de la estimulación ovárica, las punciones foliculares o la transferencia embrionaria (Barber et al. 1996; Sinclair et al. 1998).

No hemos encontrado en las múltiples búsquedas bibliográficas ninguna referencia de práctica avanzada en fertilidad en España aunque algunos grupos han adoptado partes de ésta en la práctica habitual.

En España la única referencia escrita que conocemos es el control ecográfico por enfermería que se realiza en el Hospital Sant Pau de Barcelona (Matorras, Hernandez, et al. 2008)

Hay otros grupos con experiencias en inseminación artificial pero no tenemos constancia de ninguna publicación formal.

La tendencia actual tanto legislativa por parte de la moderna Ley de Ordenación de las Profesiones Sanitarias que entre otras, deroga anticuadas órdenes ministeriales (de menor rango) preconstitucionales de clasificación profesional (Ministerio de Trabajo 1973) y hace una apuesta absolutamente decidida por el realce de los equipos profesionales (LOPS 2003) y la tendencia actual al centrado de la atención en el paciente (Pennings & Ombelet 2007) obligan a plantear cambios en los cuidados que prestamos a las personas con problemas de fertilidad.

2. JUSTIFICACIÓN

La Inseminación Intrauterina tras estimulación ovárica controlada, a pesar de las controversias que ha generado desde el principio de su utilización (Allen et al. 1985) y que cada vez más es cuestionada por algunos grupos (The ESHRE Capri Workshop 2009), continúa siendo ampliamente utilizada (Ferraretti et al. 2013) .

Los modestos beneficios que demuestra (Ferraretti et al. 2013), la masiva utilización en indicaciones no demostradas (Lenton 2004) y sobretodo la dificultad para controlar el incremento de los embarazos múltiples (Fong et al. 2011) han contribuido incluso a elaborar guías clínicas desaconsejando completamente esta práctica (NICE 2013b).

Aún con estas contrariedades parece que una aproximación a parejas con buen pronóstico (Steures et al. 2004), con una estimulación suave y controladas de manera intensiva (Lenton 2004) puede arrojar buenos resultados y con niveles de embarazo múltiple aceptables en nuestro entorno (Dickey 2009; Tur et al. 2001).

Son bien conocidas las dificultades emocionales que sufren las parejas con infertilidad (Chachamovich et al. 2010) y sabiendo que la satisfacción con el centro de reproducción no viene tanto por el resultado positivo de embarazo como por la comprensión y el afecto de los integrantes del equipo (Halman et al. 1993).

Una aproximación en equipo con una participación por parte de la enfermería integrada en él (Muirhead & Lawton 1998), con atención continuada centrada en el paciente puede ayudar a mejorar la calidad ofrecida a estos pacientes (Olshansky 1996).

En el Reino Unido las Clínicas Lideradas por enfermería llevan des de hace al menos 20 años realizando con resultados iguales o superiores a la práctica médica (Sinclair et al. 1998) con la ayuda de protocolos estandarizados, el total del tratamiento de

estimulación ovárica, tanto para inseminación intrauterina como para Fecundación in Vitro, punciones foliculares y las posteriores transferencias embrionarias o las inseminaciones intrauterinas (Barber 2002; Rawal et al. 2008).

En el estado español parece un momento oportuno para la ciencia enfermera este tipo de prácticas, con el desarrollo simultáneo de la titulación universitaria superior, acceso al doctorado, desarrollo de las especialidades (Galao 2009) y tímidos avances en la práctica avanzada de enfermería (Fabrellas et al. 2013; Subirana 2012).

Con estas premisas se justifica que el trabajo pretenda evaluar la capacidad técnica y legal de un titulado en enfermería para el control de la estimulación ovárica controlada en el estado español, con al menos los mismos resultados que el control médico habitual.

3. OBJETIVOS

OBJETIVO PRINCIPAL

Evaluar si el control por parte del staff de enfermería es igual o equivalente al control del staff médico en la estimulación ovárica controlada, con un mismo protocolo de estimulación. La hipótesis nula por lo tanto sería que se establecen las mismas tasas de ovulación por nivel sérico de progesterona.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Comparar las tasas de embarazo por b-HCG positiva.
- Comparar las tasas de embarazo con saco gestacional intraútero.
- Comparar las complicaciones de cancelación por cualquier causa.
- Comparar las tasas de complicación por hiperrespuesta con más de 6 folículos mayores de 12 mm o más de 3 folículos mayores de 18 mm, síndrome de hiperestimulación ovárica, tasa de embarazo múltiple y tasa de abortos.

4.-MATERIAL Y METODOS

4.1 Diseño del estudio

Ensayo clínico prospectivo, randomizado en grupos paralelos.

Se incluyeron todas las parejas que cumplían los criterios de inclusión y aceptaron participar en el estudio durante el periodo de Diciembre del 2010 y Mayo del 2013 en el Centre d' Infertilitat i Reproducció Humana de Lleida - CIRH Lleida.

El estudio fue aprobado por el comité de ética del Hospital Universitari Arnau de Vilanova de Lleida perteneciente a la red de sanidad pública del Institut Català de la Salut ICS. ANEXO 1.

El diagnóstico previo y la decisión del tratamiento de la pareja con una estimulación ovárica controlada e inseminación artificial conyugal era decidida en todos los casos por uno de los médicos especialistas del centro reproducción CIRH Lleida según las recomendaciones de la Sociedad Española de Fertilidad SEF y el criterio clínico del profesional especialista en reproducción.

4.2. Pacientes a estudio

Las pacientes recibieron la explicación pertinente de la participación voluntaria al estudio acompañada de una hoja de información del estudio ANEXO 2 y un formulario de consentimiento informado ANEXO 3.

4.2.1- Criterios de inclusión, exclusión y retirada del estudio

Criterios de inclusión de los sujetos

Los propios del centro CIRH Lleida siguiendo las recomendaciones de la Sociedad Española de Fertilidad para incluir pacientes para estimulación ovárica controlada y tratamiento con inseminación intrauterina y cumplir al menos uno de los siguientes criterios de inclusión:

- Inseminación Artificial Conyugal por esterilidad de origen desconocido.
- Inseminación Artificial Conyugal por factor masculino leve-moderado.
- Inseminación Artificial con semen de Donante para parejas con causa masculina muy grave.
- Inseminación Artificial con semen de Donante en mujeres sin pareja masculina, tanto por ser mujeres solas como mujeres lesbianas.

Criterios de exclusión de los sujetos

- Los propios del centro CIRH Lleida siguiendo las recomendaciones de la Sociedad Española de Fertilidad para no incluir pacientes para estimulación ovárica controlada y tratamiento con inseminación artificial.

- Mujeres con desordenes ovulatorios como amenorrea por Fallo Hipotalámico Hipofisario, Síndrome de Ovario Poliquístico, Hiperprolactinemia o Fallo Ovárico Prematuro.
- Mujeres con desordenes psiquiátricos graves o con dificultades para entender el idioma de manera oral y escrita.

Retirada de sujetos

Los sujetos podrían ser retirados del estudio por los investigadores en caso de reacciones adversas graves, a petición del propio sujeto, por aparición de enfermedades intercurrentes o por incumplimiento del tratamiento y las indicaciones del equipo tanto de manera voluntaria como involuntaria.

4.2.2. Randomización.

Una vez los pacientes habían sido incluidos en el estudio les era asignado un numero de caso de manera correlativa.

Este número de caso se introducía en una hoja preparada para la randomización ciega de las pacientes.

Se había generado previamente una aleatorización simple computerizada cegada mediante el programa informático Excel.

Para acceder a él se debía marcar un código, el programa nos mostraba el grupo asignado e impedía al mismo tiempo que fuera modificado.

La randomización llevaba de manera aleatoria a cualquiera de los dos grupos de investigación:

- a) Grupo I (Control). Las pacientes que fueron asignadas a este grupo fueron controladas por un/a medico/a.
- b) Grupo II (Test). Las pacientes que fueron asignadas a este grupo fueron controladas por un/a enfermero/a.

4.2.3. Cálculo del tamaño de la muestra

Aceptando un riesgo alfa de 0.05 y un riesgo beta de 0.20 en un contraste bilateral, precisamos 108 sujetos en el primer grupo y 108 en el segundo para detectar una diferencia igual o superior al 15% en la tasa de ovulación.

Se asumieron una proporción del 0.9 en uno de los grupos.

Estimamos una tasa de pérdidas de seguimiento del 10% por ser un ensayo clínico de poca duración y basado en la práctica clínica diaria.

La aproximación utilizada fue del ARCOSENO.

4.3. Medicación

El tratamiento farmacológico que se decidió para el estudio, siguiendo los criterios de medicamento de eficacia y seguridad contrastada, facilidad para el profesional en el adiestramiento del uso por parte de las pacientes de manera ambulatoria, facilidad de control por parte de los profesionales que realizaran el seguimiento, facilidad en la autoadministración de manera ambulatoria, con capacidad para hacer cambios en la dosificación de la pauta de manera sencilla y que no produjera interferencias en la práctica clínica habitual del Centre d' Infertilitat i Reproducció Humana CIRH-Lleida. Tenía que ser además un medicamento sin problemas de distribución ni comercialización y con el que el equipo del centro estuviera habituado a su uso.

La pauta farmacológica del tratamiento fue la siguiente:

Un tratamiento de estimulación suave con hormona humana folículo estimulante de origen recombinante, administrado en pluma subcutánea, en un protocolo step up. Finalización con maduración y ovulación con 250 microgramos de hormona gonadotropina coriónica de origen recombinante, administrada en pluma subcutánea. Finalmente apoyo fase lútea con un óvulo de 200 mg de progesterona micronizada.

Los dos grupos del estudio eran tratados exactamente con los mismos fármacos, dosis, días de inicio, dosis iniciales y protocolos de seguimiento e inseminación artificial idénticos.

Las pacientes de los dos grupos fueron tratadas con las pautas y protocolos habituales del centro en cualquiera de los dos grupos de randomización.

4.3.1. Medicación en la estimulación ovárica

La medicación utilizada fue r-hFSH en pluma vía subcutánea.

Pluma precargada Gonal-f

Se trata de un medicamento en solución inyectable en pluma precargada “filled-by-mass” de folitropina alfa.

Los demás componentes son: poloxámero 188, sacarosa, metionina, fosfato monosódico monohidrato, fosfato disódico dihidrato, m-Cresol, ácido fosfórico concentrado, hidróxido sódico, agua para preparaciones inyectables.

Las presentaciones en pluma son de 300 UI, 450 UI y 900 UI de r-hFSH producido y comercializado por Merck Serono (Merck, S.L., Madrid, España).

La folitropina alfa es hormona foliculoestimulante humana recombinante (r-hFSH) producida en células de ovario de hámster chino (CHO) mediante tecnología de ADN recombinante. Asegura pureza superior al 99% (Out et al. 1995) y baja variabilidad interlotes (Rodgers et al. 1995)

Tiene un efecto idéntico a la hFSH de origen urinario y debe utilizarse de la misma manera (van Wely et al. 2011).

El efecto primario buscado es el mismo de la hormona folículo estimulante endógena, es decir un reclutamiento y crecimiento folicular (Gomez et al. 2013).

Los efectos secundarios más habituales son cefalea, quistes ováricos y reacciones en el lugar de la inyección (por ejemplo, dolor, eritema, hematoma, hinchazón y/o irritación en el lugar de la inyección).

Algunas mujeres pueden presentar cambios en el estado de ánimo o irritabilidad.

Se ha descrito con frecuencia síndrome de hiperestimulación ovárica leve o moderado y debe considerarse como un riesgo intrínseco del proceso de estimulación. El síndrome de hiperestimulación ovárica grave es poco frecuente.

La dosis de inicio siempre era 75 UI de r-hFSH auto inyectadas con pluma de manera subcutánea, en secuencia step up.

El inicio del tratamiento farmacológico era a los 5 días de empezar el sangrado menstrual.

Se instruía a la paciente para que pudiera decidir por ella misma el día de inicio de la menstruación en el caso de spotting y fenómenos de sangrado premenstruales así como se le explicaba el tratamiento en detalle.

Se instruía a los dos miembros de la pareja, si era posible, en el timing aproximado del tratamiento, la necesidad de agendar las visitas de control, el efecto primario así como los posibles efectos secundarios de los diferentes medicamentos pautados, tanto los considerados leves como los posibles graves,

También se instruía en las necesidades de manipulación, conservación y desecho de los medicamentos y objetos punzantes.

La autoadministración de los fármacos es de vital importancia para el funcionamiento de cualquier tratamiento de reproducción y de hecho en los últimos años la industria farmacéutica ha hecho un gran esfuerzo en mejorar la facilidad del tratamiento (Schertz et al. 2011; Abbotts et al. 2011).

La posibilidad de errores es proporcional al número de pasos necesario para la administración de la medicación y actualmente con las plumas multidosis, ya rellenas,

listas para usar, los errores son mínimos y las plumas son capaces administrar de manera fiable cualquier dosificación. (Christen et al. 2011).

De hecho aunque la adherencia a este tipo de tratamientos es alta por ser de muy corta duración y con efectos muy rápidos, de gran repercusión y que además requieren un control estricto y continuo que estimula al cumplimiento estricto de las indicaciones farmacológicas, parece demostrado que hay incrementos en los niveles de ansiedad por surgir dudas sobre si se han administrado las dosis correctas o el hecho de haber podido hacer algún error de manera inconsciente (Weiss 2007).

La advertencia a los pacientes de la necesidad por un cuestión vital de seguridad del tratamiento de acudir a la cita en los días marcados para el control ecográfico por sonda vaginal era muy recalcado tanto por la obligación de conocer si la estimulación era adecuada como para controlar a tiempo un inicio de síndrome de hiperestimulación ovárica o cualquier otra complicación durante el tratamiento.

Así mismo se explicaba la necesidad del control ecográfico para conocer el momento óptimo del endometrio y el tamaño folicular como signo principal de decisión del momento de provocar la ovulación.

Entre el día 3 y 5 del ciclo se hacía el primer control ecográfico para medir el endometrio y se hacía un recuento de folículos antrales así como asegurar el reposo ovárico con folículos menores de 9mm.

Si el primer control ecográfico era normal, sin imágenes de folículos residuales, se pautaba 75 ui de r-hFSH que empezaban a autoadministrarse a partir del día 5 del ciclo.

En el caso de que la inseminación fuera con semen de donante se hacían las comprobaciones necesarias para asegurar que las serologías estaban al día, comprobado

el fenotipo y grupo sanguíneo de la pareja y su adecuación con las características del donante preparado para ella, asegurando al mismo tiempo su disposición en nuestro banco de semen siguiendo todas las normas legales y éticas establecidas.

En el caso de inseminación con semen de la pareja, se le explicaba la necesidad de ir controlando el ciclo de la mujer respecto a la eyaculación, para conseguir sincronizar el último eyaculado entre 2 y 5 días antes de la primera inseminación.

También se le daban las instrucciones para una correcta recogida, manipulación y transporte de la muestra que volverían a ser recordadas en el momento de pautar la inseminación.

A partir de aquella primera cita ecográfica, se hacían, siguiendo el protocolo estándar del centro una ecografía los lunes, miércoles y viernes, incluyendo días festivos.

Entre el día 7 y 9 del ciclo, según la respuesta ovárica, se empezaba a ajustar la dosis a la alza, es decir en 150 UI de r-hFSH via subcutánea en el caso de no respuesta y se continuaban de manera regular controles ecográficos.

Si el crecimiento folicular era correcto y siguiendo la norma de seguridad de no más de 6 folículos mayores de 12 mm se seguía la misma pauta controlando síntomas de hiperestimulación y otras complicaciones, resolviendo dudas, repasando de nuevo la administración ambulatoria de la medicación y pautando tratamiento de autoadministración hasta nueva ecografía.

También se debía repasar la actividad sexual en el caso de inseminación conyugal de manera que se pudiera planificar una abstinencia sexual marital entre 2 y 5 días antes de la primera muestra de inseminación

4.3.2. Medicación en la maduración ovocitaria

Cuando se obtenía un folículo dominante mayor de 18 mm de diámetro medio o 2 folículos de 16-18 mm de diámetro medio, la imagen endometrial era trilaminar y al menos de 6mm en el plano sagital, se decidía provocar la maduración final y ovulación.

Siempre que no hubiera más de 3 folículos mayores de 18mm o más de 6 folículos mayores de 12mm (van Rumste et al. 2008), en el caso que se sobrepasara este límite, se cancelaba el tratamiento por hiperrespuesta y se daban pautas precisas a la pareja de mantener relaciones con protección.

En el caso que se cumplieran los criterios para la administración de la r-hHCG, tras hablar con la pareja de la disponibilidad horaria tanto de la mujer como del hombre en el caso de inseminación intrauterina conyugal para la obtención y depósito de la muestra en el laboratorio de andrología, se programaba la hora de administración de la hormona gonadotropina coriónica humana r-HCG en una dosis de 250 microgramos en pluma vía subcutánea para la maduración final y posterior ovulación.

La medicación utilizada era coriogonadotrofina alfa en pluma vía subcutánea.

Pluma precargada Ovitrelle

Se trata de un medicamento en solución inyectable en pluma precargada “filled-by-mass” de coriogonadotropina alfa 250 microgramos por 0.5 ml equivalentes a 6500 UI aproximadamente.

Los demás componentes son: Manitol, Metionina, Poloxámero 188, Ácido fosfórico diluido, Hidróxido sódico, agua para inyección.

El producto es producido y comercializado por Merck Serono (Merck, S.L., Madrid, España).

La coriogonadotropina alfa es hormona gonadotropina coriónica humana recombinante (r-hHCG) producida en células de ovario de hámster chino (CHO) mediante tecnología de ADN recombinante. Asegura pureza superior al 99% (Out et al. 1995) y baja variabilidad interlotes demostrada en estudios con gonadotropinas menopáusicas urinarias (Rodgers et al. 1995).

Tiene un efecto idéntico a la hHCG de origen urinario y debe utilizarse de la misma manera (Driscoll et al. 2000).

El efecto primario buscado en la práctica clínica es una simulación de la descarga o pico endógeno de hormona luteinizante que se produce a mitad de ciclo, basada en la similitud molecular de la hormona gonadotropina coriónica con la hormona luteinizante donde los primeros 114 aminoácidos de cada componente comparten un 80% de homogeneidad (Pierce & Parsons 1981).

Esta descarga a medio ciclo además de la ruptura folicular (Espey 1974), desencadena varios elementos peri-ovulatorios entre ellos la disrupción del cúmulo y la inducción de la maduración meiótica del ovocito (Lawrence et al. 1980), la luteinización de las células foliculares de la granulosa (Brailly et al. 1981) y la secreción de progesterona (Driscoll et al. 2000).

A pesar de la utilización casi masiva de la hHCG, tanto urinaria como recombinante, en pacientes que hacen cualquier tratamiento de estimulación ovárica controlada, no parece que existan diferencias significativas en los resultados comparado con la actitud conservadora para decidir el momento de las inseminaciones monitorizando la ovulación espontánea mediante la determinación en orina de la descarga de hormona luteinizante (Kosmas et al. 2007).

Los efectos secundarios más habituales son vómitos, náuseas, dolor abdominal, reacciones en el lugar de la inyección (por ejemplo, dolor, eritema, hematoma, hinchazón y/o irritación en el lugar de la inyección).

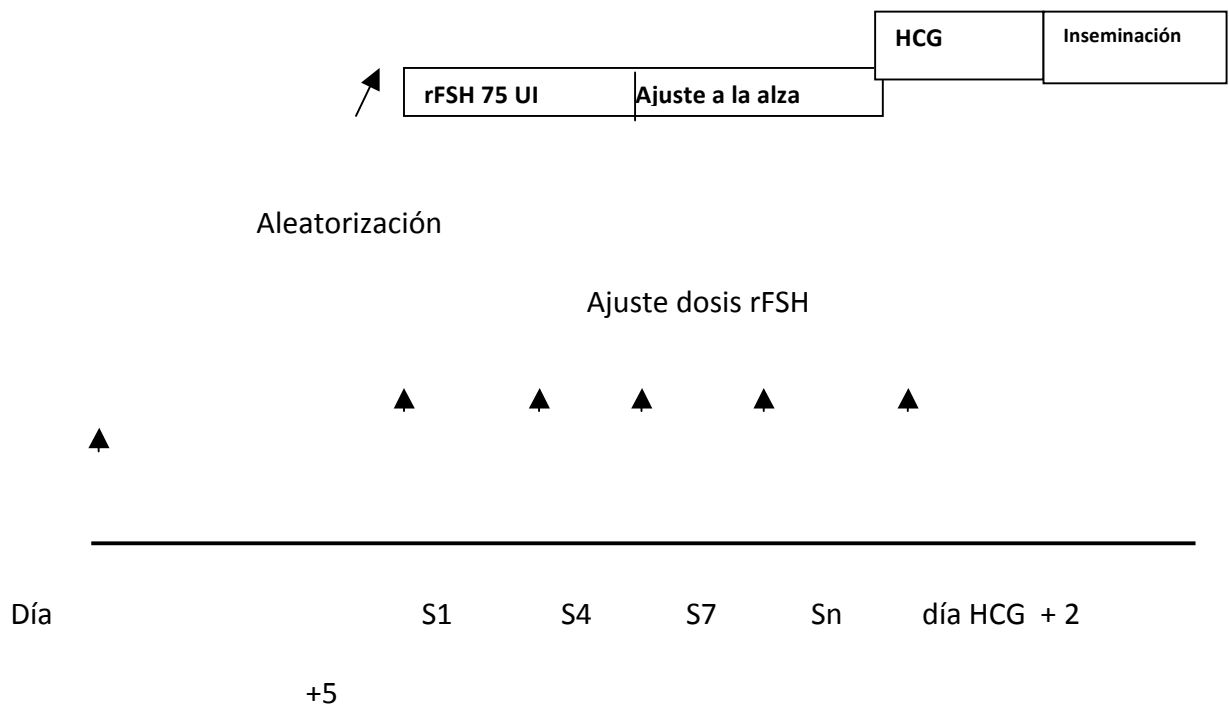
También todos los relacionados intrínsecamente con los tratamientos de reproducción tales como síndrome de hiperestimulación ovárica, graves en raros casos, embarazo ectópico, embarazo múltiple, torsión ovárica.

Está comprobada que debido a la necesidad de múltiples medicaciones así como las complicadas dosificaciones en tratamientos de reproducción asistida, la utilización de un mismo sistema estandarizado de preparación y administración de la medicación, mejora la percepción de la experiencia de las pacientes sometidas a tratamientos de estimulación ovárica controlada (Christen et al. 2011).

Como la administración de la r-hHCG era idéntica a la de r-hFSH supone una ventaja de comodidad tanto para los profesionales sanitarios involucrados que deben hacer la educación necesaria como para las pacientes que deben autoadministrarse la medicación de manera ambulatoria pues facilita así la administración y la enseñanza de manera considerable (Christen et al. 2011).

A las 24 y 48 horas tras la administración de la HCG se programaban dos inseminaciones intrauterinas siendo cuidadosos en recalcar las veces que fuera necesario hasta asegurar su comprensión, que el tratamiento subcutáneo había terminado tras la administración de rHCG.

Esquema del estudio:



4.3.3. Medicación en la fase lútea

Posteriormente a la segunda inseminación y una vez realizado el análisis de progesterona, se iniciaba la administración de óvulos vía vaginal de progesterona micronizada.

En este caso se recomendaba la administración vía vaginal para evitar los efectos secundarios sistémicos que pueden producirse por la ingesta de la medicación vía oral.

La medicación utilizada eran óvulos de progesterona vía vaginal:

Óvulos UTROGESTAN 200mg

El principio activo es progesterona (DOE). Cada cápsula contiene 200 mg de progesterona natural.

Los demás componentes son: aceite de cacahuete, lecitina de soja, gelatina, glicerina y dióxido de titanio (E171).

Está comercializado por SEID SA, Barcelona, España.

El efecto primario del medicamento que justifica su utilización es la hipótesis en la que el incremento de progesterona en sangre ayudaría a la preparación del endometrio para la fase secretora y en el mantenimiento del embarazo una vez producido (Macklon & Fauser 2000).

En este momento no hay evidencias que indiquen la necesidad de apoyo de fase lútea ni con hHCG (que estimula la producción de progesterona) ni con progesterona directamente en cualquier forma de administración (Ragni et al. 2001).

De todas formas es la práctica establecida incluso en la ausencia de evidencia robusta que apoye esta práctica (The ESHRE Capri Workshop 2009).

Los efectos secundarios vía vaginal pueden ser sequedad vaginal o flujo marrón o con desechos del óvulo. Se recomendaba un óvulo colocado profundamente en la vagina con un dedo antes de irse a dormir para minimizar las molestias de llevar el óvulo.

La recomendación a las pacientes era no dejar el tratamiento de progesterona micronizada 200 microgramos vía vaginal cada 24 horas al menos hasta tener signos de menstruación instaurada.

Si sufría pequeñas pérdidas o no menstruaba antes de la comprobación de la HCG consideramos que era preferible no discontinuar la medicación por el sangrado que podría producirse por la brusca deprivación hormonal.

En el caso de confirmación de embarazo se recomendaba continuar con la misma pauta hasta al menos las 8 semanas de embarazo ya controladas por su comadrona y/o obstetra.

4.4. Control ecográfico

La herramienta principal a día de hoy para el control de la estimulación ovárica es la ecografía vía vaginal (Martins et al. 2013).

De hecho es una herramienta básica en la valoración ginecológica y obstétrica en general (Goldstein 1990).

Debe su gran versatilidad por ser usada en la mayoría de los procedimientos en reproducción y es capaz de demostrar excelente sensibilidad y especificidad en todos los términos necesarios de control de la estimulación ovárica como son:

- El control del desarrollo múltiple (Kwan et al. 2008; Martins et al. 2013).
- La prevención del síndrome de hiperestimulación ovárica (Gómez et al. 2010) por encima de la determinación sérica de estradiol (Papanikolaou et al. 2006).
- La monitorización de la preparación endometrial (Check et al. 2013).

La determinación doppler no tiene un uso evidente en reproducción.

Ni en la predicción del rendimiento ovárico (Costello et al. 2006; Ng et al. 2005), ni en la receptividad endometrial (Hoozemans et al. 2008).

Aún así los sistemas de cálculo de volúmenes automáticos podrían ser una herramienta generalizada en el futuro por la facilidad, rapidez y precisión (Raine-Fenning et al. 2009).

El estudio fue realizado con dos ecógrafos SIEMENS Sonoline G40 con sonda de ultrasonidos endocavitaria SIEMENS EC9-4 Endocavity Transducer (Siemens HealthCare AG, Munich, Alemania).

Con un ancho de banda de 9-4 MHz, frecuencias en modo B de 5 MHz, 6.7 MHz y 8 MHz. Tiene una apertura de 8 x 26 mm, FOV máximo de 130 grados y una profundidad máxima de 14 cm con un ROC de 10mm. Se trata de una sonda ligera y fina, muy cómoda tanto para el operador como para la paciente.

El control de la estimulación ovárica era realizado de la siguiente manera:

Independientemente del día de inicio de la menstruación hacíamos ecografías los lunes, miércoles y viernes de manera rutinaria hasta la administración de la r-hHCG o cancelación del ciclo.

Tras explicar a la paciente el procedimiento de nuevo se le indicaba desvestirse de cintura para abajo, y ponerse una bata de un solo uso abierta por detrás.

Es recomendable tener la vejiga urinaria vacía, lo que proporciona una mejor calidad de imagen distorsionando menos la lectura de los diferentes corte anatómicos.

A continuación en un ambiente tranquilo, con el menor personal posible, sin interrupciones, con luz suave, se le indicaba de estirarse en la camilla en posición dorsal de litotomía y apoyar una pierna en cada pernera de la camilla.

Tras comprobar el correcto funcionamiento del ecógrafo y la sonda endocavitaria, se cubría la sonda con gel conductor y una funda para la sonda de látex (o vinilo en caso de alergia al látex) de un solo uso.

Ecografía de inicio del ciclo

Para la ecografía que se practicaba entre los días 3 y 5 del ciclo, examinábamos el útero del fundus al cérvix con dos cortes longitudinales y uno transverso.

Examinábamos la orientación, tamaño, forma y ecogenicidad del útero.

Mediamos el máximo grosor endometrial de los cortes longitudinales.

Examinábamos ambos ovarios contando el número de folículos presentes menores de 9 mm y si había alguna imagen cística dudosa que en ese caso se comentaba con el médico especialista para decidir inicio del tratamiento o cancelación (Royal College of Nursing 2006).

Ecografía de seguimiento del crecimiento folicular

Repetíamos los mismos procedimientos que en la ecografía de inicio del ciclo para la valoración del útero y del endometrio, así como la valoración ovárica.

Primero contábamos el total de folículos en el ovario tras los que pasábamos a medir el tamaño folicular.

Existen múltiples criterios para la medición folicular. En nuestro caso calculamos el diámetro en dos planos en cada folículo mayor de 9 mm y se hacía la media entre las mediciones. Con este sencillo método se consigue el diámetro folicular medio.

Seguidamente anotábamos todos los hallazgos de cada ovario, de mayor a menor medida de diámetro folicular medio (Royal College of Nursing 2006).

Finalizada la exploración retirábamos cuidadosamente la sonda e indicábamos a la paciente de cambiarse sin prisas para pasar luego a explicarle detalladamente los hallazgos y el plan de tratamiento.

4.5- Control analítico

El objetivo principal del estudio es comparar si se establecen las mismas tasas de ovulación por nivel sérico de progesterona entre el control de la estimulación por parte del staff de enfermería y el control de la estimulación por el staff médico.

Para ello a todas las pacientes sometidas a la estimulación ovárica controlada se les extraía una muestra de sangre venosa para la valoración posterior de los niveles de progesterona en sangre.

En la segunda inseminación se la dejaba, igual que en la primera, 10 minutos de reposo en camilla, en un ambiente silencioso y en penumbra.

Pasados los 10 minutos se le indicaba que ya podía levantarse lentamente y cambiarse.

Cuando la paciente ya estaba vestida y todo el procedimiento de inseminación realizado se le volvía a explicar la necesidad de esta prueba para el estudio y se le hacía una punción venosa con colapso venoso con tira de goma y palomita intravenosa pediátrica para minimizar los inconvenientes de la extracción.

La punción venosa se hacía con palomita de punción pediátrica BD Vacutainer Safety-Lok 23G (Becton and Dickinson Company, Franklin Lakes, New Jersey, USA).

Se extraía un solo tubo de sangre de 4.0 ml de BD Vacutainer LH 68 I.U. de Heparina Litio que se invertía con suavidad unas 10 veces sin agitar para conseguir la total impregnación de la Heparina Litio con la muestra de sangre.

El tubo se dejaba en reposo a temperatura ambiente unos 5 minutos, tras el que se centrifugaba a 1800 rpm durante 10 minutos para la separación del plasma.

La centrifugación de la muestra se realizaba en una máquina centrífuga de rotor basculante modelo Mixtasel-BL de JP-SELECTA (Abrera, España).

La máquina de análisis es un robot de análisis modelo miniVIDAS de bioMérieux.

Se trata de un inmunoanalizador compacto, multiparamétrico, automático.

Es un sistema automático de inmunodetección basado en la técnica

ELFA (Enzyme Linked Fluorescent Assay) (Ensayo de fluorescencia ligado a enzima).

La técnica ELFA es un tipo de técnica ELISA ligada a fluorescencia y a técnicas de inmunoconcentración.

La técnica ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) (Ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas) es una técnica de laboratorio de inmunoensayo en el que participan un antígeno que enlaza con un anticuerpo ligado a una enzima capaz de generar algún tipo de cambio detectable en el producto. Este cambio podrá ser evaluado de diferentes formas que proporcionarán tanto información de tipo cualitativo o cuantitativo dependiendo del tipo de metodología y prueba. (Lequin 2005).

La metodología ELFA es una técnica ELISA en "sándwich" de alta sensibilidad y especificidad para la detección de antígenos, con lectura final de fluorescencia, proporcional a la cantidad de antígeno presente en la muestra.

Los anticuerpos están fijados en el interior de la fase sólida de la reacción, que

consiste en un cono, el cual actúa también como pipeta.

Los reactivos, listos al empleo, se conservan entre 2-8 grados de temperatura hasta el momento de su utilización que se atemperan a temperatura ambiente durante 30 minutos.

Los cartuchos con pocillos de los reactivos están dispuestos en un cartucho identificado por un código de barras que es automáticamente reconocido por el equipo mediante un haz infrarrojo.

Se colocan las bandejas de cartuchos de la prueba y los conos de los diferentes reactivos para la medición de la progesterona en sangre en la cubeta correspondiente de la maquina miniVIDAS una vez ya atemperados.

Se introducían los datos de la paciente, cocientes de dilución, que en nuestro caso siempre eran cero por los bajos niveles esperables de progesterona, así como los códigos de muestra y prueba.

Se comprobaba que los controles estándar de calibración estuvieran al día y si era necesario por estar caducados, se añadía a la prueba los controles necesarios de calidad y calibración.

Una vez finalizada la centrifugación de la muestra, se aspiraba en una pipeta el contenido plasmático de manera cuidadosa para no romper las dos fases del tubo y se procedía a la homogeneización de la muestra de plasma con un aparato agitador vibrador de tubos DINKO modelo D-051 a .1600 r.p.m. durante unos segundos.

Se cruzaban los datos de la computadora de la máquina, de los tubos y las cubetas para comprobar que eran la misma paciente y se depositaba la muestra de 200 μL en el primer pocillo para iniciar el análisis de la muestra.

Una vez depositada la muestra en el pocillo destinado a tal efecto en el cartucho, el sistema VIDAS comienza el análisis, realizando las reacciones, lavados e incubaciones necesarias hasta la lectura mediante un fotodiodo de medidas fluorimétricas y emisión de los resultados en una impresora de papel térmico.

La duración de la prueba es de aproximadamente 45 minutos.

El instrumento realiza automáticamente todas las etapas de las pruebas que consisten en una sucesión de ciclos de aspiración/rechazo del medio reactivo.

En una primera fase, tras la dilución de la muestra, la progesterona contenida en la misma se ligará al anticuerpo monoclonal específico fijado sobre el cono. Las etapas de lavado eliminan los componentes no fijados. En una segunda fase, el cono capta el conjugado. Se produce una saturación de los emplazamientos que hayan quedado libres del anticuerpo en el conjugado.

La progesterona retenida se revela mediante el conjugado que es un derivado de la progesterona marcado con fosfatasa alcalina. El conjugado no fijado se elimina mediante lavado.

Durante la etapa final de revelación el sustrato (4-Metil-umbeliferil-fosfato) se aspira y luego se rechaza en el cono; la enzima del conjugado cataliza la reacción de hidrólisis de este sustrato en un producto (4-Metil-umbeliferona) cuya fluorescencia emitida se

mide a 450 nm. El valor de la señal de fluorescencia es inversamente proporcional a la concentración de progesterona presente en la muestra.

Al final de la prueba, el instrumento calcula los resultados automáticamente en relación con una curva de calibración memorizada y después se imprimen.

La calibración se realiza mediante la técnica ID-GCMS (Isotope Dilution- Gas Chromotography Mass Spectrometry).

El rango de medida de la prueba es entre 0,25 y 80 ng/ml.

El límite de detección analítica se haya en 0,25 ng/ml con una probabilidad del 95%.

La reproductibilidad intraserie arroja coeficientes de variación entre 3,8% y 5.7%.

La reproductibilidad interserie arroja coeficientes de variación entre 3,1% y 6,2%.

La comparación con otras pruebas radio-immunológicas muestran un coeficiente de correlación de 0,98.

Todo el instrumental está calibrado de manera regular según las instrucciones del fabricante de cada aparato por Calibraciones ASSI, Sistemas e Instrumentación, excepto el robot analítico que está calibrado y controlado por el personal del laboratorio según las instrucciones del fabricante bioMerieux y por los propios técnicos de la compañía cuando así lo indica el manual.

Todo el proceso debe hacerse manipulando todos los materiales con guantes ya que tanto los equipos de análisis como las propias muestras podrían ser potencialmente transmisoras de agentes patógenos.

Además los guantes deberán ser sin talco ya que se podrían falsear los resultados en ciertas pruebas inmunoenzimáticas.

4.6. Inseminación Intrauterina

La inseminación intrauterina es el depósito artificial de espermatozoides en la cavidad intrauterina durante el periodo periovulatorio de la mujer con el objetivo de conseguir una gestación.

Es con mucha diferencia la técnica más utilizada de inseminación artificial (The ESHRE Capri Workshop 2009).

Parece aceptado que es el sistema más adecuado de inseminación artificial por tener resultados mejores que las técnicas más sencillas como la inseminación vaginal, paracervical o intracervical y por no tenerlos peores que las inseminaciones más complejas como intraperitoneal, perfusión tubárica o inseminación intrafolicular (Farquhar et al. 2013).

A pesar de ello podría ser que encontráramos resultados mejorados respecto a la inseminación artificial intrauterina con una técnica modificada de la inseminación intrafolicular, aunque se deben hacer mayores estudios controlados y randomizados para confirmarlo (Tocci & Lucchini 2011; Lucchini et al. 2012).

4.6.1. Preparación de la muestra

Actualmente la inseminación intrauterina debe ser realizada con muestras de semen capacitado. No es aceptable realizar inseminaciones intrauterinas con semen fresco por las complicaciones que resultan, tanto en términos de dolor como de infecciones pélvicas y abortos (Boomsma et al. 2007).

Ninguna de las diferentes técnicas de preparación de la muestra de semen en el laboratorio ha demostrado superioridad en tasas de embarazo (Boomsma et al. 2007).

A pesar de ello la técnica de la técnica de gradientes de densidad generalmente consigue porcentajes mayores de espermatozoides móviles que Swim-up y lavado por lo que se acostumbra a usar esta especialmente en muestras de semen oligoastenozoospermicas (Morshedi et al. 2003).

Muestra de pareja

En el caso de la inseminación artificial homóloga se le instruía al hombre con las reglas para la recogida y manipulado de la muestra.

Estas eran:

- Abstinencia sexual entre 2 y 5 días, que se había ido controlando con el centro según los controles foliculares de la mujer.
- Obtención de la muestra por masturbación sin utilizar lubricantes ni preservativos, en un ambiente tranquilo y con el máximo de excitación sexual posible.
- Se recomendaba realizar la obtención de la muestra en el domicilio si el trayecto hasta el centro era menor de una hora. Si no la obtención era en el propio centro.
- La recogida debería ser completa por existir hasta 6 fracciones diferentes de espermatozoides en una eyaculación (Björndahl & Kvist 2003), en un bote de boca ancha entre 60 y 100 mL de polipropileno estéril y cerrado correctamente.

- Una vez recogida la muestra debería transportarla de pie, protegida de la luz, el calor y el frío lo más rápido posible en el periodo máximo de 60 minutos hasta la recepción en el laboratorio.
- Una vez en el laboratorio debería identificarse adecuadamente la muestra.

La recepción de la muestra tras la correcta identificación en el bote se llevaba a la campana de flujo laminar en funcionamiento des de al menos 10 minutos antes (exclusiva para ese paciente hasta la finalización de la inseminación) para la valoración de la coagulación de la muestra.

Si la muestra estaba ya licuada se podía proceder a la manipulación, sino deberíamos esperar unos minutos para comprobar la completa descoagulación por parte de la fibrinolisina.

Todo el procedimiento se hacía en condiciones estériles, con material estéril de un solo uso y en campana de flujo laminar modelo MICRO-H de TELSTAR (Terrassa, España).

En ese momento la muestra se colocaba en un tubo de 10 ml PS de fondo cónico con tapón de rosca estéril y embriotestado de DASLAB (Barcelona, España) para dejar reposar la muestra y dejar caer por estratificación las posibles partículas sólidas en el semen.

Una vez realizado este paso se dejaba la muestra de manera cuidadosa para no romper las interfaces, encima de los gradientes ya preparados en otro tubo.

Muestra de donante

En el caso de la inseminación con semen de donante, se procedía a descongelar la muestra previamente seleccionada con las características de la receptora del banco de semen.

El banco de semen es un tanque de nitrógeno líquido a -196 grados Celsius con pajuelas correctamente identificadas por un código.

Las muestras pueden ser congeladas con semen completo o con semen capacitado.

En el caso de muestras con semen completo, el método de descongelación simplemente se trata de extraer del tanque de nitrógeno la pajuela elegida y mantenerla entre las manos durante unos 2-3 minutos en los que se licuará completamente.

Se procederá a preparar la muestra de la misma forma que semen fresco.

Las muestras son pajuelas de 2 ml con 1 ml de semen completo y 1 ml de crioprotector.

El crioprotector utilizado es el Freezing Medium - TYB with Glycerol & Gentamicin (Irvine Scientific, County Wicklow, Irlanda).

En el caso de pajuelas con semen ya capacitado el método de descongelación es el siguiente:

Se identifica la pajuela elegida y se extrae del tanque de nitrógeno líquido.

A continuación se introduce en un baño de agua temperada a 37 grados Celsius durante aproximadamente 30 segundos mientras se va haciendo movimientos suaves de recorrido en el agua.

A continuación se seca con una gasa estéril y se procede a cortar un extremo de la pajuela.

El extremo cortado se introduce en un tubo de laboratorio PS de fondo cónico en el que se ha atemperado 2 ml de PureSperm®Wash.

Se procede a cortar el extremo superior dejando caer el contenido de la pajuela de 0,5 ml. Si no llegara a caer todo el contenido se puede ayudar insuflando aire con una jeringa de 1ml desde el extremo superior.

A continuación se procede al lavado normal de la muestra con el procedimiento explicado más adelante.

Gradientes de densidad

Los gradientes preparados eran de 2 fases con una capa en el fondo del 80% (2ml) y encima 40% (2ml).

La fase del 80% está preparada con un 80% de PureSperm®100 y un 20% de PureSperm® Buffer y la fase del 40% está preparada con un 40% de PureSperm®100 y un 60% de PureSperm® Buffer (Centola et al. 1998).

PureSperm®100 es una suspensión de sílice, coloidal y estéril (por autoclave SAL-10) en una solución salina isotónica. Ha sido optimizada para la preparación de gradientes de densidad empleados en la separación y purificación de esperma humano para su uso en técnicas de reproducción asistida. Este sistema de gradiente separa eficazmente espermatozoides normales de linfocitos, células epiteliales, espermatozoides anormales o inmaduros, restos celulares, bacterias y líquido seminal.

Es capaz de incrementar el tiempo de supervivencia de los espermatozoides, eliminando las fuentes de ROS, bacterias y espermatozoides con ADN anormal.

La composición es la siguiente: Sílice recubierto de silano, Cloruro de potasio, Cloruro de calcio, Cloruro de sodio, Agua purificada, HEPES, EDTA y Glucosa.

Tiene un pH: 7.4-7.8, osmolaridad (mOsm/kg H₂O): 300-310.

Transferencia de endotoxinas durante el tratamiento: <1.0 EU/mL

Supervivencia del espermatozoide 18 horas después de la separación por gradiente de densidad: >70%.

El producto está exento de antibióticos, aditivos inestables y conservantes.

PureSperm® Buffer es una solución isotónica salina estéril (autoclave Sterility Assurance Level SAL 10⁻³) diseñada específicamente para diluir PureSperm® 100 y formar capas de diferentes densidades en un gradiente.

La composición es la siguiente: Cloruro de sodio, Citrato de sodio, Cloruro de potasio, HEPES, Lactato de calcio, EDTA, Piruvato de sodio, Glucosa y Agua purificada.

El producto tienen las mismas características de rendimiento del PureSperm®100 y también está exento de antibióticos, aditivos inestables y conservantes.

PureSperm® Wash es una solución salina tamponada con HEPES, formulada específicamente para resuspender el espermatozoide para la inseminación intrauterina.

Está optimizado para lavar el pellet de espermatozoides recuperado después de la preparación por gradiente de densidad.

También sirve como extensión de los espermatozoides para la inseminación intrauterina o como medio de mantenimiento.

La composición es la siguiente: Cloruro de sodio, Cloruro de potasio, Sulfato de magnesio, Fosfato dihidrógeno de potasio, Bicarbonato de sodio, Agua purificada, hSA Albumina sérica humana, Glucosa, Lactato de calcio, Piruvato de sodio, EDTA, HEPES.

El producto tienen las mismas características de rendimiento del PureSperm®100 y también está exento de antibióticos, aditivos inestables y conservantes.

Todos los medios PureSperm han sido fabricados por Nidacon International AB, Mölndal, Suecia.

Centrifugación

Una vez preparada la columna de gradientes con la muestra colocada encima, procederemos a la centrifugación a 1600 revoluciones por minuto durante 20 minutos.

La centrifugación de la muestra se hacía en una maquina centrífuga de rotor basculante modelo Mixtasel-BL de JP-SELECTA (Abrera, España).

Una vez finalizada la centrifugación se llevaba el tubo otra vez a la campana de flujo laminar donde se extraía de manera cuidadosa todas las capas de detritus, flujo seminal y espermatozoides no válidos, recogiendo al final el pellet o en su defecto 0,5ml del fondo con una pipeta nueva.

Ésta se vaciaba en un tubo nuevo con 2ml de PureSperm®Wash previamente atemperado y se volvía a centrifugar a 1600 revoluciones por minuto durante 10 minutos.

A continuación se devolvía la muestra a la campana de flujo donde se extraía con una nueva pipeta todo el sobrenadante dejando el pellet o en su defecto un máximo de 0,5 ml.

En condiciones estériles se preparaba una cánula para la inseminación intrauterina. Una vez preparado el set para la inseminación se absorbía directamente del tubo la muestra y correctamente identificada se transportaba hasta la sala de inseminaciones.

4.6.2. Técnica de Inseminación

Una vez preparada la muestra, firmados los consentimientos informados y explicada de nuevo la técnica, se hacía desvestir la paciente de cintura para abajo con una bata de un solo uso abierta por detrás y se le indicaba estirarse en posición de litotomía.

La camilla se colocaba ligeramente en posición de Trendelenburg.

Se procedía a la visualización del cervix con un espéculo vaginal tipo cusco swiss pattern de Medicon (Tuttlingen, Alemania).

A continuación se procedía a la limpieza del moco del orificio cervical externo con una torunda de gasa de algodón hidrófilo (Gaspunt, Cervera, España) pinzada en una pinza foerster larga de Mattes (Tuttlingen, Alemania).

Para la inseminación se utilizó el Catheter Set Labotect Embryo Transfer, de Labotect GmbH (Göttingen, Alemania) unida por conexión luer a una jeringa de 1ml BD Plastipak (Becton, Dickinson and Company, Fraga, España).

El catéter consiste en una doble cánula, una exterior o guía y una interior muy blanda y atraumática.

Tras la suave introducción de la guía externa y asegurado el paso del orificio cervical interno pasamos la cánula interna hasta el tercio superior del útero evitando tocar el fondo uterino, tras el que depositamos la muestra lentamente evitando reflujos.

Retiramos lentamente el catéter y el espéculo, asegurando el bienestar de la paciente (Royal College of Nursing 2004).

A continuación dejamos la paciente estirada durante 10 minutos en la camilla con ambiente relajado en penumbra, pues parece que existen pequeñas mejoras de las tasas de embarazo con un reposo entre 10 (Saleh et al. 2000) y 15 minutos tras la inseminación (Custers et al. 2009).

En cada ciclo se hacían dos inseminaciones separadas 24 horas entre ellas. Aunque aún no existe consenso definido, en los últimos metanálisis, podría haber una ligera ventaja (OR 1,8, IC 95%, 1,4-2,4) en la doble inseminación respecto a la inseminación única en un mismo ciclo (Cantineau et al. 2010).

Las inseminaciones no se hacían ecoguiadas por no estar demostrada la superioridad respecto a las inseminaciones a ciegas (Ramón et al. 2009).

Entre las dos inseminaciones se recomendaba a la mujer no mantener relaciones sexuales, con su pareja, para no empeorar la calidad seminal de la segunda muestra. Tras la segunda inseminación se les recomendaba mantener relaciones sexuales al menos una vez en las siguientes horas por incrementar la tasa de espermatozoides en el aparato reproductor femenino y para intentar quitar hierro y desmedicalizar emocionalmente la reproducción.

Aunque existe la creencia generalizada que el orgasmo femenino ayudaría al transporte activo de los espermatozoides, no existe tal evidencia (Levin 2011) y por tanto no lo recomendábamos en este sentido, pero si en los otros ya expresados.

En el caso de inseminación con semen de donante por un fallo de ICSI o enfermedades genéticas hereditarias se les recomendaba mantener relaciones sexuales con preservativo.

4.6.3. Análisis de la muestra

Se procedía a realizar un seminograma con una gota de la muestra precapacitación y un seminograma con una gota de la muestra postcapacitación.

En ambas muestras se usaba una cámara de Makler de SEFI Medical Instruments (Haifa, Israel) para el conteo automático de la muestra.

La muestra era analizada de manera automática con un microscopio óptico NIKON ALPHAPHOT-2452 en una lente de aumento NIKON 20-04 PH2 DL (Nikon Corp, Tokio, Japón) y un programa informático de conteo automático Men43 de desarrollo propio del centro.

El seminograma pre y post capacitación analizaba los siguientes parámetros siguiendo los criterios de análisis seminal de la OMS (World Health Organization 2010):

- Volumen: con una media de 3,7 mL el percentil 5 se encontraría en 1.5 mL
- Concentración espermática: con una media de 73 millones de espermatozoides por mL, el percentil 5 se encontraría en 15 millones de espermatozoides por mL.
- Número total de espermatozoides: la media se encuentra en 255 millones de espermatozoides por eyaculado con 39 millones de espermatozoides por eyaculado en el percentil 5.
- Morfología: un 15% de formas normales es la media, mientras que el percentil 5 se encuentra en el 4% de formas normales.

- Vitalidad: un 79% de formas vivas están en la media con un 58% de formas vivas en el percentil 5.
- Motilidad progresiva: La media está en el 55% de formas móviles progresivas rápidas y lentas con un percentil 5 en el 32 % del total de formas móviles progresivas.
- El total de formas móviles, progresivas y no progresivas tiene una media de 61% y un percentil 5 del 40%.

4.7. Criterios de interrupción y criterios de finalización

Criterios de interrupción

Cualquier paciente que sufriera cualquier complicación como síndrome de hiperestimulación ovárica en cualquiera de sus formas, baja respuesta, enfermedades concomitantes entre otras, vería suspendido el tratamiento según este protocolo y pasaría a recibir el tratamiento adecuado a su complicación y a su situación clínica.

Finalización del ensayo

El ensayo estaba diseñado para finalizar al acabar el seguimiento del último caso incluido.

Se diseñó un análisis intermedio al terminar la evaluación de la mitad de los casos.

Cada proporción observada se comparó con la suya propia mediante test binomial.

Se tuvo en cuenta la posibilidad de que surgiera la necesidad de recalcular el tamaño muestral (N) en base a las diferencias observadas entre grupos en la proporción de tasas de ovulación, síndrome de hiperestimulación y resto de complicaciones.

El ensayo se debería suspender en los siguientes casos:

- 1) Se detectaran diferencias significativas en este análisis intermedio.
- 2) Las diferencias observadas obligaran a reclutar un número de pacientes necesarios para mantener la potencia del ensayo tal que impidiera la viabilidad práctica del ensayo.

El ensayo continuaría si se detectaban diferencias no significativas (tendencias) entre ambos grupos, siguiendo con la distribución aleatoria de casos hasta que hubieran sido cerrados $N/2$ pacientes en cada grupo.

4.8. Seguridad

Una de las prioridades del promotor del estudio era la seguridad de las pacientes participantes en el estudio, fuera cual fuera el brazo del estudio en el que estuvieran randomizadas.

A pesar de la experiencia previa de los profesionales participantes, de la extensa literatura que indicaba los excelentes resultados con estudios similares en otros países y las bajas tasas de complicaciones esperables en este tipo de tratamientos, el hecho de ser un estudio experimental voluntario de un tratamiento electivo obligaba a un extra de prudencia por la confianza entregada por las pacientes.

Por ello se garantizaron los siguientes puntos:

Póliza de seguro

El promotor del estudio, CIRH Lleida dispone de una póliza de seguro con el número de póliza 560.001.852 de responsabilidad civil sanitaria con la compañía Agrupación Mutual Aseguradora por la cantidad total de 1.200.000 euros. ANEXO 4.

Utilización de medicamentos

Todos los medicamentos que se utilizaron estaban comercializados, con estudios realizados de FASE IV, se utilizaban en las dosis e indicaciones marcadas por la Agencia Española del Medicamento y se utilizaban los protocolos habituales de buena práctica clínica juntamente con las recomendaciones de diagnóstico, indicación y tratamiento de la Sociedad Española de Fertilidad.

Realización de preguntas

En cualquier caso el staff de enfermería podía hacer cualquier pregunta al staff médico especialista en caso de duda sin que ésta penalizara en ningún caso.

Todas las preguntas quedaban registradas junto con la decisión final por parte del médico especialista pero no formaron parte de la base de datos del estudio.

Ello aseguraba un control exhaustivo y minucioso de las pacientes en el brazo controlado por el staff médico pero también en el controlado por el staff enfermero sin el posible sesgo que podría suponer evitar preguntas que comprometieran el resultado del estudio pero también la seguridad de las pacientes en el grupo test.

Análisis intermedio del estudio

Durante los 30 meses de randomización de pacientes de manera anual se hicieron cortes de seguimiento del estudio para presentar en tribunal evaluador los progresos de los estudios de doctorado.

También hicimos un corte específico para presentar datos preliminares por haber sido invitados para presentar la ponencia titulada “Estimulación ovárica controlada por Enfermería” en el XXIX Congreso de la Sociedad Española de Fertilidad del año 2012 en Granada.

De manera formal hubo un corte al llegar a la mitad de reclutamiento de los casos marcados en el cálculo del tamaño de la muestra tal como estaba recogido en el protocolo del ensayo clínico.

Se había acordado por coherencia con el criterio de máxima seguridad para las pacientes que si en el estudio estadístico de la mitad de la muestra las pacientes del grupo test controladas por enfermería mostraban unos resultados de tasas de ovulación (por progesterona en sangre) o de complicaciones del tratamiento estadísticamente

significativas respecto a las pacientes del grupo control controladas por un médico, el estudio se cancelaría inmediatamente.

Si en el recálculo de la muestra necesaria los nuevos resultados indicaran necesidades de tamaños muestrales para mantener la potencia del estudio que indicaran la inviabilidad del estudio en la práctica también se cancelaría el estudio de manera inmediata.

En Enero del año 2012 se llegó al punto en que ya habían sido reclutados la mitad de los casos para la muestra calculada en el momento de planificación del estudio.

Se hizo un corte estadístico en todas las variables estudiadas del ensayo que no mostró resultados con diferencias estadísticamente significativas y demostró al mismo tiempo que el tamaño muestral calculado en la preparación del estudio estaba correctamente calculado para continuar hasta el final del ensayo clínico con la potencia necesaria deseable.

4.9. Recogida de datos y análisis estadístico

Cuaderno de recogida de datos

Se prepararon unos cuadernos de recogida de datos específicos recogiendo los datos necesarios para el estudio. ANEXO 5.

Análisis estadístico

La distribución de probabilidad de las variables cuantitativas se testará para normalidad mediante la prueba de Kolmogoroff-Smirnoff. Las diferencias entre grupos se analizarán mediante test “t” de Student para variables cuantitativas normales, test “U” de Mann-Whitney para variables cuantitativas no paramétricas, y test “chi cuadrado” o “exacto de Fischer” para diferencias entre proporciones.

No se esperan diferencias entre grupos en las variables descriptivas. En caso de que alguna/s variables descriptivas presentaran diferencias significativas en el análisis univariante, se incluirían como posibles factores de riesgo en el análisis multivariante de la morbilidad y de la mortalidad.

4.10. Soporte informático

Se utilizaron los **programas** Google Docs y Hoja de Cálculo de Google Drive (Google Inc. Mountain View, California, USA) para la adquisición de los datos del estudio. Posteriormente fueron transferidos a Microsoft Office Word 2007 y Microsoft Office Excel 2007 (Microsoft Corp, Redmond, Washington, USA) para la redacción de la tesis y el tratamiento estadístico de los datos.

Para la realización de los gráficos se utilizó el programa Microsoft Office Power Point 2010 (Microsoft Corp, Redmond, Washington, USA).

Los **cálculos estadísticos** fueron realizados con el programa IBM SPSS Statistics 20.0 (IBM SPSS, Chicago, Illinois. USA).

Para la **búsqueda bibliográfica** se utilizaron mediante el navegador Google Chrome (Google Inc. Mountain View, California, USA) las diferentes páginas web de búsqueda de bases de datos nacionales e internacionales: PubMed Central, Embase, Science Direct Database, National Research Register (Biological Abstracts), CINAHL, Cuiden, Fundación INDEX, B.D.E.N.F., B.D.I.E. , Cuidatge, Cuiden, TESEO, TDX, B.O.E., IBECS, Ovid y SciVerse Scopus, los recursos informáticos del Hospital Universitari Arnau de Vilanova de Lleida, del Institut Català de la Salut y de la Universitat de Lleida concretamente el buscador MetaLib y de la Universitat Autònoma de Barcelona el buscador on-line Trobador [+].

Para la **gestión bibliográfica** se utilizó el programa Mendeley Desktop 1.9.2, Mendeley Web Importer i MS Word Plugin (Mendeley Ltd. London, United Kingdom).

5.-Resultados

5.1. Descripción basal

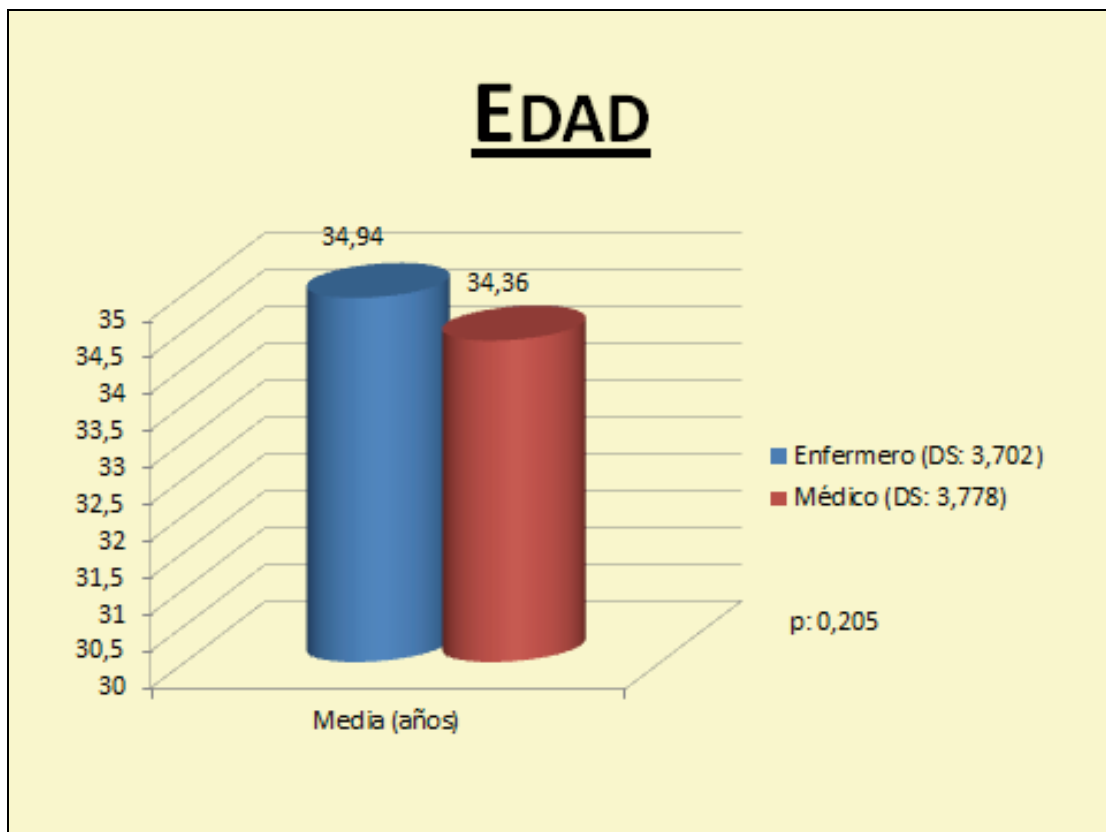
Se propuso el estudio a 259 pacientes que aceptaron la inclusión total de 216 casos al estudio.

De ellas 108 casos fueron randomizadas de manera ciega al brazo del grupo control con control de la estimulación por parte de un médico especialista en reproducción de la unidad y 108 casos que fueron randomizadas al brazo del grupo estudio con control de la estimulación por parte del staff de enfermería.

Acabaron el estudio un total de 188 casos con un total de 28 cancelaciones.

La randomización de la muestra consiguió grupos similares, sin diferencias significativas entre ambos grupos ($p: 0,205$) con edades medias de 34,94 años (DS: 3,702) en el grupo tratado por enfermeros y de 34,36 años (DS: 3,778) en el grupo tratado por médicos. (Ver gráfico 1)

Gráfico 1:

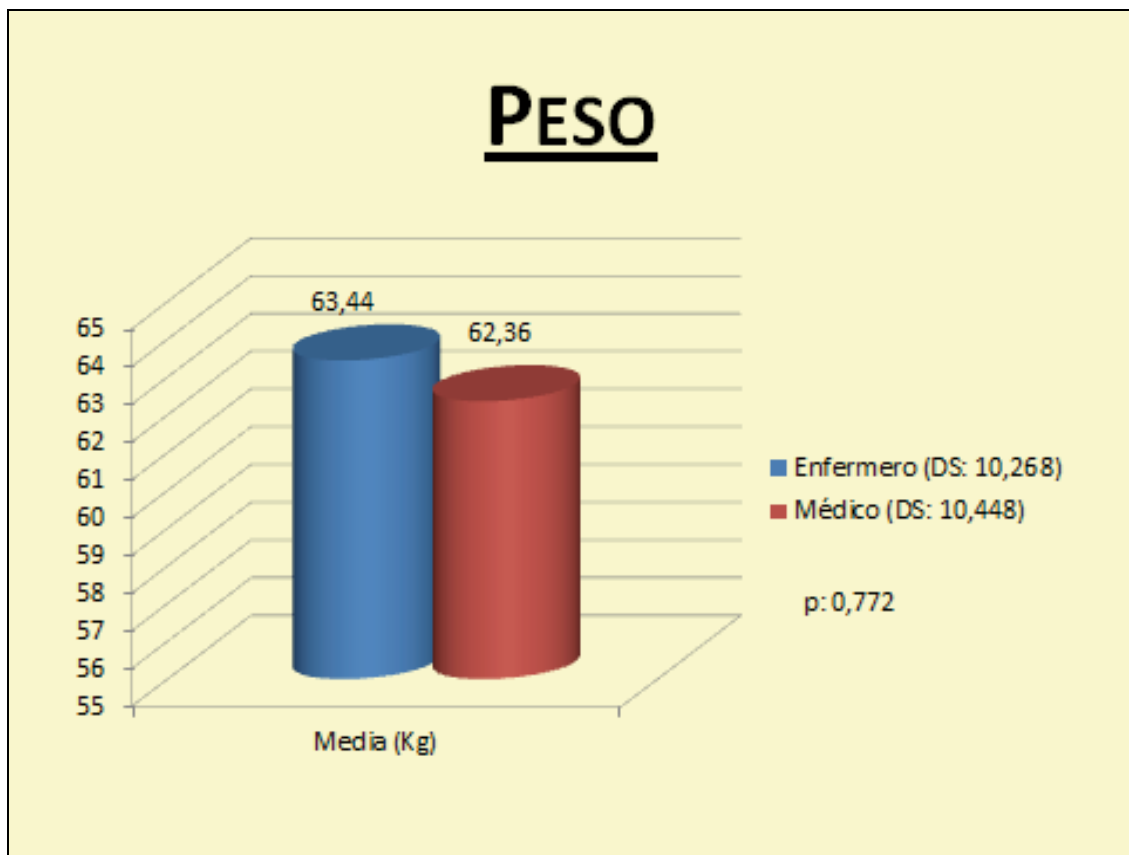


En relación al peso de las pacientes ambos grupos son comparables estadísticamente ($p: 0,772$).

En el caso del grupo test resultaron con 63,44 kg (DS: 10,268).

En el caso del grupo control los resultados fueron de 62,36 kg (DS 10,448). (Ver gráfico 2)

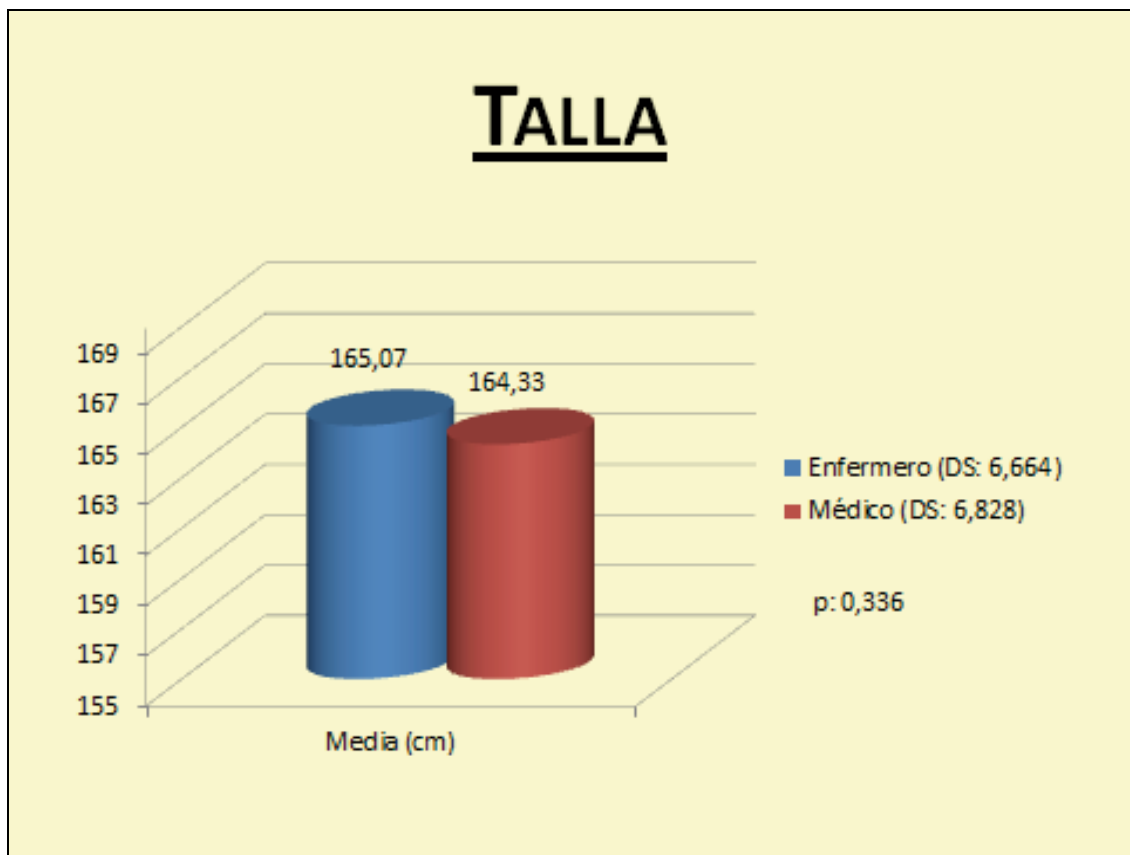
Gráfico 2:



En el caso del grupo test controlado por staff de enfermería la talla media fue de 165,07 cm (DS: 6,664) y en el caso de la talla media del grupo control, controlado por el staff médico fue de 164,33cm (DS: 6,828).

En cuanto a la talla las pacientes randomizadas aleatoriamente en los dos grupos presentaron tallas comparables con una p-valor: 0,336. (ver gráfico 3)

Gráfico 3:

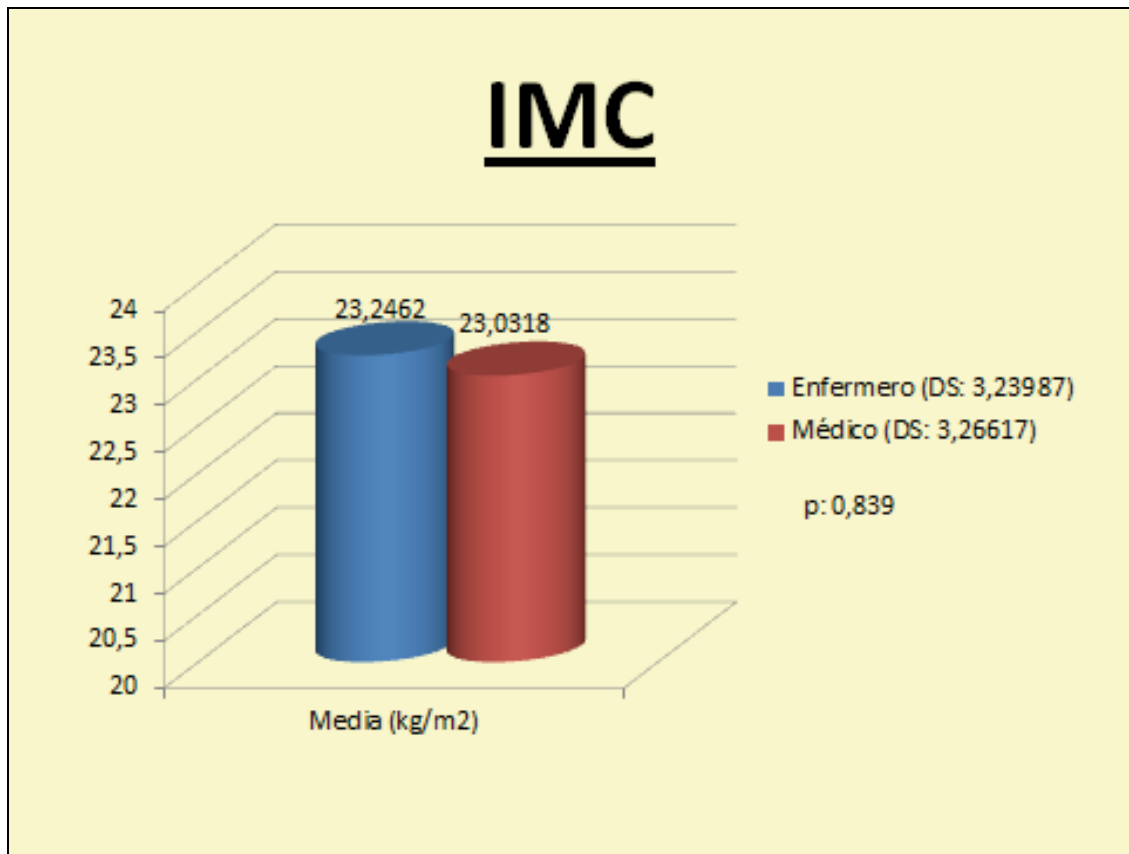


Respecto al peso en relación a la talla se calculó el Índice de Masa Corporal (kg/ m²).

Los cálculos estadísticos arrojaron que en el caso del grupo test de enfermería el Índice de Masa Corporal fue de 23,2462 kg/m² (DS: 3,23987) y en el caso del grupo control de médico el Índice de Masa Corporal fue de 23,0318 kg/m² (DS: 3,26617).

La comparación entre ambos grupos resulta con diferencias no significativas con una p-valor de 0,839. (ver gráfico 4)

Gráfico 4:



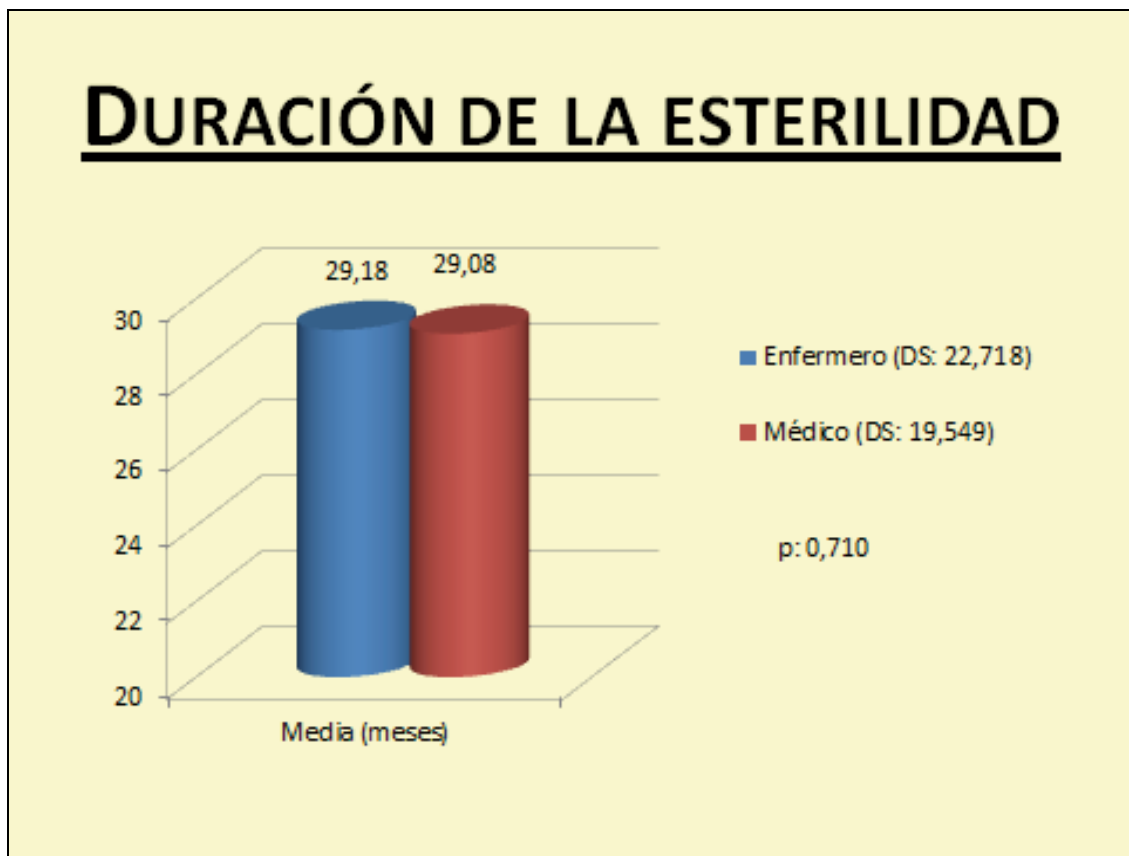
☐
☐

☐
☐

Las pacientes randomizadas que fueron asignadas de manera aleatoria entre el grupo de enfermería y el grupo de médicos presentaron duraciones de la esterilidad comparables sin diferencias significativas ($p: 0,710$).

En el caso del grupo test la duración media de esterilidad resultó de 29,18 meses (DS: 22,718) mientras que en el grupo control el resultado fue de 29,08 meses (DS: 19,549).
(ver gráfico 5)

Gráfico 5:



En un 46% de los casos eran el primer ciclo de inducción a la ovulación al que se sometía la pareja.

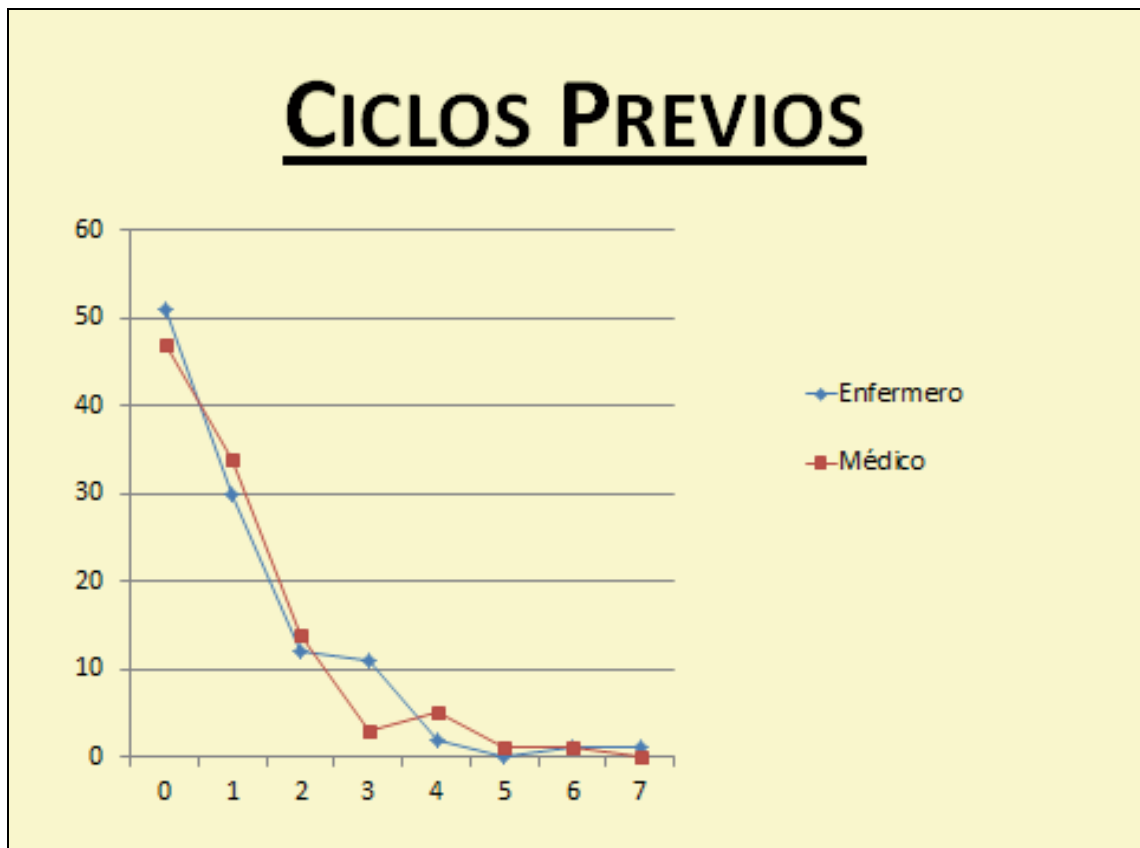
En el caso del grupo randomizado para el control del staff de enfermería fueron 51 casos (47,2%) y en el caso del staff médico fueron 47 casos (44,8%).

Los casos en que tenían un ciclo previo de inducción a la ovulación fueron 64 que resultaron el 30% del total. En el grupo test resultaron 30 casos (27,8%) y en el grupo control 34 casos (32,4%).

En el tercer ciclo se encontraron 26 parejas, un 12,2% del total, 12 en el grupo test que representaron un 11,1% y 14 en el grupo control que representaron un 13,3% del total.

Con cuatro o más ciclos previos sólo obtuvimos 11 casos que supusieron un 5,2% del total. (ver gráfico 6)

Gráfico 6:



La media de ciclos previos entre ambos grupos no obtuvo diferencias significativas con un p-valor de 0,955.

En el caso del grupo randomizado para el control por parte del staff de enfermería la media fue de 1 ciclo previo (DS. 1,318) y en el caso del control por parte del staff médico la media fue de 0,97 ciclos previos (DS. 1,236). (ver gráfico 7)

Gráfico 7:

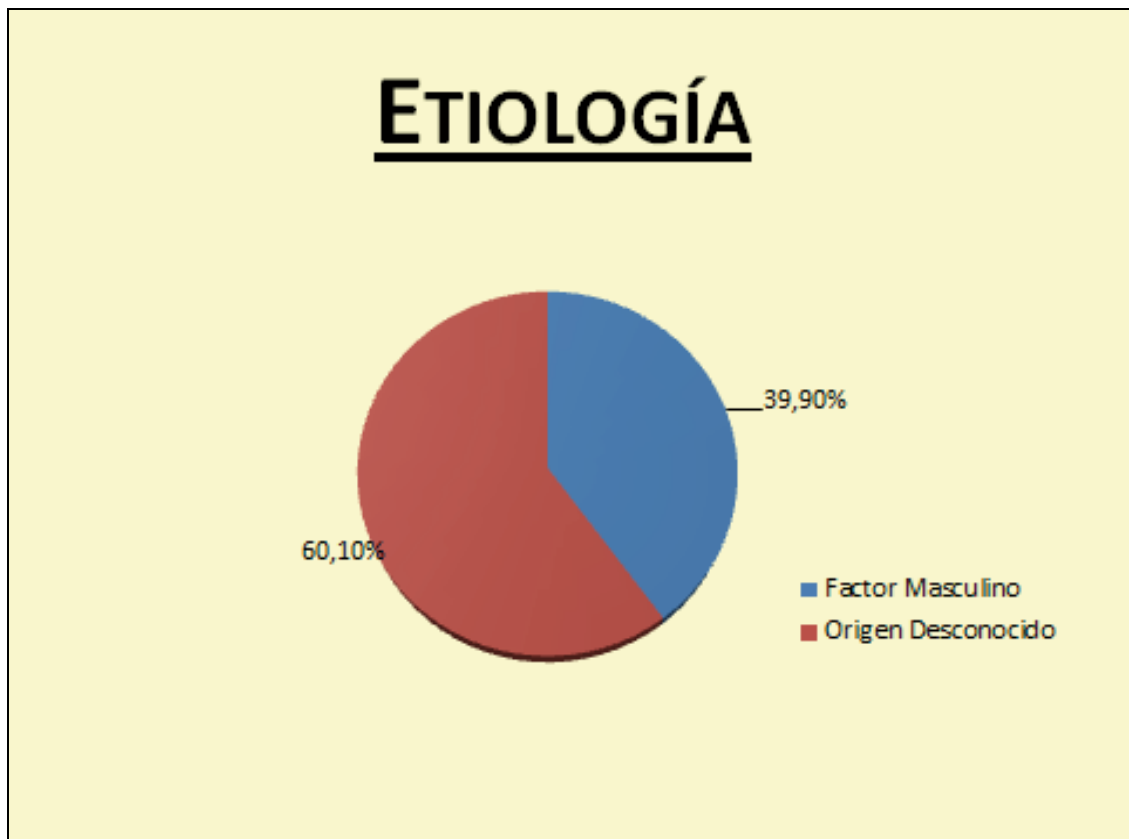


En el caso de la etiología de la esterilidad se randomizaron 128 casos etiquetados como esterilidad de origen desconocido que suponían el 60,1% del total de los casos y 85 casos etiquetados como esterilidad por factor masculino que representaron el 39,9% del total de los casos estudiados.

En el grupo test se encontraron 64 casos (59,3% del total en el grupo) por esterilidad de origen desconocido y 44 casos (40,7% del total en el grupo) de esterilidad por factor masculino.

En el grupo control se randomizaron 64 casos (61% del total en el grupo) por esterilidad de origen desconocido y 41 casos (39% del total en el grupo) de esterilidad por factor masculino. Entre ambos grupos no se encontraron diferencias significativas resultando un p-valor de 0,801. (ver gráfico 8)

Gráfico 8:



En la randomización de las parejas entre el grupo test de enfermería y el grupo control tanto la esterilidad de origen primario como de origen secundario fueron aleatorizadas sin encontrar diferencias significativas entre ambas resultando un p-valor de 0,674.

En el caso del grupo test encontramos un 79,6% (86 casos) de esterilidad de origen primario y un 20,4% (22 casos) de esterilidad de origen secundario.

En el grupo control los hallazgos indicaron un 81,9% (86 casos) de esterilidad de origen primario y un 18,1% (19 casos) de esterilidad de origen secundario.

En el total encontramos 172 casos de esterilidad de origen primario que suponen el 80,8% de los casos estudiados y 41 casos de esterilidad de origen secundario que suponen el 19,2% del total de los casos estudiados. (ver gráfico 9)

Gráfico 9:

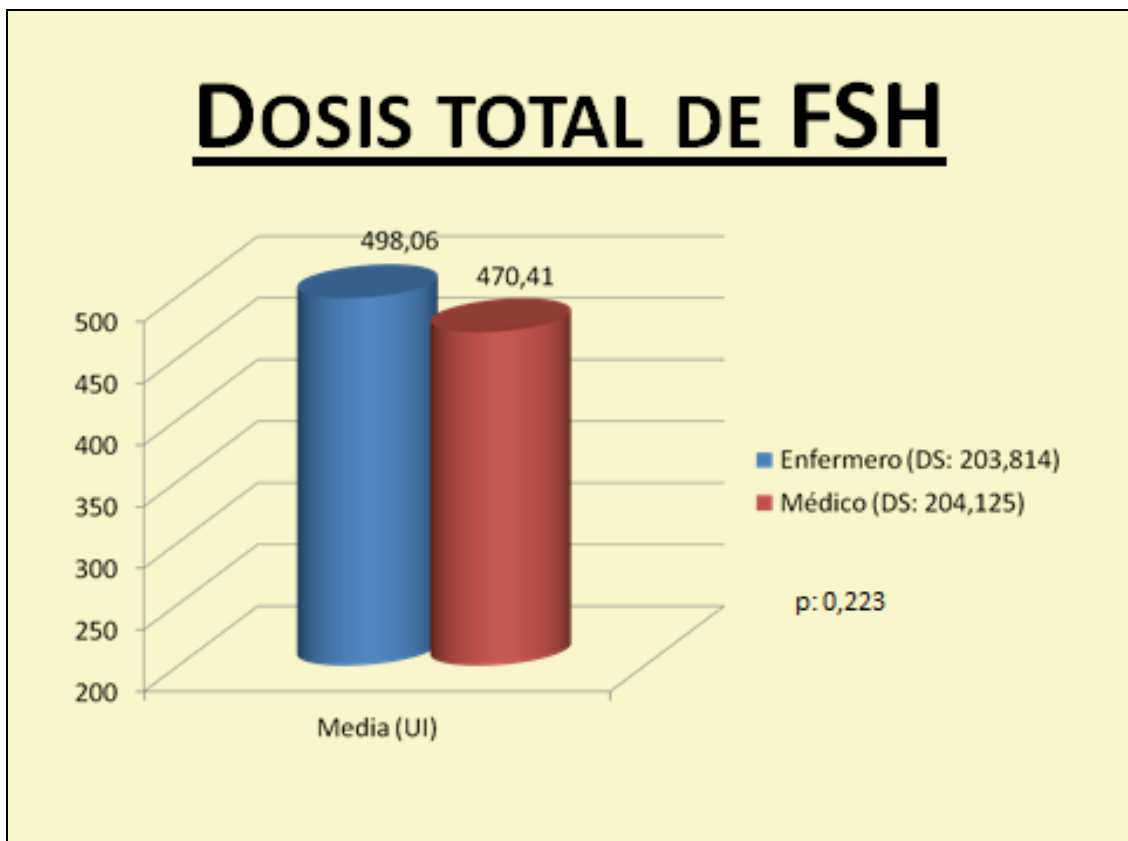


5.2- Descripción de los hallazgos comparativos

En nuestro estudio las dosis totales utilizadas fueron en el grupo test controlado por el staff de enfermería de 498,06 UI de r-FSH (DS: 203,814) y en el grupo controlado por el staff médico de 470,41 UI de r-FSH (DS: 204,125).

No se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos resultando una p-valor de 0,223. (ver gráfico 10)

Gráfico 10:



En cuanto a los días de estimulación obtuvimos unos hallazgos de 6,47 días de media con una diferencia standard de 1,924 días en el caso del grupo controlado por enfermería y una duración media de 6,21 días con una diferencias standard de 2,082 días en el grupo controlado por médicos.

Las diferencias halladas entre ambos grupos no se consideran significativas al obtener en el cálculo estadístico un p-valor de 0,216. (ver gráfico 11)

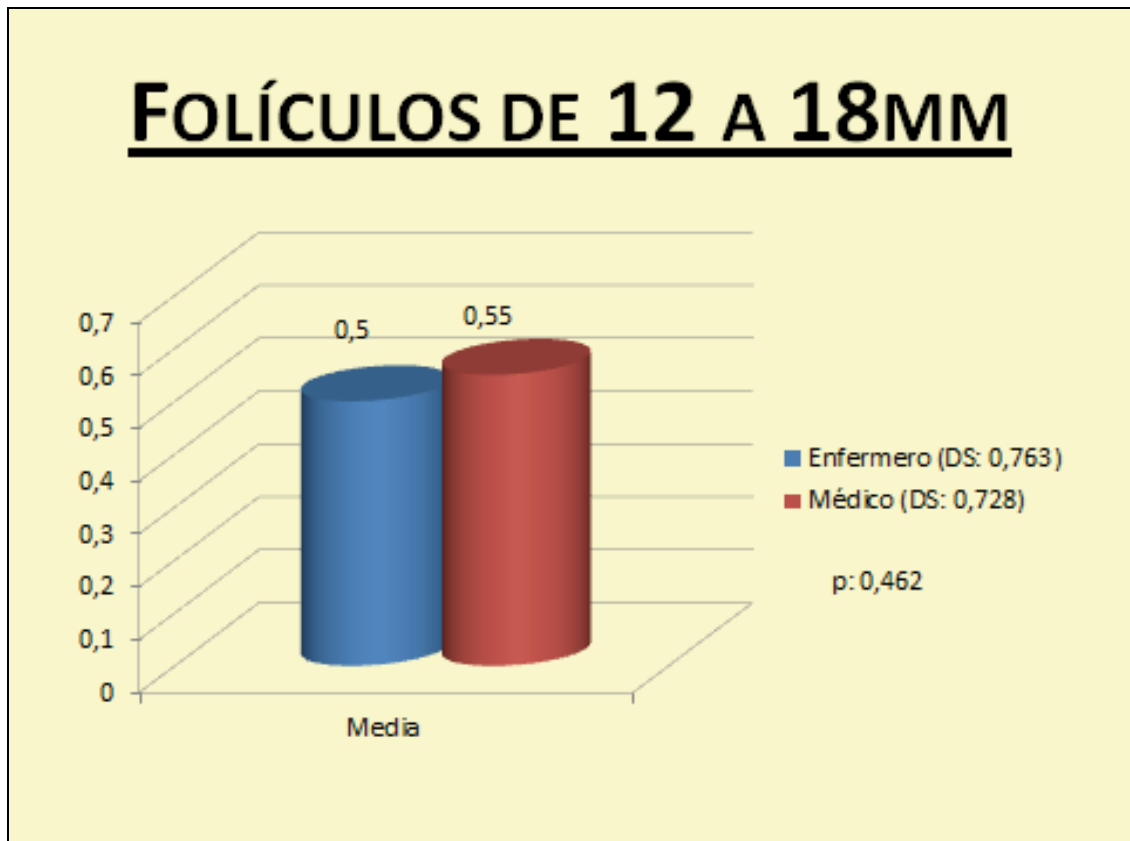
Gráfico 11:



El número de folículos obtenidos que medían entre 12 y 18mm el día de la punción de la r-HCG fueron de media 0,5 en el grupo test de enfermería con una diferencia estándar de 0,763 y una media de 0,55 en el grupo control de médico con una diferencia estándar de 0,728.

En la comparativa entre ambos grupos no se encontraron diferencias significativas resultando una p-valor de 0,462. (ver gráfico 12)

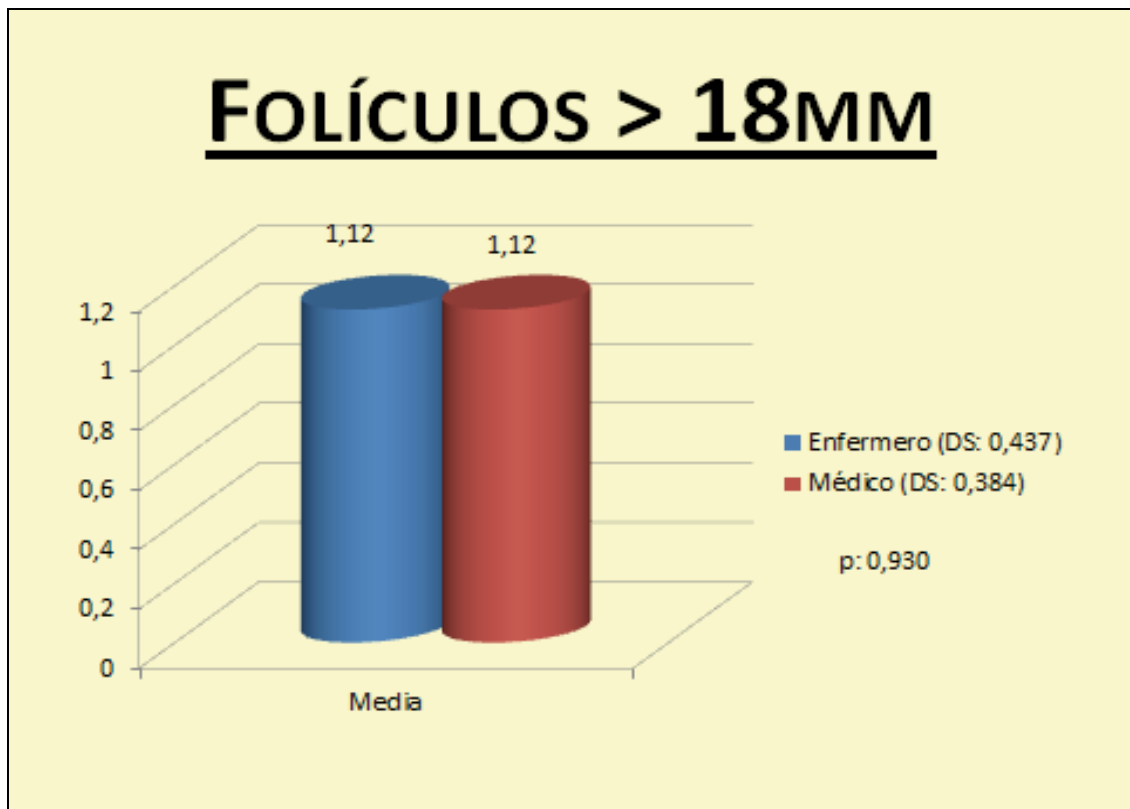
Gráfico 12:



Se obtuvieron unas medias de 1,12 folículos mayores de 18 mm en ambos grupos en la medición ecográfica el día de la punción de la r-HCG, con una diferencia estándar de 0,437 en el grupo controlado por el staff de enfermería y una diferencia estándar de 0,384 en el grupo controlado por el staff médico.

Las diferencias halladas entre ambos grupos no resultaron significativas, obteniéndose un p-valor de 0,930. (ver gráfico 13)

Gráfico 13:

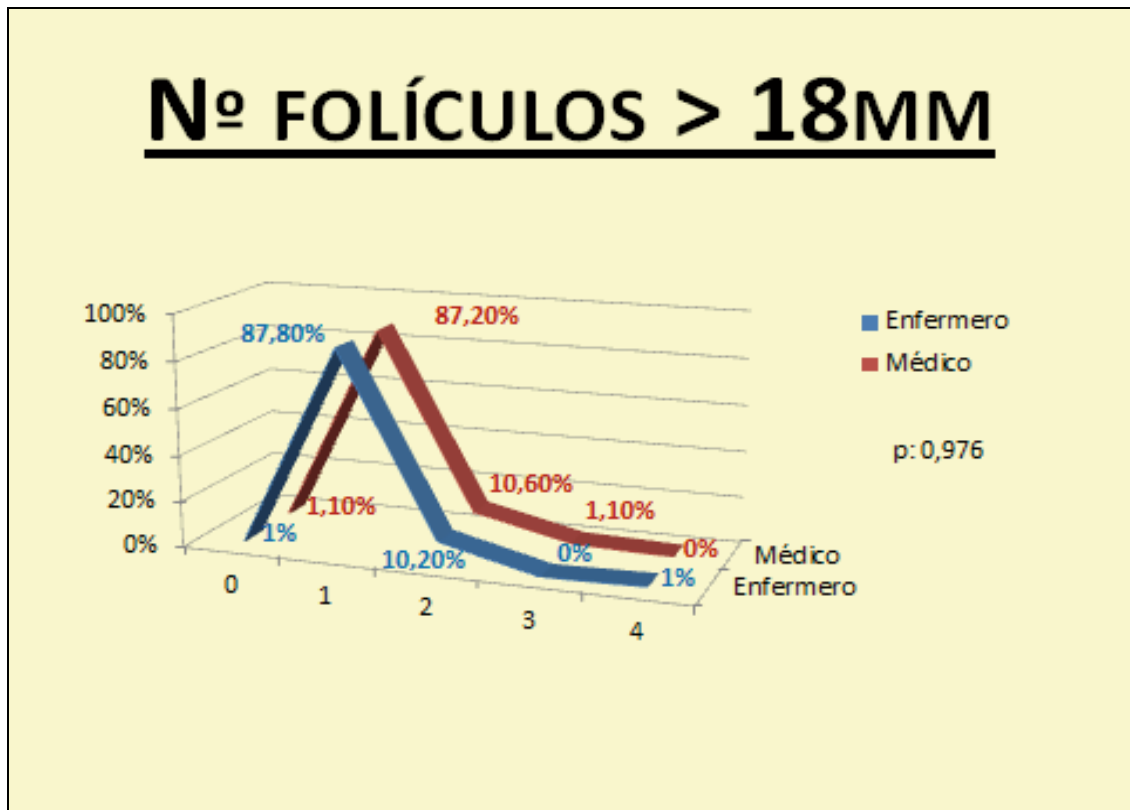


En el grupo controlado por el staff de enfermería el 87,8% de los casos (86 mujeres) obtuvieron un solo folículo mayor de 18mm el día de la punción de la r-HCG mientras que en el grupo controlado por el staff médico el 87,2% de los casos (82 mujeres) obtuvieron un solo folículo mayor de 18 mm el día de la punción de la r-HCG con un total del 87,5% de las mujeres.

Las mujeres con dos folículos mayores de 18 mm fueron de 10 casos (10,2%) en el grupo test controlado por enfermería y también de 10 casos (10,6%) en el grupo control, obteniendo 20 mujeres con dos folículos mayores de 18 mm y un 10,4% del total.

También se obtuvo una hiperrespuesta con 4 folículos mayores de 18 mm que provocaron la cancelación del ciclo. (ver gráfico 14)

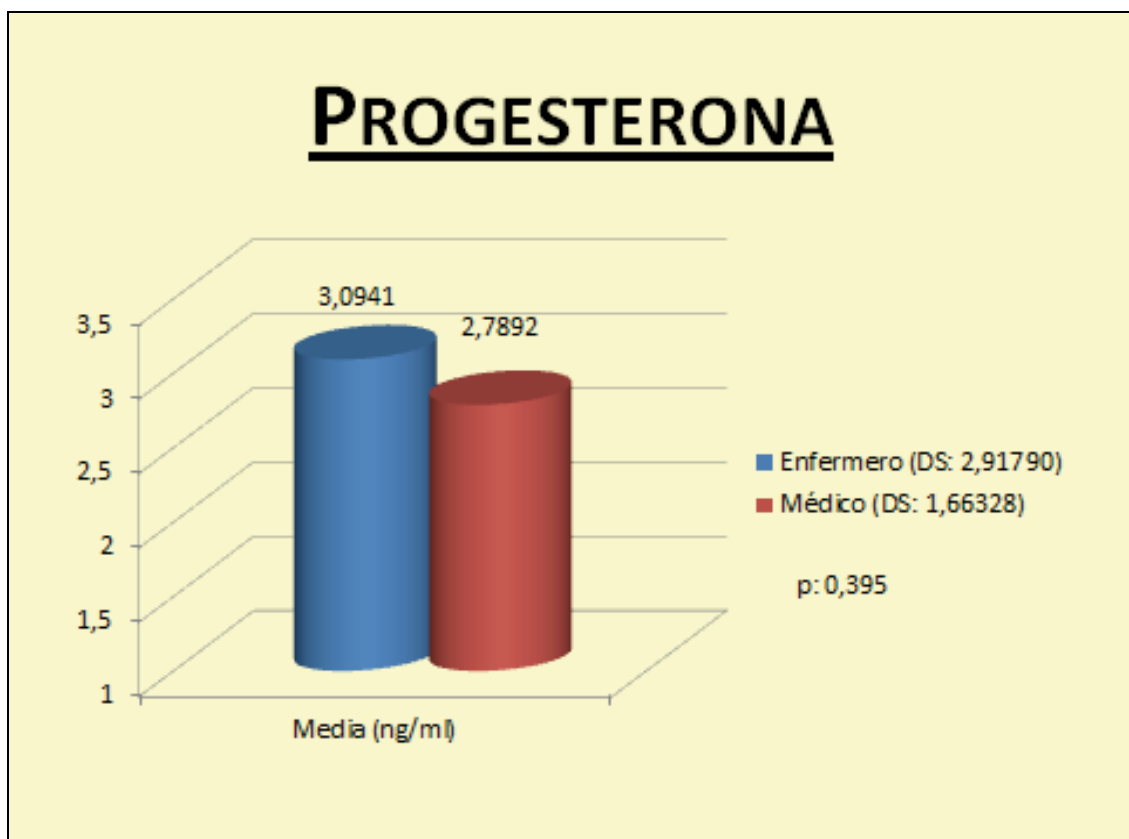
Gráfico 14:



Los resultados obtenidos en el análisis de los niveles séricos de progesterona el día +2 de la punción de la r-HCG fueron en el caso del grupo randomizado como test y controlado por el staff de enfermería de una media de 3,0941 ng/ml y una diferencia estándar de 2,9179 ng/ml y en el caso del grupo randomizado como control y controlado por el staff médico de una media de 2,7892 ng/ml y una diferencia estándar de 1,66328 ng/ml.

En el análisis de la significación de las diferencias entre los grupos no se hallaron diferencias significativas obteniendo una p-valor de 0,395. (ver gráfico 15)

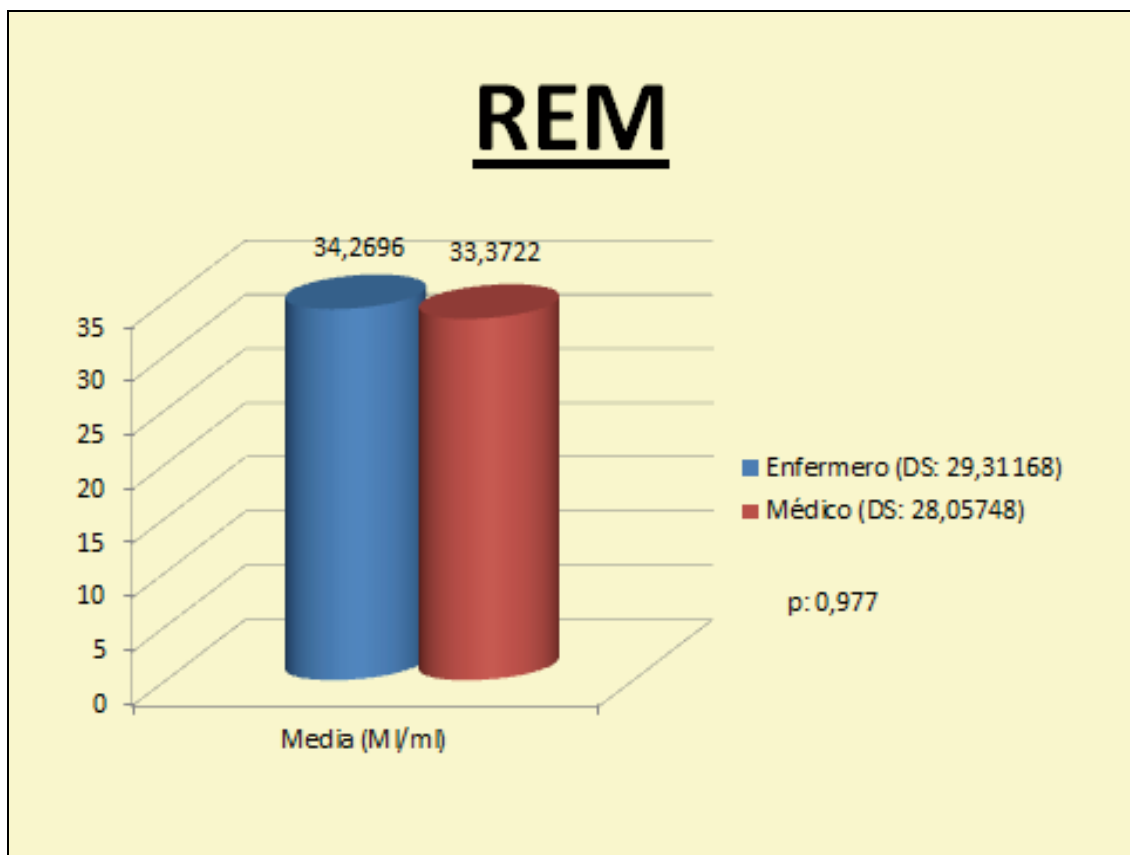
Gráfico 15:



En el estudio analítico computerizado del recuento de espermatozoides móviles conseguidos para la inseminación intrauterina se consiguieron unas medias en el caso del grupo test de 34,2696 millones por ml (DS: 29,31 millones por ml) mientras que en el grupo control el resultado fue de 33,3722 millones por ml (DS: 28,05 millones por ml).

Las pacientes randomizadas que fueron asignadas de manera aleatoria entre el grupo de enfermería y el grupo de médicos presentaron cifras de recuento de espermatozoides móviles sin diferencias significativas (p: 0,977). (ver gráfico 16)

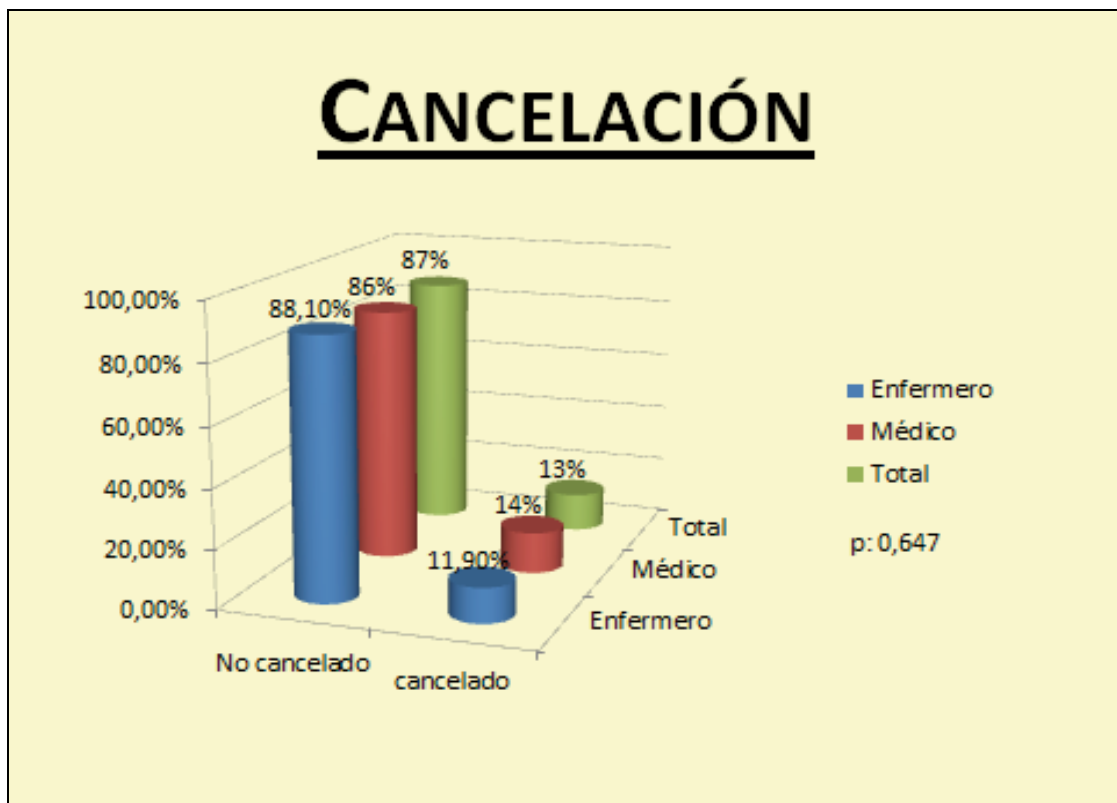
Gráfico 16:



Las cancelaciones en el grupo test de enfermería fueron un total de 13 (un 11,9% del grupo) mientras que las cancelaciones en el grupo control médico fueron de 15 (14% del grupo). Las tasas de cancelación por cualquier motivo entre las parejas del grupo test de enfermería y el grupo control resultaron en 28 casos (un 13% del total de casos randomizados) sin diferencias significativas entre ambas obteniendo un p-valor de 0,647. Las cancelaciones por hiperrespuesta fueron un caso y también se obtuvo un caso de pobre respuesta. Ambos casos ocurrieron en el grupo test controlado por el staff de enfermería.

De los 26 casos restantes de cancelación 12 ciclos fueron cancelados por encontrar un folículo residual en la primera ecografía de control, 4 encontrados en el grupo test y 8 encontrados en el grupo control. El resto de las cancelaciones fueron por decisión de la paciente o patología concomitante. (Ver gráfico 17)

Gráfico 17:



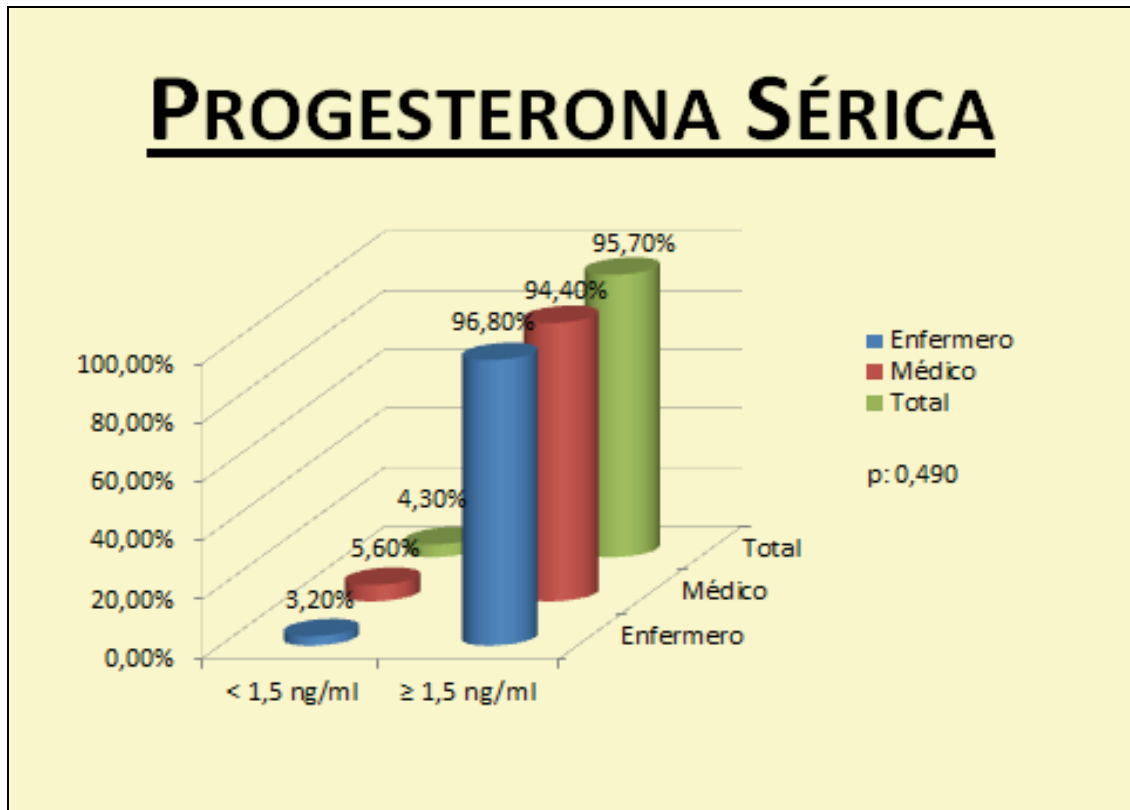
En cuanto a las tasas de ovulación por niveles de progesterona sérica mayores o iguales a 1,5 ng/ml los resultados fueron los siguientes hallazgos:

En el grupo test los casos que encontramos una tasa superior o igual a 1,5 ng/ml de progesterona sérica fueron 91 que resultaban el 96,8% de las pacientes que se pincharon la r-HCG en ese grupo.

En el grupo control los casos que encontramos con una tasa superior o igual a 1,5 ng/ml de progesterona sérica fueron de 85 que resultaban un 94,4% de las pacientes que se pincharon la r-HCG en ese grupo.

Las diferencias halladas entre ambos grupos no resultaron significativas obteniendo una p-valor de 0,490. (ver gráfico 18)

Gráfico 18:

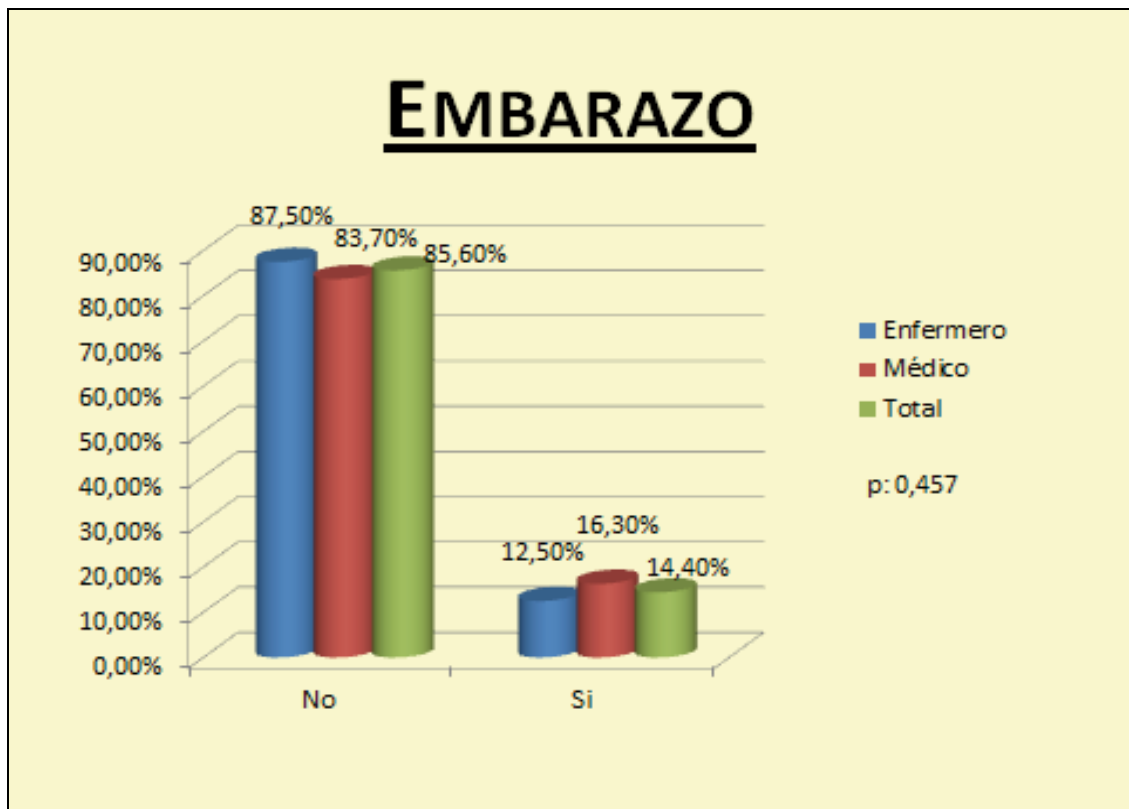


El grupo controlado por enfermería obtuvo 12 embarazos bioquímicos que resultaron en unas tasas del 12,5% por ciclo, mientras que el grupo controlado por médicos obtuvo 15 embarazos bioquímicos con unas tasas de embarazo por ciclo de 16,3%.

La tasa global de embarazo obtenida es del 14,4% por ciclo completado.

Las diferencias entre ambos grupos no resultaron significativas estadísticamente y arrojaron un p-valor de 0,457. (Ver gráfico 19)

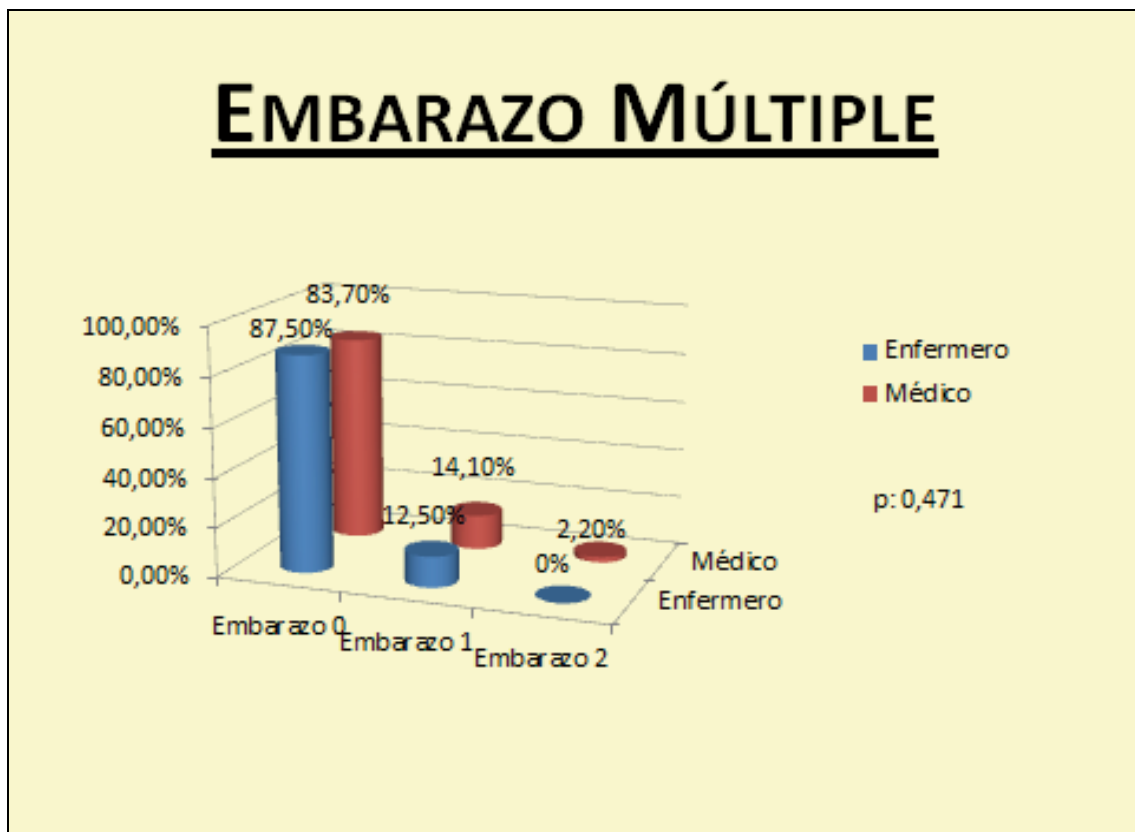
Gráfico 19:



El embarazo múltiple ocurrió en dos casos con dos embarazos gemelares en el grupo controlado por el staff médico. Este resultado supone un 2,2% del total de ciclos y un 7,4% de los embarazos.

No se contabilizaron embarazos triples o cuádruples. (Ver gráfico 20)

Gráfico 20:



El embarazo clínico se pudo determinar en 25 de los 27 embarazos bioquímicos por bHCG positiva. En los otros dos embarazos se contabilizaron abortos tempranos uno en el caso del grupo de enfermería y otro en el caso del grupo médico.

Las diferencias halladas entre ambos grupos no fueron significativas, con una p-valor de 0,8695. (ver gráfico 21)

Gráfico 21:



6.- Discusión

Los resultados de este trabajo muestran que no existen diferencias en la tasa de ovulación si el control de la Estimulación Ovárica Controlada la realiza un profesional enfermero/a o un médico.

Aunque la Inseminación Artificial con estimulación ovárica controlada no deja de ser una práctica muy habitual tanto en España como en el resto de Europa, y a pesar que existen múltiples publicaciones que hablan del trabajo de las enfermeras en este tipo de prácticas, tras una revisión exhaustiva y profusa de la literatura con múltiples búsquedas bibliográficas en diversas bases de datos y metabuscadores, podemos afirmar que no existe ninguna publicación en el estado español y por lo tanto es el primer trabajo que evalúa la practica avanzada de enfermería en el control de la estimulación ovárica en comparación con el control médico.

Pero de hecho no solo es el primer trabajo sobre la hipótesis planteada en esta tesis doctoral si no que es en realidad el primer trabajo que habla de la práctica avanzada de enfermería en reproducción en el estado español.

A pesar de la necesidad de muchas parejas de acceder a técnicas de reproducción y las miles de inseminaciones artificiales con estimulación ovárica que se realizan en España cada año, probablemente el hecho que las enfermeras dedicadas a reproducción son, aunque sin cifras oficiales, probablemente pocas y que el panorama estatal está básicamente copado por clínicas privadas dominadas exclusivamente por médicos, explicaría en parte estos resultados.

Las publicaciones científicas en enfermería, a pesar que lentamente mejoran en calidad y cantidad (Díaz-Membrives et al. 2012), adolecen de la evidente existencia de auténticas prácticas picarescas para conseguir curriculums inflados debido al

planteamiento actual de las convocatorias a plazas laborales, especialmente en el ámbito de la sanidad pública, dónde impera el número de publicaciones independientemente de la calidad de ellas (López Ruiz 2003; Gálvez Toro et al. 2005).

Se producen intercambio de citas, aparición de autores sin ninguna o escasa participación en los trabajos, publicación de temáticas sin ningún tipo de interés, diseño de los trabajos con poco rigor científico, análisis bibliográficos pobres, con una baja tasa de citas de calidad sin un trabajo previo de discriminación de los trabajos (Figueredo-Gaspari 2005; Gálvez Toro et al. 2005).

Estas prácticas son doblemente perniciosas, no sólo por el hecho de que no se consigue la masa crítica necesaria para la producción científica especialmente importante para el desarrollo de cualquier profesión sino que además inhiben al menos parcialmente los estímulos a una producción científica de calidad.

Tanto es así que el factor de impacto de las publicaciones de enfermería españolas a nivel mundial es aún incipiente (Díaz-Membrives et al. 2012) aunque se intuyen trazas de mejora en los últimos diez años cuando la producción científica enfermera en el mundo era completamente anecdótica (Orts Cortés et al. 2002).

Y los bien intencionados trabajos de investigación demasiadas veces adolecen de temáticas centradas en temas de fisiología o pura descripción de procesos que en ningún caso aportan novedad alguna a la ciencia (López Ruiz 2003).

Cuando estos tienen una temática y diseño capaces de aportar conocimiento, están lastrados de un paupérrimo trabajo bibliográfico con un número de citas muy bajo, a menudo procedentes de libros sin revisar en vez de revistas peer reviewed (López Ruiz

2003) y en general denotan aislamiento de los autores que explican unos procedimientos un tanto artesanales y rudimentarios (Almero-Canet et al. 2013).

Un hecho que nos parece relevante por ser a nuestro parecer preocupante es que la mayor parte de los trabajos, especialmente los correctamente realizados, provienen del ámbito académico universitario (Almero-Canet et al. 2013), pues aunque obviamente debería ser una buena fuente de producción científica, las escasas cifras globales indican la despreocupación por la investigación en la práctica clínica habitual.

Si ya de por sí, la producción de la ciencia enfermera en cualquier ámbito en el estado español es poca y de baja calidad (Almero-Canet et al. 2013; Pardo et al. 2001), las contribuciones de la ciencia enfermera en reproducción son escasísimas.

De hecho las pocas contribuciones en la ciencia enfermera de esta disciplina, la mayor parte de las veces de un interés escaso, se resumen en las comunicaciones orales y ponencias de los congresos bianuales de la Sociedad Española de Fertilidad (SEF) que en las mismas fechas que los realiza se convoca el Congreso Nacional de Enfermería de la Reproducción, organizado por el Grupo de Enfermería de la SEF.

Este congreso empezó el año 2006 de manera independiente del Congreso Nacional de la SEF y a partir del 2010 se integró en fechas y sede.

En el 2012 se realizó su cuarta edición con unas 150 enfermeras participantes.

La mayor parte de las aportaciones tanto ponencias como comunicaciones libres y pósters son simples descripciones de síndromes, procesos fisiológicos o resúmenes de temáticas variadas en reproducción (Sala 2010), de temas y procesos que si realmente tuvieran decisión sobre ellos, serían merecedores de una tesis por si solos (Cernuda et al. 2012; Martínez et al. 2012) o sino son meras descripciones de los procesos que utilizan habitualmente en la práctica clínica (Gonzalez 2010; Roig 2010).

Evidentemente no todas las aportaciones son de este nivel y aparece una mejora en los últimos años (Rodríguez 2012; Testillano & Basso 2012).

Incluso se ha empezado a hablar de practica avanzada en enfermería con las aportaciones de Corrigan hace ya algunos años sobre la capacidad de enfermería en las técnicas de Reproducción Asistida en el Reino Unido (Corrigan 2002a), Ormo con su sección de ecografía para el control de la estimulación ovárica en el Hospital de la Santa Creu i Sant Pau (Ormo et al. 2008) o nuestro grupo con la presentación de datos preliminares del presente estudio (Cortada et al. 2012).

Sorprendentemente las escasas publicaciones realizadas en revistas de revisión por pares (básicamente en la Revista Iberoamericana de Fertilidad y Reproducción Humana) con temática que podría perfectamente entrar en la práctica de la enfermera en Reproducción son firmadas por médicos como las particularidades en tratamientos en RA en inmigrantes (Díaz et al. 2009), la satisfacción con el uso de un determinado tratamiento (Ruiz et al. 2010; Lete et al. 2006) o las vivencias de las donantes de ovocitos (Castillo et al. 2010).

Parece pues que existe interés por la comunidad científica en investigar en los temas que las enfermeras dominan en su práctica clínica diaria pero que por motivos que escapan esta tesis no se plasman en estudios concretos por parte de las enfermeras.

Las que son firmadas por enfermeras, presentan la misma problemática estudiada en todos los ámbitos de la ciencia de la enfermería (Almero-Canet et al. 2013) es decir, casi siempre tratan de temáticas médicas como fisiología, pautas de tratamiento médico-

quirúrgico, diagnósticos y otros ámbitos en los que la enfermera española a día de hoy tiene un papel tendiente a cero.

Las publicaciones firmadas por enfermeras, por desgracia, se pueden citar todas en una sola hoja de papel pues son solo tres.

Existe un estudio sobre la enseñanza en salud reproductiva en una escuela universitaria de enfermería (Cano & Mir 2011) y otro que describe la consulta enfermera en reproducción donde resume el trabajo de la enfermera en ayudar al médico y apoyar a la pareja a nivel emocional (Moreno et al. 2010).

El tercer trabajo es una descripción del papel de la enfermera en el área quirúrgica en reproducción (Toribio & Matey 2008).

Respecto a la producción de libros el panorama es desolador.

Tenemos unos cuantos libros de iniciación como “Fundamentos de Reproducción Asistida para Enfermería” (Fernández 2005) que es un libro sencillo, de aspectos básicos de la reproducción pero correcto en la formulación y la redacción.

Otro libro que estaba pensado como el libro de cabecera es el “Tratado de Reproducción Humana para Enfermería” (Matorras, Hernandez, et al. 2008) auspiciado por la Sociedad Española de Fertilidad.

En este caso de los tres directores, los dos primeros son ginecólogos y el último una enfermera.

Lo más descabellado del asunto es que un apartado del libro es “Enfermería”.

Este libro contiene contradicciones entre autores, bibliografías basadas en páginas web y capítulos enteros sin ninguna aportación científica.

6.1. Muestra basal

6.1.1. Ciclos previos

En nuestro estudio encontramos una media de ciclos previos con medias para enfermería de 1,00 y médicos de 0.97 con desviaciones estándar de 1,318 y 1,236 respectivamente. La p valor de 0,955 indicaba una muestra homogénea.

Esta cifra se corresponde con el máximo de 3 ciclos previos que se recomiendan en la mayoría de protocolos en reproducción (Remohí et al. 2012; Hum et al. 2008; Mandiola & Al 2008) que aunque se podrían llegar a recomendar hasta 9 ciclos previos antes de cambiar a otra técnica (Custers et al. 2008) no es generalizada esta práctica por la disminuida tasa de embarazos a partir del cuarto intento (Mandiola & Al 2008).

6.1.2. Edad

La media de edad de las pacientes fue en el grupo test de 34,94 años de media con una desviación estándar de 3,702. La edad mínima en este grupo fue de 26 y la máxima de 42 años.

En el caso del grupo control la media fue de 34,36 años con una desviación estándar de 3,778. La edad mínima en el grupo control fue de 25 años y la máxima de 42 años.

En ambos casos la mediana fue de 34 años.

La comparativa entre ambos grupos no arroja diferencias significativas con una p de 0.205.

Estas cifras se corresponden con la mayoría de recomendaciones sobre la edad máxima en el caso de inseminación intrauterina que está entre 38 años (Departament de Salut. Generalitat de Catalunya. 2011) y 42 años (Oliveira et al. 2012; Steures et al. 2004; Lenton 2004) con evidencia suficiente que un incremento en la edad limita profundamente los beneficios (Li et al. 2013; Mutlu et al. 2013; Ludwig et al. 2005). En general no recomendamos inseminaciones artificiales a mujeres mayores de 40 años excepto en el caso de IAD por mujeres sin pareja masculina.

Esta media y mediana de edades estaría dentro de los parámetros encontrados también en el registro de la SEF en el que el 94,9% de los ciclos se realizaron en mujeres con una edad inferior a los 40 años mientras que en nuestro estudio el 84,72% las mujeres eran menores de 40 años (Registro SEF 2011). Este dato con mayor número de mujeres en edades avanzadas podría lastrar los resultados en tasas de embarazo.

En nuestro estudio solo 4 mujeres (un 1,85% del total) tenían 42 años y ninguna sobrepasaba esa edad.

6.1.3. Índice de masa corporal IMC

Parece clara la relación entre infertilidad y valores extremos de grasa corporal.

El IMC o Índice de Masa Corporal es una medida indirecta de la masa grasa calculado según peso y altura en kg/m^2 .

Rangos de IMC por debajo de $18.5 \text{ kg}/\text{m}^2$ o por encima de $30 \text{ kg}/\text{m}^2$ se consideran fuera de la normalidad por defecto o por exceso (World Health Organization 1995).

Las mujeres con un índice de masa corporal mayor a 30 kg/m² tienen más dificultades para embarazarse comparado con las mujeres con índices menores, incluso ajustando la irregularidad menstrual (Jensen et al. 1999; Bolúmar et al. 2000).

De la misma forma las mujeres con bajo peso tienen mayores posibilidades de sufrir amenorreas hipoestrogénicas.

De hecho en una disminución superior al 15% del peso ideal se inician los desórdenes menstruales y en pérdidas de peso superiores al 30% del peso ideal en grasa se instaura una amenorrea secundaria (Wentz 1980).

Los datos de nuestro estudio presentaban medias de 23,2462 kg/m² (desviación estándar de 3,23987) para el grupo test y 23,0318 kg/m² (desviación estándar de 3,26617) sin diferencias significativas entre ellas (p:0,839) y por tanto medias en normopeso y comparables a datos de estudios similares (Bruna-Catalán & Menabrito 2011).

Algunos casos fuera del rango de normalidad de peso con un IMC mínimo de 18,85 y un IMC máximo de 37,47 que indica obesidad grado 2 en una escala de tres rangos (World Health Organization 1995).

En el percentil 25 el grupo de enfermería estaba en 20,74 kg/m² y el grupo médico estaba en 20,1995 kg/m².

En el total de la muestra el percentil 75 estaba entre 25,39 del grupo test y el 25,8934 del grupo control.

Por tanto los datos indican que sólo la mitad de las mujeres de la muestra estaba en normopeso mientras que la otra mitad estaba en sobrepeso o en infrapeso tanto en el grupo test como en el grupo control.

6.1.4. Duración de la esterilidad

Los intentos de realizar instrumentos de pronóstico parece que aunque con diferentes diseños y parámetros incluyen como factor crucial tras la edad materna, la duración de la esterilidad (Hunault et al. 2004; Steures et al. 2004).

En este sentido tanto en el grupo de estudio como en el grupo control, las medias están en 29,18 meses y 29,08 meses sin diferencias significativas entre ellas (p: 0,710).

Parece que duraciones de la esterilidad superiores a 5 años (es decir 60 meses) difícilmente pueden conseguir un embarazo con Inseminación Intrauterina (Hunault et al. 2004; Leushuis et al. 2009), en nuestra muestra la mayor parte de los casos están por debajo de estas cifras con unas duraciones de la esterilidad en el tercer cuartil de 30,50 meses para el grupo de enfermería y 32,25 meses para el grupo médico.

6.1.5. Etiología de la esterilidad

Nuestro estudio buscaba una primera aproximación de la práctica avanzada de la enfermería en reproducción debido a la nula experiencia previa en nuestro país en este campo.

Aunque la enfermería avanzada en fertilidad ha sido probada y testada desde hace más de 20 años en países como el Reino Unido donde actualmente no se entienden los tratamientos de reproducción sin la actuación prioritaria de las enfermeras en el control de la estimulación, no era el caso en nuestro ámbito donde iba a ser la primera experiencia.

Uno de los tratamientos más sencillos en reproducción, que de hecho no se considera una técnica de reproducción asistida es la inseminación intrauterina con estimulación ovárica controlada.

Ésta difiere de la inducción a la ovulación en que las mujeres que son estimuladas ováricamente tienen ciclos regulares con ovulación, mientras que la inducción a la ovulación los casos pueden ser de un manejo complejo por ser mujeres en general con una amenorrea tipo 2 de la OMS con un rango terapéutico y de respuesta al tratamiento muy estrecho.

En este sentido nuestras dos fuentes etiológicas de esterilidad fueron las de origen desconocido y las de factor masculino.

En el primer caso un 59,3% del brazo de enfermería y un 61% en el brazo médico y en el segundo caso un 40,7% en el brazo de enfermería y un 39% en el caso médico sin diferencias significativas entre los grupos ($p: 0.801$).

6.2-Resultados

6.2.1-Dosis total

Hemos encontrado, en la mayoría de estudios, utilización de dosis totales más altas que en el nuestro, tanto en los protocolos con inicio step up como step down y con una clara relación entre la dosis de inicio y el total de utilización de r-FSH.

En nuestro caso los resultados con un inicio fijo de 75 UI de r-FSH en un protocolo step up, obtuvimos 498,06 UI (DS: 203,81) de r-hFSH para el grupo enfermero y de 470,41 UI (DS: 204,12) de r-hFSH para el grupo médico sin diferencias significativas entre ellos (p: 0,223).

Streda se acerca a nuestra utilización total de r-FSH para la estimulación ovárica controlada con los protocolos de inicio de 50 UI de r-FSH, obteniendo un total de 483 UI (DS: 192) mientras que iniciando el ciclo con 75 UI de r-FSH como en nuestro estudio las dosis totales utilizadas fueron de 600 UI de r-FSH(DS: 151) (Streda et al. 2012).

Otros estudios también se acerca a nuestros resultados como el que tuvo una utilización total de 517 UI (DS: 410) de r-FSH empezando con dosis bajas de 37,5 UI de r-FSH (Bruna-Catalán & Menabrito 2011), el iniciado con 75 UI de r-FSH que resultaba con dosis totales de 710 UI (DS: 236) de r-FSH (Kocak et al. 2010).

Con un protocolo step down con inicio de 150 UI, se obtenían utilizations totales de 800 UI (DS: 20) de r-FSH (Lashen et al. 1999).

En un estudio step up con dosis inicial de 75 UI de r-FSH en el caso de mujeres con un IMC menor a 25 kg/m² y dosis inicial de 150 UI de r-FSH en el caso de mujeres con un

IMC mayor o igual a 25 kg/m², los resultados obtenidos fueron una dosis total de 825 UI (DS: 174,12) de r-FSH (Demiroglu & Gurgan 2007)

En el estudio step up que empezaban con dosis altas de 150 UI de r-FSH resultan con usos mucho mayores de FSH que en nuestra muestra, de hecho los datos más altos que hemos encontrado, 2392,5 UI (DS:735) de r-FSH (Matorras et al. 2002).

6.2.2-Días de estimulación

Nuestros resultados de 6,47 días (DS: 1,92) de estimulación en el brazo de estudio y de 6,21 días (DS: 2,08) de estimulación en el brazo control sin diferencias significativas (p: 0,216) son menores a estudios previos en estimulación ovárica controlada para inseminación mediante gonadotropinas recombinantes.

Con una duración de estimulación entre 7,6 días (DS: 0,2) en el caso de un protocolo step down (Lashen et al. 1999), en el caso de protocolos step up la duración de la estimulación se encuentran estudios entre 8,3 días (DS: 1,72) (Demiroglu & Gurgan 2007), 9 días (DS 2,1) (Kocak et al. 2010) en nuestro entorno 11 días (DS 5,1) (Bruna-Catalán & Menabrito 2011) y encontramos hasta una media 13,2 días (DS 1,7) de duración de la estimulación (Streda et al. 2012) que supone algo más del doble de los resultados obtenidos en nuestro trabajo.

El hecho que nuestra muestra incluyera únicamente mujeres normoovuladoras probablemente explique, al menos en parte, la duración menor de la estimulación respecto a estudios de nuestro entorno con duraciones mayores.

6.2.3. Número de folículos

La limitación del número de folículos por protocolo era de no más de 3 folículos mayores de 18mm o no más de 6 folículos mayores de 12mm (van Rumste et al. 2008).

En el caso que se sobrepasara este límite, se cancelaba el ciclo.

Aunque podría parecer conservador en nuestro ámbito (Tur et al. 2001), queda aún lejos de los estándares y protocolos de los países nórdicos donde la prioridad absoluta es abordar los embarazos múltiples (Goverde et al. 2005; Lenton 2004) con un máximo de dos folículos maduros para abordar la inseminación intrauterina (van Rumste et al. 2008) e incluso algunas guías recomiendan como el único resultado aceptable el ciclo monofolicular (Fong et al. 2011; Weghofer et al. 2012; NICE 2013a).

De todas formas nuestros ciclos monofoliculares han sido más de la mitad de los ciclos con lo que son perfectamente comparables a tasas nórdicas (Goverde et al. 2005; van Rumste et al. 2006).

6.2.4. Progesterona

En el momento de la descarga de LH se inicia una serie de cambios en el folículo dominante o de Graaf que nos llevarán al inicio de la llamada fase lútea en la que la formación del cuerpo lúteo es absolutamente necesaria para la modificación del endometrio proliferativo a secretor.

Estos cambios endometriales son causados por la hormona catabólica progesterona o P4 por su fórmula química (pregn-4-en-3,20-diona) secretada por el cuerpo lúteo o

amarillo que además contribuirá de manera esencial al mantenimiento del embarazo hasta la formación de la placenta.

Los incrementos de progesterona a partir de la mitad del ciclo menstrual tienen relación directa con la formación del cuerpo lúteo que indicarían ovulación de manera inequívoca (Hull et al. 1982).

En este sentido nuestro objetivo principal era comparar tasas de ovulación entre el grupo test, controlado por enfermería, con el grupo control controlado por un médico.

El corte de decisión de ovulación se instauró en 1,5 ng/mL que corresponde al percentil 5 del rango de referencia en el segundo día tras la descarga de LH (Stricker et al. 2006).

Los resultados indicaron unos resultados de ovulación del 96,8% en el caso del grupo test y de un 94,4% en el caso de grupo control sin diferencias significativas entre ellos ($p: 0,490$) que indican que la mayoría de las mujeres del estudio ovularon.

No es nada anecdótico que algunos ciclos menstruales aparentemente normales de mujeres con menstruaciones regulares sean de manera aleatoria anovulatorios aunque no parece que afecten a la fertilidad global (Hull et al. 1985).

6.2.5. REM

El recuento de espermatozoides móviles tiene un rango inferior en las tasas de embarazo, pues entre los métodos de predicción de embarazo tiene un efecto residual aunque posiblemente mejora las tasas de embarazo en cuanto mejora el REM (Akanji Tijani & Bhattacharya 2010).

Por esto mismo, y a pesar que una revisión Cochrane no encontraba evidencia suficiente para la inseminación intrauterina de causa masculina (Bensdorp et al. 2010), aunque reconocían que eran necesarios más estudios controlados para llegar a conclusiones definitivas, podríamos beneficiarnos como mínimo de la estimulación controlada respecto al ciclo natural.

En este sentido nuestro estudio indicaba REM de 34,26 millones de media en el brazo test controlado por enfermería y 33,37 millones de media en el brazo control controlado por un médico sin diferencias significativas (p: 0,977).

Sorprende un caso mínimo de 0.9 millones de REM que evidentemente queda muy lejos de las indicaciones para inseminación (Akanji Tijani & Bhattacharya 2010).

6.2.6. Tasas de embarazo

Nuestro estudio arrojó unas tasas de embarazo por ciclo pobres, pero comparables a los resultados publicados por la SEF en inseminación intrauterina con estimulación ovárica.

En este estudio las tasas de embarazo fueron de 12,5% en el brazo de enfermería y 16,3% en el brazo médico con una p de 0,457 y por tanto sin diferencias significativas.

Con una tasa global del 14,4% es una tasa perfectamente homologable a las publicadas por la SEF en nuestro entorno de 13,9% de tasas de embarazo y al resto de Europa con tasas entre el 7 y 12% de embarazo (The ESHRE Capri Workshop 2009).

El número de embarazos bioquímicos confirmados por bHCG fue de 27 de los que fueron confirmados como embarazo clínico 25.

En las tasas globales incluyen los embarazos múltiples en algunos casos con tasas alrededor de entre el 10% (Ferraretti et al. 2013) al 40% en casos extremos (The

ESHRE Capri Workshop 2009), los resultados de la SEF son del 12,8% (Registro SEF 2011) mientras que nuestro estudio es de un 7,4% probablemente fruto del interés absoluto por la seguridad en este estudio, combinada con una estimulación media (Pennings & Ombelet 2007).

Es necesario hacer notar que las tasas globales de embarazo en inseminación intrauterina con estimulación ovárica controlada incluyen tanto pacientes con esterilidad por factor masculino, esterilidad de origen desconocido y todas las inducciones a la ovulación, la mayoría por oligomenorreas del tipo 2 de la OMS que, aunque son de difícil manejo, una vez conseguida la ovulación tienen unas tasas de embarazo del 20% (Thessaloniki ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. 2008) al 25% (Bruna-Catalán & Menabrito 2011) y por tanto incrementan en gran medida las tasas globales de inseminación intrauterina además con bajas tasas de embarazo múltiple menores al 6% (Thessaloniki ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. 2008).

Estos datos refuerzan la calidad de nuestro estudio y los resultados obtenidos tanto en el grupo test como en el grupo control ya que nuestra muestra no contenía mujeres con tratamiento de inducción a la ovulación.

6.2.7. Tasas de cancelación

Nuestras tasas de cancelación por cualquier motivo estuvo en un 13,0% que es un dato esperable en este tipo de estudios comparable a estudios en inseminación intrauterina con estimulación ovárica controlada aunque algo superior a los resultados encontrados en estudios en nuestro entorno que varían entre los 4,4% encontrados por Bruna et al.

(Bruna-Catalán & Menabrito 2011), el 9,1% de cancelación en un estudio de revisión (Fernandez-Shaw et al. 2009) o los 12,2% de casos cancelados que encontraron en un estudio con semen de donante (Matorras et al. 2002).

En la literatura encontramos tasas de cancelación de hasta el 11,9% (Dankert et al. 2007) o el 15% en el caso de un protocolo step down para la estimulación ovárica controlada con inseminación intrauterina (Lashen et al. 1999).

6.3- Experiencias en Reproducción

Hace 31 años se publicaba la experiencia de enfermeras realizando inseminaciones comparando resultados equivalentes (Coulon 1982).

La necesidad de un trabajo en equipo que no fragmente la atención que provoca frustración tanto a las enfermeras como a los pacientes (Muirhead & Lawton 1998).

En una investigación cualitativa de Allan sobre enfermeras avanzadas en fertilidad, las enfermeras consideraban que tenían dominio y conocimiento por encima de los médicos principiantes y este hecho provocaba conflictos mientras que los médicos senior de dentro del equipo tenían una gran confianza en ellas, contrariamente los médicos de otros servicios consideraban que les faltaba formación y conocimientos (Allan & Barber 2004).

En este sentido la aportación del Dr. Michael Hull como auténtico líder, sin miedo a las capacidades de los otros, capaz de hacer crecer a todos en el desarrollo del equipo de Bristol donde todos los miembros conseguían sentirse iguales estimulando la formación y la autoconfianza (Corrigan 2002b) es a nuestro parecer un gran ventanal en el que algún día nos gustaría acercarnos.

A pesar de las evidencias de las bondades de este tipo de práctica, existen barreras y facilitadores para la consecución de estos objetivos indicados (Delamaire & Lafortune 2010):

- a) Intereses profesionales, la mayor parte generadas por las jefaturas de enfermería (Cox 1999).
- b) La organización de los cuidados.
- c) La legislación y regulación de los profesionales.
- d) Capacidad educativa y de entreno de los profesionales.

De hecho según Salvage no se trata de ser mini-médicos sino maxi-enfermeras (Salvage 1998), formar un equipo es imprescindible para conseguirlo (Barber 1997).

De todas maneras el foco debe ser siempre el paciente sino tan solo conseguiremos mano de obra barata cualificada (Ashcroft 2000).

Para demostrarlo las enfermeras publicaron múltiples experiencias positivas:

Como el rol de la enfermeras de fertilidad en la inducción a la ovulación en que hace ya 12 años el 78% de los centros en el Reino Unido hacían las ecografías de seguimiento y las inseminaciones intrauterinas (Morris 2001) con iguales resultados clínicos pero mayor satisfacción de los clientes (Beecham 2000; Iliffe 2000).

Es obvio además que mientras los ginecólogos deben de hacer múltiples intervenciones diferentes en mujeres con cáncer, mujeres embarazadas o partos complejos, las enfermeras se pueden dedicar en exclusiva a la reproducción ganando en experiencia (Ashcroft 2000).

En este sentido los resultados en transferencia de embriones, uno de los pasos más críticos de la Fecundación In Vitro (Martinez et al. 2012) en estudios comparativos indicaron tasas de embarazo iguales o mejores (Barber et al. 1996; Sinclair et al. 1998).

En Hong Kong también encontraron resultados comparables entre ambas prácticas (EH et al. 2003).

Algunas enfermeras en el Reino Unido realizan punciones foliculares y biopsias testiculares con resultados comparables a los de los ginecólogos (Birch 2001).

En nuestro periodo de formación en la Hull IVF Unit tuvimos la suerte de presenciar decenas de punciones foliculares y transferencias embrionarias realizadas exclusivamente por enfermeras así como el seguimiento mediante protocolos sencillos y seguros de los tratamientos de la estimulación ovárica controlada (Killick 2006).

6.4. Fortalezas del estudio

Nuestro estudio consigue probar, por primera vez en el Estado Español, la posibilidad de la realización del control de una estimulación ovárica controlada con inseminación artificial por parte de enfermeras con tasas de seguridad y eficacia comparables al control médico estándar.

La legislación actual implica una necesidad perentoria de iniciar de una vez por todas la atención sanitaria mediante equipos de salud que es la unidad mínima de atención sanitaria integral que supone la cooperación multidisciplinaria, la integración de los procesos y la continuidad asistencial y evita además el fraccionamiento y la simple superposición entre procesos asistenciales atendidos por diferentes titulados o especialistas según la Ley de Ordenación de las Profesiones Sanitarias en su artículo 9 (LOPS 2003).

No hacerlo implica el incumplimiento por parte de los profesionales de la legislación actual, a pesar que la mayoría de los profesionales sanitarios, probablemente, ni tan solo conocen su propia norma reguladora.

Estamos por tanto convencidos que este trabajo y muchos más en este sentido son necesarios para la atención sanitaria integral que se merecen nuestros ciudadanos.

Un experto y gurú mundial de la innovación Geoffrey A. Moore explica que las ideas radicales, atrevidas, inicialmente minoritarias, tienen un abismo entre los primeros adoptantes de la idea hasta la aceptación mayoritaria.

En un inicio provocan rechazo y reticencias pero que una vez han conseguido la penetración, consolidación y aceptación por una estrategia de dominó, se llega a un punto de inflexión donde el crecimiento ya no es gradual o exponencial sino automático (Moore 1991).

Creemos por tanto que nuestro estudio es capaz de estimular con sus resultados este necesario punto de inflexión para una mejor atención sanitaria de la sociedad.

6.5. Limitaciones

El estudio se basó en un grupo muy concreto de pacientes en un tratamiento simple dentro de los tratamientos de reproducción.

Por tanto los datos aunque entendemos conclusivos en nuestro estudio deben de ser tomados con la cautela necesaria de no ser inferidos deductivamente considerando que el hecho probado en nuestra hipótesis pueda ser aplicado en cualquier tratamiento o en cualquier grupo de pacientes.

De hecho nuestro estudio queda muy limitado a la hipótesis estudiada y en este sentido no debería ser utilizado como prueba de ninguna otra práctica avanzada de enfermería.

Aunque el estudio se puede considerar un hito importante en la enfermería de la reproducción no deja de ser la consecución de una práctica completamente habitual y sin mayor interés en la clínicas de reproducción en el Reino Unido (Royal College of Nursing 2008).

De hecho el último estudio sobre la eficacia-eficiencia comparativa de la enfermera o las clínicas lideradas por enfermería respecto a otros profesionales en el Reino Unido es del año 2000 (Ashcroft 2000) y posteriormente los estudios han dejado el perfil comparativo para pasar a evaluar eficacia por si misma (Rawal et al. 2008).

Esta evolución casa con las 3 eras de la investigación en práctica avanzada descritas (Sullivan-Marx et al. 2010).

Era I: Años 1960-1980: Probar la capacidad de esta práctica de equivalencia al trabajo médico.

Era II: Años 1975-1995: Búsqueda de la innovación, incrementos de calidad, disminución de costes.

Era III: Década de 1990 en adelante: Evita la justificación y la eficacia-eficiencia comparativa está centrada en el avance de la práctica basada en la evidencia.

Aún así desde mediados de los años 90 del siglo pasado algunos estudios iniciaban ya la transición y dejaban completamente la comparativa de la practica enfermera y se centraban en la evidencia científica, fuera quien fuera que la llevaba a cabo (Corrigan et al. 1994).

En este sentido la tesis presentada carecería de todo interés científico en el Reino Unido o Estados Unidos aunque consideramos que tiene un enorme valor en nuestro entorno por primicia y con capacidad de ignición de la carrera científica.

En España nuestra tesis sería la primera de la primera Era en investigación en enfermería de practica avanzada con lo que el trabajo que queda es ingente y probablemente llevemos cuarenta o cincuenta años de retraso respecto a los pioneros pero no lejos de otros países europeos avanzados como Alemania (Corrigan 2002a).

Además como dice Kuhn en las revoluciones científicas no es suficiente la justificación en ciencia pues existen además maneras de ver y afrontar los problemas por un grupo determinado científico que están por encima de un simple conjunto de axiomas: son el llamado paradigma.

Y el cambio de paradigma en sí mismo comporta fases difíciles de superar.

Cuando los modelos nuevos intentan desbancar los antiguos se produce una confrontación real entre paradigmas hasta la aceptación del nuevo modelo que no siempre discurre por los caminos de la lógica (Kuhn 1975).

Esperemos que no se imponga la hipótesis de Max Planck:

“Una verdad científica no triunfa a base de convencer a sus oponentes y hacerles ver la luz, sino más bien lo contrario, porque sus oponentes eventualmente van muriendo y crece una nueva generación que está familiarizada con ella” (Kuhn 1975).

6.6. Aportaciones

Las aportaciones del trabajo son principalmente haber iniciado un camino en los tratamientos en reproducción, ya no sólo en el ámbito de la enfermería sino en la atención sanitaria en fertilidad.

A nuestro parecer puede ser el primer paso de un cambio de paradigma donde en el futuro los tratamientos en reproducción tengan por un lado una manera de proceder en equipo interdisciplinar de salud, ya que se ha probado superior en todos los parámetros, respecto a una atención fragmentada en pequeños compartimientos estancos.

Nuestra manera de entender la atención, mediante equipos de salud, acorde también con la ley de ordenación de las profesiones sanitarias, puede parecer diferir precisamente de la filosofía de la tesis presentada, pues la tesis busca probar la práctica de un grupo versus otro grupo.

Justamente el contrario, nuestra intención es probar el valor de los profesionales de enfermería en la atención de la pareja infértil para ser considerada no sólo por el público y el resto de profesiones, sino también por las propias enfermeras como de igual a igual al resto del equipo.

Sólo así se podrán formar equipos de salud, sino no pasaran de meros grupos.

Según el diccionario de la Real Academia Española:

Grupo: Pluralidad de seres o cosas que forman un conjunto material o mentalmente considerado.

Equipo: Grupo de personas organizado para una investigación o servicio determinado.

Aportamos una pequeña contribución a la creciente demanda en la atención centrada en el paciente, probablemente en un futuro no muy lejano la única manera de afrontar la atención sanitaria.

Para que la ciencia enfermera sea tomada en consideración dentro de éste equipo debe de probarse su valor mediante estudios científicos bien diseñados y realizados como el presente.

Por otro lado aportamos un protocolo probado para la estimulación ovárica con inseminación intrauterina por parte de graduados en enfermería con niveles de baja complejidad, sencilla y segura, comparable al menos con el control médico tradicional. Los beneficios de éste protocolo podrían revertir tanto en los profesionales (médicos y enfermeras), en la población tratada, en los propios tratamientos por ser un protocolo fiable y sencillo y en las clínicas que pueden ofrecer probablemente con mejoras en la eficiencia una atención integrada en los procesos, asegurando la continuidad asistencial y evitando el fraccionamiento de los procesos asistenciales atendidos por los diferentes titulados o especialistas.

Por tanto aportamos la posibilidad de cumplir la ley de ordenación de las profesiones sanitarias que busca la atención sanitaria integral mediante estas prácticas en un equipo multidisciplinar.

6.7. Recomendaciones

Respecto a **futuras líneas de investigación** consideramos que se deberían realizar nuevos trabajos randomizados y controlados en estudios multicéntricos, en otras técnicas como el seguimiento de la fecundación in-vitro o la transferencia embrionaria y también en las tasas de niño en casa, la valoración emocional o la mejora de la satisfacción.

Queda pendiente la valoración costo-efectividad de la utilización de un protocolo de ésta índole e investigar la aceptación de éstas prácticas entre los profesionales dedicados a la reproducción.

También desconocemos las necesidades formativas para asumir las competencias clínicas necesarias.

Estos trabajos constituyen un desafío metodológico pero a nuestro entender también una gran oportunidad de mejora de la atención de la pareja infértil.

Respecto al **legislador** la adopción de medidas encaminadas a continuar el trabajo de la LOPS en el sentido de realzamiento de los equipos sanitarios.

Debe continuar el trabajo iniciado con la Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantía y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios para la prescripción enfermera. A nuestro entender el probado modelo británico sería una excelente solución pero escapa de los límites del trabajo de ésta tesis. Es decir la formación complementaria para la prescripción de cualquier medicamento.

Respecto a las **sociedades científicas** y en particular la Sociedad Española de Fertilidad la adopción de los profesionales graduados en enfermería como asociados numerarios

de pleno derecho aceptando su participación en los mismos órganos que lo hacen el resto de numerarios tanto en los órganos directivos como en los grupos de interés, imitando a las sociedades científicas como la ESHRE o la ASRM. También la adaptación de los protocolos de actuación en fertilidad del Royal College of Nursing pueden ser medidas de apoyo a estas prácticas. ANEXO 6.

A los **colegios profesionales** el trabajo de comunicación a través de los medios tradicionales y redes sociales del trabajo de la enfermería. Existe una ingente tarea pedagógica sobre el servicio que puede realizar la profesión a la sociedad, la mayor parte de las veces desconocido.

7. Conclusiones

1.-El control por parte del staff de enfermería es igual o equivalente al control del staff médico en la estimulación ovárica controlada, con un mismo protocolo de estimulación, estableciéndose tasas de ovulación sin diferencias estadísticamente significativas por nivel sérico de progesterona.

2.- No se establecen diferencias estadísticamente significativas en el control por parte del grupo de enfermería respecto al control por parte del grupo médico en tasas de embarazo por b-HCG positiva.

3.- Las tasas de embarazo con saco gestacional intraútero son equivalentes en el control por parte de enfermería respecto al control por parte del médico.

4.- Las complicaciones durante los protocolos de estimulación no se diferencian de manera significativa entre ambos grupos por cualquier causa.

5.- Las tasas de complicación por hiperrespuesta con más de 6 folículos mayores de 12 mm o más de 3 folículos mayores de 18 mm , incluyendo el síndrome de hiperestimulación ovárica, tasas de embarazo múltiple y tasas de aborto son comparables en ambos grupos y no presentan diferencias significativas.

8. Bibliografía

- Abbotts, C., Salgado-Braga, C. & Audibert-Gros, C., 2011. A redesigned follitropin alfa pen injector for infertility: results of a market research study. *Patient preference and adherence*, 5, pp.315–31.
- Abdalla, H. & Thum, M.Y., 2004. An elevated basal FSH reflects a quantitative rather than qualitative decline of the ovarian reserve. *Human reproduction (Oxford, England)*, 19(4), pp.893–8.
- Akanji Tijani, H. & Bhattacharya, S., 2010. The role of intrauterine insemination in male infertility. *Human fertility Cambridge England*, 120(6), pp.226–232.
- Aleu, D.D., 1883. *Tesis Doctoral: De la necesidad de encaminar por nueva senda la educación higiénico-moral de la mujer*. Universitat de Barcelona.
- Alfredsson, J., 1988. Incidence of spontaneous abortion following artificial insemination by donor. *International journal of fertility*, 33(4), pp.241–5.
- Almero-Canet, A., Lopez-Ferrer, M. & Sales-Orts, R., 2013. La colaboración interinstitucional en la producción científica española en Enfermería: análisis de redes sociales. *Enfermería Clínica*, 23(03).
- Alper, M.M., Smith, L.P. & Sills, E.S., 2009. Ovarian hyperstimulation syndrome: current views on pathophysiology, risk factors, prevention, and management. *Journal of experimental & clinical assisted reproduction*, 6, p.3.
- Al-Ramahi, M., Leader, A. & Léveillé, M.C., 1998. An allergic reaction following intrauterine insemination. *Human reproduction (Oxford, England)*, 13(12), pp.3368–70.
- Allan, H. & Barber, D., 2004. Nothing out of the ordinary: advanced fertility nursing practice. *Human fertility Cambridge England*, 7(4), pp.277–284.
- Allen, N.C. et al., 1985. Intrauterine insemination: a critical review. *Fertility and sterility*, 44(5), pp.569–80.
- American Society for Reproductive Medicine, 1997. Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis: 1996. *Fertility and sterility*, 67(5), pp.817–21.
- Amuzu, B.J. & Shapiro, S.S., 1993. Variation in spontaneous abortion rate relates to the indication for therapeutic donor insemination. *Obstetrics and gynecology*, 82(1), pp.128–31.
- Aranguren, E. et al., 2005. [Prognostic value of the reception, attendance and classification of patients in the emergency department of a tertiary hospital]. *Anales del sistema sanitario de Navarra*, 28(2), pp.177–88.

- Ashcroft, S., 2000. Developing the clinical nurse specialist 's role in fertility : do patients benefit ? *Human Fertility*, 3(4), pp.265–267.
- Baart, E.B. et al., 2007. Milder ovarian stimulation for in-vitro fertilization reduces aneuploidy in the human preimplantation embryo: a randomized controlled trial. *Human reproduction (Oxford, England)*, 22(4), pp.980–8.
- Badawy, A., Elnashar, A. & Eltotongy, M., 2009. Effect of sperm morphology and number on success of intrauterine insemination. *Fertility and sterility*, 91(3), pp.777–81.
- Baird, D.D., Weinberg, C.R. & Rowland, A.S., 1991. Reporting Errors in Time-to-Pregnancy Data Collected with a Short Questionnaire: Impact on Power and Estimation of Fecundability Ratios. *Am. J. Epidemiol.*, 133(12), pp.1282–1290.
- Balasch, J., 2001. Follicular development and hormone concentrations following recombinant FSH administration for anovulation associated with polycystic ovarian syndrome: prospective, randomized comparison between low-dose step-up and modified step-down regimens. *Human Reproduction*, 16(4), pp.652–656.
- Bancsi, L.F.J.M.M. et al., 2004. Impact of repeated antral follicle counts on the prediction of poor ovarian response in women undergoing in vitro fertilization. *Fertility and sterility*, 81(1), pp.35–41.
- Barber, D. et al., 1996. Nurses performing embryo transfer: successful outcome of in-vitro fertilization. *Human reproduction Oxford England*, 11(1), pp.105–108.
- Barber, D., 1997. Research into the role of fertility nurses for the development of guidelines for clinical practice. *Human reproduction (Oxford, England)*, 12(11 Suppl), pp.195–7.
- Barber, D., 2002. The extended role of the nurse: practical realities. *Human fertility Cambridge England*, 5(1), pp.13–16.
- Barratt, C.L.R. et al., 1995. Andrology: Clinical value of sperm morphology for in-vivo fertility: comparison between World Health Organization criteria of 1987 and 1992. *Hum. Reprod.*, 10(3), pp.587–593.
- Bartoov, B. et al., 1993. Estimating fertility potential via semen analysis data. *Hum. Reprod.*, 8(1), pp.65–70.
- Barwin, B., 1974. Intrauterine insemination of husband's semen. *J Reprod Fertil.*, 36(1), pp.101–6.
- Beck, W., 1984. Two hundred years of artificial insemination. *Fertility and sterility*, 41(2), pp.193–5.
- Beecham, L., 2000. NHS workforce planning must be integrated. *BMJ (Clinical research ed.)*, 320(7241), p.1025.

- Benatar, D., 2006. *Better Never to Have Been* 1st ed., Oxford: Oxford University Press.
- Bensdorp, A et al., 2010. Intra-uterine insemination for male subfertility (Review)
Intra-uterine insemination for male subfertility. *Cochrane database of systematic reviews (Online)*, (11).
- Beortegui Urdánoz, E. et al., 2012. [Experience on the implementation of the advanced clinical nursing practice in an oncology unit]. *Revista de enfermería*, 35(12), pp.46–52.
- Besselink, D.E. et al., 2008. Cervical insemination versus intra-uterine insemination of donor sperm for subfertility. *Cochrane database of systematic reviews (Online)*, (2), p.CD000317.
- Bhattacharya, S. et al., 2008. Clomifene citrate or unstimulated intrauterine insemination compared with expectant management for unexplained infertility: pragmatic randomised controlled trial. *BMJ (Clinical research ed.)*, 337, p.a716.
- Bhattacharya, S. et al., 2009. The epidemiology of infertility in the North East of Scotland. *Human reproduction (Oxford, England)*, 24(12), pp.3096–107.
- Biljan, M.M. et al., 1999. Prospective randomized double-blind trial of the correlation between time of administration and antiestrogenic effects of clomiphene citrate on reproductive end organs. *Fertility and sterility*, 71(4), pp.633–8.
- Birch, H., 2001. The extended role of the nurse – opportunity or threat ? *Human fertility*, 4, pp.138–144.
- Björndahl, L. & Kvist, U., 2003. Sequence of ejaculation affects the spermatozoon as a carrier and its message. *Reproductive biomedicine online*, 7(4), pp.440–8.
- Blacker, C.M. et al., 1997. Unexplained infertility: evaluation of the luteal phase; results of the National Center for Infertility Research at Michigan. *Fertility and sterility*, 67(3), pp.437–42.
- BOE, 2009. *Ley 28/2009, de 30 de diciembre, de modificación de la Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios.*
- Boivin, J. et al., 2007. International estimates of infertility prevalence and treatment-seeking: potential need and demand for infertility medical care. *Human reproduction (Oxford, England)*, 22(6), pp.1506–12.
- Bolúmar, F. et al., 2000. Body mass index and delayed conception: a European Multicenter Study on Infertility and Subfecundity. *American journal of epidemiology*, 151(11), pp.1072–9.
- Bonde, J.P. et al., 1998. Relation between semen quality and fertility: a population-based study of 430 first-pregnancy planners. *Lancet*, 352(9135), pp.1172–7.

- Boomsma, C. et al., 2007. Semen preparation techniques for intrauterine insemination. *Cochrane database of systematic reviews*, (4).
- Brailly, S. et al., 1981. Androgens and Progestins in the Human Ovarian Follicle: Differences in the Evolution of Preovulatory, Healthy Nonovulatory, and Atretic Follicles. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 53(1), pp.128–134.
- Bristow, R.E. & Karlan, B.Y., 1996. Ovulation induction, infertility, and Bristow, R. E., & Karlan, B. Y. (1996). Ovulation induction, infertility, and ovarian cancer risk. *Fertility and sterility*, 66(4), 499–507. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8816606>ovarian cancer risk. *Fertility and sterility*, 66(4), pp.499–507.
- Broekmans, F.J. et al., 2006. A systematic review of tests predicting ovarian reserve and IVF outcome. *Human reproduction update*, 12(6), pp.685–718.
- Broer, S.L. et al., 2011. AMH and AFC as predictors of excessive response in controlled ovarian hyperstimulation: a meta-analysis. *Human reproduction update*, 17(1), pp.46–54.
- Broer, S.L. et al., 2009. The role of antimullerian hormone in prediction of outcome after IVF: comparison with the antral follicle count. *Fertility and sterility*, 91(3), pp.705–14.
- Broers, C.J.M. et al., 2006. [Nurse practitioner equally as good as a resident in the treatment of stable patients after recent myocardial infarction, but with more patient satisfaction]. *Ned Tijdschr Geneeskde*, Nov 18(150 (46)), pp.2544–8.
- Brugués Brugués, A. et al., 2008. Abordaje de la demanda de visitas espontáneas de un equipo de atención primaria mediante una guía de intervenciones de enfermería. *Atención Primaria*, 40(8), pp.387–391.
- Bruna-Catalán, I. & Menabrito, M., 2011. Ovulation induction with minimal dose of follitropin alfa: a case series study. *Reproductive biology and endocrinology : RB&E*, 9, p.142.
- Camps, J., 2000. «Aportació al coneixement de la doctora Dolors Aleu i Riera, metgessa catalana (1857-1913). *Gimbernat*, 34, p.167.
- Camus, E. et al., 1999. Pregnancy rates after in-vitro fertilization in cases of tubal infertility with and without hydrosalpinx: a meta-analysis of published comparative studies. *Human reproduction (Oxford, England)*, 14(5), pp.1243–9.
- Cano, A. & Mir, I., 2011. Enseñanza de la Salud Reproductiva en una Escuela Universitaria de Enfermería. *Rev Iberoam Fert Rep Hum*, 28(2).
- Cantineau, A.E., Janssen, M.J. & Cohlen, B.J., 2010. Synchronised approach for intrauterine insemination in subfertile couples. *Cochrane database of systematic reviews (Online)*, (4), p.CD006942.

- Cantineau, A.E.P. et al., 2004. Intrauterine insemination versus Fallopian tube sperm perfusion in non-tubal subfertility: a systematic review based on a Cochrane review. *Human reproduction (Oxford, England)*, 19(12), pp.2721–9.
- Cantineau, A.E.P., Cohlen, B.J. & Heineman, M.J., 2007. Ovarian stimulation protocols (anti-oestrogens, gonadotrophins with and without GnRH agonists/antagonists) for intrauterine insemination (IUI) in women with subfertility. *Cochrane database of systematic reviews (Online)*, (2), p.CD005356.
- Casper, R.F., 2007. Aromatase inhibitors in ovarian stimulation. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, 106(1-5), pp.71–5.
- Castillo, J.C. et al., 2010. Grado de satisfacción en las donantes de ovocitos con un nuevo protocolo. *Rev Iberoam Fert Rep Hum*, 27(5), pp.389–95.
- CDC, 2006. Births: Final Data for 2004. *National Vital Statistics*, 55(1).
- CDC, 2000. Contribution of assisted reproductive technology and ovulation-inducing drugs to triplet and higher-order multiple births--United States, 1980-1997. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report*, 49(24), pp.535–8.
- Cedrin-Durnerin, I. et al., 2006. Timing of FSH administration for ovarian stimulation in normo-ovulatory women: comparison of an early or a mid follicular phase initiation of a short-term treatment. *Human reproduction (Oxford, England)*, 21(11), pp.2941–7.
- Centola, G.M. et al., 1998. Comparison of sperm separation methods: effect on recovery, motility, motion parameters, and hyperactivation. *Fertility and sterility*, 70(6), pp.1173–5.
- Cernuda, D. et al., 2012. Beneficios y limitaciones del cocultivo en pacientes de edad materna avanzada. *Rev Iberoam Fert Rep Hum*, 29(Suplemento 1), p.320.
- Cohen, M.R., 1962. Intrauterine insemination. *International journal of fertility*, 7, pp.235–40.
- Collins, J.A., Burrows, E.A. & Wilan, A.R., 1995. The prognosis for live birth among untreated infertile couples. *Fertility and sterility*, 64(1), pp.22–8.
- Cooper, T.G. et al., 2010. World Health Organization reference values for human semen characteristics. *Human reproduction update*, 16(3), pp.231–45.
- Coppus, S.F.P.J. et al., 2009. Evaluating prediction models in reproductive medicine. *Human reproduction (Oxford, England)*, 24(8), pp.1774–8.
- Corrigan, E., 2002a. El papel de la Enfermera de Reproducción Asistida en Europa. *Rev Iberoam Fert Rep Hum*, XXIV Congr, pp.108–11.
- Corrigan, E., 2002b. Nurses as equals in the multidisciplinary team. *Human fertility (Cambridge, England)*, 5(1 Suppl), pp.S37–40.

- Corrigan, E. et al., 1994. The effect of halving the standard dose of cryopreserved semen for donor insemination: a controlled study of conception rates. *Hum. Reprod*, 9(2), pp.330–333.
- Corson, S.L. et al., 1986. The cervical cap for home artificial insemination. *The Journal of reproductive medicine*, 31(5), pp.349–52.
- Cortada, J., Gallud, S. & Checa, M.A., 2012. Estimulación ovárica controlada por enfermería. *Rev Iberoam Fert Rep Hum*, 29(Suplemento 1), pp.77–80.
- Costello, M.F. et al., 2006. Power doppler ultrasound assessment of the relationship between age and ovarian perifollicular blood flow in women undergoing in vitro fertilization treatment. *Journal of assisted reproduction and genetics*, 23(9-10), pp.359–65.
- Coulon, L., 1982. Artificial insemination - a new role for nurses in fertility clinics. *The Lamp*, 39, pp.45–6.
- Cox, N.H., 1999. The expanding role of nurses in surgery and prescribing in British departments of dermatology. Therapy Guidelines and Audit Subcommittee of the British Association of Dermatologists. *The British journal of dermatology*, 140(4), pp.681–684.
- Creedon, R. et al., 2009. An evaluation of nurse prescribing. Part 1: a literature review. *British journal of nursing*, 18(21), pp.1322–7.
- Crosignani, P.G. & Rubin, B.L., 2000. Optimal use of infertility diagnostic tests and treatments. The ESHRE Capri Workshop Group. *Human reproduction (Oxford, England)*, 15(3), pp.723–32.
- Custers, I.M. et al., 2009. Immobilisation versus immediate mobilisation after intrauterine insemination: randomised controlled trial. *BMJ (Clinical research ed.)*, 339, p.b4080.
- Custers, I.M. et al., 2008. Intrauterine insemination: how many cycles should we perform? *Human reproduction (Oxford, England)*, 23(4), pp.885–8.
- Chachamovich, J. et al., 2010. Investigating quality of life and health-related quality of life in infertility: a systematic review. *J Psychosom Obstet Gynaecol*, 31(2), pp.101–10.
- Chan, L.C. & Hey, E., 2006. Can all neonatal resuscitation be managed by nurse practitioners? *Archives of disease in childhood. Fetal and neonatal edition*, 91(1), pp.F52–5.
- Chancey, L., 2006. *Voluntary Childlessness in the United States: Recent trends by cohort and period*. Louisiana State University.
- Chandra, A. & Stephen, E.H., 1998. Impaired fecundity in the United States: 1982-1995. *Family planning perspectives*, 30(1), pp.34–42.

- Chapron, C. et al., 2001. [Complications of laparoscopy in gynecology]. *Gynécologie, obstétrique & fertilité*, 29(9), pp.605–12.
- Checa, M.A., Manau, D. & Martinez, F., 2012. *Estilo de Vida y Fertilidad*, Médica Panamericana.
- Check, J.H. et al., 2013. Effect of triple line vs isoechogenic endometrial texture on pregnancy outcome following embryo transfer according to use of controlled ovarian stimulation (COH) or estrogen/progesterone replacement. *Clinical and experimental obstetrics & gynecology*, 40(1), pp.37–9.
- Christen, M. et al., 2011. The redesigned follitropin α pen injector for infertility treatment. *Expert opinion on drug delivery*, 8(6), pp.833–9.
- Christin-Maitre, S. & Hugues, J.N., 2003. A comparative randomized multicentric study comparing the step-up versus step-down protocol in polycystic ovary syndrome. *Human reproduction (Oxford, England)*, 18(8), pp.1626–31.
- Dalphonse, S., 1997. Choosing to be childfree. *ZPG reporter*, 29(3), pp.1, 6.
- Dankert, T. et al., 2007. A randomized clinical trial of clomiphene citrate versus low dose recombinant FSH for ovarian hyperstimulation in intrauterine insemination cycles for unexplained and male subfertility. *Human reproduction (Oxford, England)*, 22(3), pp.792–7.
- Delamaire, M. & Lafortune, G., 2010. Nurses in Advanced Roles: A Description and Evaluation of Experiences in 12 Developed Countries.
- Demirel, A. & Gurgan, T., 2007. Comparison of different gonadotrophin preparations in intrauterine insemination cycles for the treatment of unexplained infertility: a prospective, randomized study. *Human reproduction (Oxford, England)*, 22(1), pp.97–100.
- Departament de Salut. Generalitat de Catalunya., 2011. *Protocol d' estudi i tractament de l' esterilitat* Departament de Salut. Generalitat de Catalunya., ed., Barcelona: Direcció General de Regulació, Planificació i Recursos Sanitaris.
- Department of Health, 1999. *Making a difference. Strengthening the nursing, midwifery and health visiting contribution to health and health care*, London: Department of Health.
- Diamond, M.P. et al., 1983. Pregnancy following use of the cervical cup for home artificial insemination utilizing homologous semen. *Fertility and sterility*, 39(4), pp.480–4.
- Diaz, C. et al., 2009. Particularidades de los tratamientos de Reproducción Asistida en una población inmigrante. *Rev Iberoam Fert Rep Hum*, 26(2), pp.91–8.

- Díaz-Membrives, M., Farrero-Muñoz, S. & Lluch-Canut, M.T., 2012. [Characteristics of nursing publications in journals with impact factor]. *Enfermería clínica*, 22(5), pp.247–54.
- Dickey, R.P., 2009. Strategies to reduce multiple pregnancies due to ovulation stimulation. *Fertility and sterility*, 91(1), pp.1–17.
- Dodson, W.C. et al., 1998. A randomized comparison of the methods of sperm preparation for intrauterine insemination. *Fertility and sterility*, 70(3), pp.574–5.
- Dodson, W.C. et al., 1987. Superovulation with intrauterine insemination in the treatment of infertility: a possible alternative to gamete intrafallopian transfer and in vitro fertilization. *Fertility and sterility*, 48(3), pp.441–5.
- Domar, A.D., Zuttermeister, P.C. & Friedman, R., 1993. The psychological impact of infertility: a comparison with patients with other medical conditions. *Journal of psychosomatic obstetrics and gynaecology*, 14 Suppl, pp.45–52.
- Driscoll, G.L.L. et al., 2000. A prospective, randomized, controlled, double-blind, double-dummy comparison of recombinant and urinary HCG for inducing oocyte maturation and follicular luteinization in ovarian stimulation. *Human reproduction (Oxford, England)*, 15(6), pp.1305–10.
- Dunson, D.B., Baird, D.D. & Colombo, B., 2004. Increased infertility with age in men and women. *Obstetrics and gynecology*, 103(1), pp.51–6.
- Dunson, D.B., Colombo, B. & Baird, D.D., 2002. Changes with age in the level and duration of fertility in the menstrual cycle. *Human reproduction (Oxford, England)*, 17(5), pp.1399–403.
- EH, N. et al., 2003. Is there any difference in pregnancy and implantation rates when nurses perform embryo transfer in an IVF-ET program? *Gynecol Obstet Invest.*, 56(1):1-5(Jul 14).
- Emanuel, M.H. et al., 2012. First experiences with hysterosalpingo-foam sonography (HyFoSy) for office tubal patency testing. *Human reproduction (Oxford, England)*, 27(1), pp.114–7.
- Ericsson, R., Langevin, C. & Nishino, M., 1973. Isolation of fractions rich in human Y sperm. *Nature*, 246(5433), pp.421–4.
- Espey, L.L., 1974. Ovarian proteolytic enzymes and ovulation. *Biology of reproduction*, 10(2), pp.216–35.
- Esteves, S.C. et al., 2012. Critical appraisal of World Health Organization's new reference values for human semen characteristics and effect on diagnosis and treatment of subfertile men. *Urology*, 79(1), pp.16–22.
- Evers, J.L.H., 2002. Female subfertility. *Lancet*, 360(9327), pp.151–9.

- Fabrellas, N. et al., 2013. A program of nurse algorithm-guided care for adult patients with acute minor illnesses in primary care. *BMC family practice*, 14(1), p.61.
- Fabrellas, N. et al., 2011. Nurse management of “same day” consultation for patients with minor illnesses: results of an extended programme in primary care in Catalonia. *Journal of advanced nursing*, 67(8), pp.1811–6.
- Fancsovits, P. et al., 2005. Catheter type does not affect the outcome of intrauterine insemination treatment: a prospective randomized study. *Fertility and sterility*, 83(3), pp.699–704.
- Farquhar, C.M. et al., 2013. A randomized controlled trial of fallopian tube sperm perfusion compared with standard intrauterine insemination for women with non-tubal infertility. *Human reproduction (Oxford, England)*.
- Fernández, B., 2005. *Fundamentos de Reproducción Asistida para Enfermería C*. Vistahermosa, ed., Alicante.
- Fernandez-Shaw, S. et al., 2009. Embarazo múltiple en inseminación artificial conyugal en España : incidencia y conductas de prevención. *Rev Iberoam Fert Rep Hum*, 26(3), pp.203–12.
- Fernandez-Shaw, S. et al., 2010. Registro de inseminaciones (IAC-IAD) de la SEF 2008. *Rev Iberoam Fert Rep Hum*, 27(Suplemento 2), pp.37–52.
- Ferraretti, A.P. et al., 2012. Assisted reproductive technology in Europe, 2008: results generated from European registers by ESHRE. *Human reproduction (Oxford, England)*, 27(9), pp.2571–84.
- Ferraretti, A.P. et al., 2013. Assisted reproductive technology in Europe, 2009: results generated from European registers by ESHRE. *Human reproduction (Oxford, England)*.
- Fiedler, K. & Ezcurra, D., 2012. Predicting and preventing ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS): the need for individualized not standardized treatment. *Reproductive biology and endocrinology : RB&E*, 10, p.32.
- Figueredo-Gaspari, E., 2005. Valoración curricular de las publicaciones científicas. *Medicina clínica*. Available at: [http://scholar.google.com.br/scholar?q=Valoración curricular de las publicaciones científicas#0](http://scholar.google.com.br/scholar?q=Valoración+curricular+de+las+publicaciones+científicas#0) [Accessed August 15, 2013].
- Fong, S.A. et al., 2011. Multiple pregnancy after gonadotropin-intrauterine insemination: an unavoidable event? *ISRN obstetrics and gynecology*, 2011, p.465483.
- Foote, R.H. & Carney, E.W., 1988. Factors limiting reproductive efficiency in selected laboratory animals. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 541, pp.683–96.
- Ford, W.C., Whittington, K. & Williams, A.C., 1997. Reactive oxygen species in human sperm suspensions: production by leukocytes and the generation of

- NADPH to protect sperm against their effects. *International journal of andrology*, 20 Suppl 3, pp.44–9.
- Foye, H., Chamberlin, R. & Charney, E., 1977. Content and emphasis of well-child visits. Experienced nurse practitioners vs pediatricians. *American journal of diseases of children (1960)*, 131(7), pp.793–7.
- Francisco, C. et al., 2011. [Ovarian hyperstimulation syndrome in a spontaneous pregnancy]. *Acta médica portuguesa*, 24 Suppl 3, pp.635–8.
- Galao, R., 2009. Enfermería de Práctica Avanzada en España. *Index de Enfermería [Index Enferm] (edición digital)*, 18(4), pp.221–223.
- Gálvez Toro, A., Amezcua, M. & Hueso Montoro, C., 2005. CUIDEN Citación y la valoración de las publicaciones científicas enfermeras. *Index de Enfermería*, 14(51), pp.07–09.
- Ghosh, D. et al., 1997. Serum concentrations of oestradiol-17beta, progesterone, relaxin and chorionic gonadotrophin during blastocyst implantation in natural pregnancy cycle and in embryo transfer cycle in the rhesus monkey. *Human Reproduction*, 12(5), pp.914–920.
- Gilbert, D., 2006. *Stumbling on Happiness*, New York: Knopf.
- Van Gils, W. & Kraaykamp, G., 2008. The Emergence of Dual-Earner Couples: A Longitudinal Study of the Netherlands. *International Sociology*, 23(3), pp.345–366.
- Glatstein, I.Z. et al., 1995. The reproducibility of the postcoital test: a prospective study. *Obstetrics and gynecology*, 85(3), pp.396–400.
- Gnoth, C. et al., 2003. Time to pregnancy: results of the German prospective study and impact on the management of infertility. *Human reproduction (Oxford, England)*, 18(9), pp.1959–66.
- Goldstein, S.R., 1990. Incorporating endovaginal ultrasonography into the overall gynecologic examination. *American journal of obstetrics and gynecology*, 162(3), pp.625–32.
- Gomez, R. et al., 2013. The effect of ovarian stimulation on the outcome of intrauterine insemination. *Archives of gynecology and obstetrics*.
- Gómez, R. et al., 2010. Physiology and pathology of ovarian hyperstimulation syndrome. *Seminars in reproductive medicine*, 28(6), pp.448–57.
- Gonzalez, M., 2010. Papel de la enfermera en una unidad de Reproduccion Humana. *Rev Iberoam Fert Rep Hum*, 27(Suplemento 1).
- Goodfellow, P.B., 2006. Flexible sigmoidoscopy performed by nurses. *Endoscopy*, 38(6), pp.624–6.

- Goverde, A.J. et al., 2005. Further considerations on natural or mild hyperstimulation cycles for intrauterine insemination treatment: effects on pregnancy and multiple pregnancy rates. *Human reproduction (Oxford, England)*, 20(11), pp.3141–6.
- Goverde, A.J. et al., 2000. Intrauterine insemination or in-vitro fertilisation in idiopathic subfertility and male subfertility: a randomised trial and cost-effectiveness analysis. *Lancet*, 355(9197), pp.13–8.
- Griffith, C.S. & Grimes, D.A., 1990. The validity of the postcoital test. *American journal of obstetrics and gynecology*, 162(3), pp.615–20.
- Gunnell, D.J. & Ewings, P., 1994. Infertility prevalence, needs assessment and purchasing. *J Public Health*, 16(1), pp.29–35.
- Guzick, D.S. et al., 1999. Efficacy of superovulation and intrauterine insemination in the treatment of infertility. National Cooperative Reproductive Medicine Network. *The New England journal of medicine*, 340(3), pp.177–83.
- Guzick, D.S. et al., 2001. Sperm morphology, motility, and concentration in fertile and infertile men. *The New England journal of medicine*, 345(19), pp.1388–93.
- Halman, L.J., Abbey, A. & Andrews, F.M., 1993. Why are couples satisfied with infertility treatment? *Fertility and sterility*, 59(5), pp.1046–54.
- Hall, D. & Wilkinson, A.R., 2005. Quality of care by neonatal nurse practitioners: a review of the Ashington experiment. *Archives of disease in childhood. Fetal and neonatal edition*, 90(3), pp.F195–200.
- Hassold, T. & Hunt, P., 2001. To err (meiotically) is human: the genesis of human aneuploidy. *Nature reviews. Genetics*, 2(4), pp.280–91.
- Heijnen, E.M.E.W. et al., 2007. A mild treatment strategy for in-vitro fertilisation: a randomised non-inferiority trial. *Lancet*, 369(9563), pp.743–9.
- Helmerhorst, F.M. et al., 2005. Intra-uterine insemination versus timed intercourse for cervical hostility in subfertile couples. *Cochrane database of systematic reviews (Online)*, (4), p.CD002809.
- Hendershot, G.E., Mosher, W.D. & Pratt, W.F., 1982. Infertility and age: an unresolved issue. *Family planning perspectives*, 14(5), pp.287–9.
- Hendin, B.N. et al., 2000. The effect of patient and semen characteristics on live birth rates following intrauterine insemination: a retrospective study. *Journal of assisted reproduction and genetics*, 17(5), pp.245–52.
- Hirsch, A.M. & Hirsch, S.M., 1989. The effect of infertility on marriage and self-concept. *Journal of obstetric, gynecologic, and neonatal nursing : JOGNN / NAACOG*, 18(1), pp.13–20.

- Hirsch, A.M. & Hirsch, S.M., 1995. The long-term psychosocial effects of infertility. *Journal of obstetric, gynecologic, and neonatal nursing : JOGNN / NAACOG*, 24(6), pp.517–22.
- Holz, K., Becker, R. & Schürmann, R., 1997. Ultrasound in the investigation of tubal patency. A meta-analysis of three comparative studies of Echovist-200 including 1007 women. *Zentralblatt für Gynäkologie*, 119(8), pp.366–73.
- Hoozemans, D.A. et al., 2008. Serial uterine artery Doppler velocity parameters and human uterine receptivity in IVF/ICSI cycles. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 31(4), pp.432–8.
- Horrocks, S., Anderson, E. & Salisbury, C., 2002. Systematic review of whether nurse practitioners working in primary care can provide equivalent care to doctors. *BMJ British Medical Journal*, 324(April), pp.819–823.
- Hull, M.G., 1994. Effectiveness of infertility treatments: choice and comparative analysis. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*, 47(2), pp.99–108.
- Hull, M.G. et al., 1985. Population study of causes, treatment, and outcome of infertility. *British medical journal (Clinical research ed.)*, 291(6510), pp.1693–7.
- Hull, M.G. et al., 1982. The value of a single serum progesterone measurement in the midluteal phase as a criterion of a potentially fertile cycle (“ovulation”) derived from treated and untreated conception cycles. *Fertility and sterility*, 37(3), pp.355–60.
- Hum, S.C. et al., 2008. How many cycles of intrauterine insemination should a couple be allowed to attempt? In *ESHRE 2008 Annual Meeting*.
- Hummel, W.P. & Talbert, L.M., 1989. Current management of a donor insemination program. *Fertility and sterility*, 51(6), pp.919–30.
- Hunault, C.C. et al., 2004. Two new prediction rules for spontaneous pregnancy leading to live birth among subfertile couples, based on the synthesis of three previous models. *Human reproduction (Oxford, England)*, 19(9), pp.2019–26.
- Hutchinson, G.E., 1981. *Introducción a la ecología de poblaciones*, Barcelona: Editorial Blume.
- Ibrahim, A.G., Badawi, F. & Tahlak, M., 2009. Heterotopic pregnancy: a growing diagnostic challenge. *BMJ case reports*, 2009.
- ICN, 2008. *The Scope of Practice, Standards and Competencies of the Advanced Practice Nurse*.

- Iglesias, B. et al., 2013. A randomized controlled trial of nurses vs. doctors in the resolution of acute disease of low complexity in primary care. *Journal of advanced nursing*.
- Illiffe, S., 2000. Nursing and the future of primary care. *BMJ (Clinical research ed.)*, 320(7241), pp.1020–1.
- Instituto Nacional de Estadística, 2012. Movimiento natural de la población 2011.
- Jacobson, C.K. & Heaton, T.B., 1991. Voluntary childlessness among American men and women in the late 1980's. *Social biology*, 38(1-2), pp.79–93.
- Jensen, T.K. et al., 1999. Fecundability in relation to body mass and menstrual cycle patterns. *Epidemiology (Cambridge, Mass.)*, 10(4), pp.422–8.
- Joffe, M., 1989. Feasibility of studying subfertility using retrospective self reports. *Journal of Epidemiology & Community Health*, 43(3), pp.268–274.
- Johnson, N.P. et al., 2010. PCOSMIC: a multi-centre randomized trial in women with PolyCystic Ovary Syndrome evaluating Metformin for Infertility with Clomiphene. *Human reproduction (Oxford, England)*, 25(7), pp.1675–83.
- Johnson, N.P., Mak, W. & Sowter, M.C., 2004. Surgical treatment for tubal disease in women due to undergo in vitro fertilisation. *Cochrane database of systematic reviews (Online)*, (3), p.CD002125.
- De Jonge, C., 2002. The clinical value of sperm nuclear DNA assessment. *Human fertility (Cambridge, England)*, 5(2), pp.51–3.
- Jung, A., Eberl, M. & Schill, W.B., 2001. Improvement of semen quality by nocturnal scrotal cooling and moderate behavioural change to reduce genital heat stress in men with oligoasthenoteratozoospermia. *Reproduction (Cambridge, England)*, 121(4), pp.595–603.
- Karinen, L. et al., 2004. Association between Chlamydia trachomatis antibodies and subfertility in the Northern Finland Birth Cohort 1966 (NFBC 1966), at the age of 31 years. *Epidemiology and infection*, 132(5), pp.977–84.
- Kennedy, S. et al., 2005. ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis. *Human reproduction (Oxford, England)*, 20(10), pp.2698–704.
- Killick, S., 2006. Extending the role of the IVF nurse towards providing complete treatment.
- Killick, S.R., 1999. Hysterosalpingo contrast sonography as a screening test for tubal patency in infertile women. *Journal of the Royal Society of Medicine*, 92(12), pp.628–31.
- Kocak, M. et al., 2010. Lyophilised hMG versus rFSH in women with unexplained infertility undergoing a controlled ovarian stimulation with intrauterine

- insemination: a prospective, randomised study. *Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology*, 26(6), pp.429–34.
- Kosmas, I.P. et al., 2007. Human chorionic gonadotropin administration vs. luteinizing monitoring for intrauterine insemination timing, after administration of clomiphene citrate: a meta-analysis. *Fertility and sterility*, 87(3), pp.607–12.
- Kovacs, G.T., 1999. What factors are important for successful embryo transfer after in-vitro fertilization? *Human Reproduction*, 14(3), pp.590–592.
- Krishnan, V., 1993. Religious homogamy and voluntary childlessness in Canada. *Sociological perspectives : SP : official publication of the Pacific Sociological Association*, 36(1), pp.83–93.
- Kroezen, M. et al., 2011. Nurse prescribing of medicines in Western European and Anglo-Saxon countries: a systematic review of the literature. *BMC health services research*, 11(1), p.127.
- Kuhn, T., 1975. *La estructura de las revoluciones científicas* 1st ed., Madrid: Fondo de Cultura Económica.
- Kwan, I. et al., 2008. Monitoring of stimulated cycles in assisted reproduction (IVF and ICSI). *The Cochrane database of systematic reviews*, (2), p.CD005289.
- Land, J.A. & den Hartog, J.E., 2006. Chlamydia antibody testing in subfertile women. *Drugs of today (Barcelona, Spain : 1998)*, 42 Suppl A, pp.35–42.
- Lashen, H. et al., 1999. Prediction of over-response to ovarian stimulation in an intrauterine insemination programme. *Human reproduction (Oxford, England)*, 14(11), pp.2751–4.
- Latter, S. et al., 2007. Evaluating the clinical appropriateness of nurses' prescribing practice: method development and findings from an expert panel analysis. *Quality & safety in health care*, 16(6), pp.415–21.
- Laurant, M. et al., 2005. Substitution of doctors by nurses in primary care. *Cochrane database of systematic reviews (Online)*, (2), p.CD001271.
- Lawrence, T.S., Dekel, N. & Beers, W.H., 1980. Binding of Human Chorionic Gonadotropin by Rat Cumuli Oophori and Granulosa Cells: A Comparative Study. *Endocrinology*, 106(4), pp.1114–1118.
- Leach, R.E. et al., 1997. Intensive hormone monitoring in women with unexplained infertility: evidence for subtle abnormalities suggestive of diminished ovarian reserve. *Fertility and sterility*, 68(3), pp.413–20.
- Ledger, W.L., 2010. Clinical utility of measurement of anti-mullerian hormone in reproductive endocrinology. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 95(12), pp.5144–54.

- Leiva, J.L. et al., 1985. Microorganisms in semen used for artificial insemination. *Obstetrics and gynecology*, 65(5), pp.669–72.
- Lenton, E. a, 2004. Stimulated intrauterine insemination: efficient, cost-effective, safe? *Human fertility Cambridge England*, 7(4), pp.253–265.
- Lequin, R.M., 2005. Enzyme immunoassay (EIA)/enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). *Clinical chemistry*, 51(12), pp.2415–8.
- Lete, I. et al., 2006. Aceptación del anillo anticonceptivo vaginal (NuvaRing ®). Estudio de la Sociedad Vasca de Contracepción. *Rev Iberoam Fert Rep Hum*, 23(2), pp.117–20.
- Leushuis, E. et al., 2009. Prediction models in reproductive medicine: a critical appraisal. *Human Reproduction Update*, 15(5), pp.537–552.
- Levin, R.J., 2011. Can the controversy about the putative role of the human female orgasm in sperm transport be settled with our current physiological knowledge of coitus? *The journal of sexual medicine*, 8(6), pp.1566–78.
- Lewis, C.E. & Resnik, B.A., 1967. Nurse clinics and progressive ambulatory patient care. *The New England journal of medicine*, 277(23), pp.1236–41.
- Li, H.W.R. et al., 2013. Role of baseline antral follicle count and anti-Mullerian hormone in prediction of cumulative live birth in the first in vitro fertilisation cycle: a retrospective cohort analysis. *PloS one*, 8(4), p.e61095.
- López, E. et al., 2004. Ovulation induction in women with polycystic ovary syndrome: randomized trial of clomiphene citrate versus low-dose recombinant FSH as first line therapy. *Reproductive biomedicine online*, 9(4), pp.382–90.
- López Ruiz, J., 2003. Orientación de la producción científica enfermera. *Nursing*, 21(4), pp.49–57.
- LOPS, 2003. *Ley 44/2003 de 21 de noviembre de Ordenación de las Profesiones Sanitarias*, Madrid: Congreso de los Diputados.
- Lucchini, C., Volpe, E. & Tocci, A., 2012. Comparison of intrafollicular sperm injection and intrauterine insemination in the treatment of subfertility. *Journal of assisted reproduction and genetics*, 29(10), pp.1103–9.
- Ludwig, A.K., Diedrich, K. & Ludwig, M., 2005. The process of decision making in reproductive medicine. *Seminars in reproductive medicine*, 23(4), pp.348–53.
- Macer, M.L. & Taylor, H.S., 2012. Endometriosis and infertility: a review of the pathogenesis and treatment of endometriosis-associated infertility. *Obstetrics and gynecology clinics of North America*, 39(4), pp.535–49.
- Macklon, N.S. & Fauser, B.C., 2000. Impact of ovarian hyperstimulation on the luteal phase. *Journal of reproduction and fertility. Supplement*, 55, pp.101–8.

- Magarick, R.H. & Brown, R.A., 1981. Social and emotional aspects of voluntary childlessness in vasectomized childless men. *Journal of biosocial science*, 13(2), pp.157–67.
- Mahdavi, A., Pejovic, T. & Nezhat, F., 2006. Induction of ovulation and ovarian cancer: a critical review of the literature. *Fertility and sterility*, 85(4), pp.819–26.
- Mandiola, M. & Al, E., 2008. Pregnancy rates in more than 1000 cycles of intrauterine insemination with donor sperm. How to optimise the number of cycles to be proposed. *ESHRE*.
- La Marca, A. et al., 2010. Anti-Mullerian hormone (AMH) as a predictive marker in assisted reproductive technology (ART). *Human reproduction update*, 16(2), pp.113–30.
- Martinez, M.T. et al., 2012. Transferencia embrionaria ecoguiada, influyen la distancia al fondo y el grosor endometrial en las tasas de implantación? *Rev Iberoam Fert Rep Hum*, 29(Suplemento 1).
- Martins, W.P. et al., 2013. Ultrasound for monitoring controlled ovarian stimulation: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*.
- Maruani, P. & Schwartz, D., 1983. Sterility and fecundability estimation. *Journal of theoretical biology*, 105(2), pp.211–9.
- Mastroianni, L., Laberge, J.L. & Rock, J., 1957. Appraisal of the efficacy of artificial insemination with husband's sperm and evaluation of insemination technics. *Fertility and sterility*, 8(3), pp.260–6.
- Matorras, R., 2001. Epidemiología de la esterilidad conyugal. *Actualizaciones Sociedad Española de Fertilidad*.
- Matorras, R. et al., 1996. Intrauterine insemination with frozen sperm increases pregnancy rates in donor insemination cycles under gonadotropin stimulation. *Fertility and sterility*, 65(3), pp.620–5.
- Matorras, R. et al., 2002. Ovarian stimulation in intrauterine insemination with donor sperm: a randomized study comparing clomiphene citrate in fixed protocol versus highly purified urinary FSH. *Human reproduction (Oxford, England)*, 17(8), pp.2107–11.
- Matorras, R., Hernandez, J. & Molero, D., 2008. *Tratado de Reproducción Humana para Enfermería* S. E. de Fertilidad, ed., Madrid: Editorial Medica Panamericana.
- Matorras, R., Hernández, J. & Molero, D., 2008. *Tratado de Reproducción Humana para Enfermería*, Madrid: Editorial Medica Panamericana.

- Mendel, S. & Feuchtinger, J., 2009. [Domains in the clinical practice of Clinical Nursing Experts in Germany and their correspondence with the internationally described “Advanced Nursing Practice”]. *Pflege*, 22(3), pp.208–16.
- Merviel, P. et al., 2010. Predictive factors for pregnancy after intrauterine insemination (IUI): an analysis of 1038 cycles and a review of the literature. *Fertility and sterility*, 93(1), pp.79–88.
- Mills, M. et al., 2011. Why do people postpone parenthood? Reasons and social policy incentives. *Human reproduction update*, 17(6), pp.848–60.
- Mineau, G.P. & Trussell, J., 1982. A specification of marital fertility by parents’ age, age at marriage and marital duration. *Demography*, 19(3), pp.335–50.
- Ministerio de Trabajo, 1973. *Orden 26 Abril 1973 por la que se aprueba el Estatuto del Personal Auxiliar Sanitario Titulado y Auxiliar de Clínica de la Seguridad Social*, Madrid.
- Moayeri, S.E. et al., 2009. Laparoscopy in women with unexplained infertility: a cost-effectiveness analysis. *Fertility and sterility*, 92(2), pp.471–80.
- Mol, B.W. et al., 1996. Reproducibility of the interpretation of hysterosalpingography in the diagnosis of tubal pathology. *Human reproduction (Oxford, England)*, 11(6), pp.1204–8.
- Montanaro Gauci, M. et al., 2001. Stepwise regression analysis to study male and female factors impacting on pregnancy rate in an intrauterine insemination programme. *Andrologia*, 33(3), pp.135–41.
- Moore, G., 1991. *Crossing the Chasm*, Harpers Business Essentials.
- Moreno, L., Garcia, A. & Jiménez, B., 2010. Consulta de Enfermería en Reproduccion Asistida. *Rev Iberoam Fert Rep Hum*, 27(5), pp.427–34.
- Morilla-Herrera, J.C. et al., 2012. Effectiveness of advanced practice nursing interventions in older people: protocol for a systematic review and qualitative study. *Journal of advanced nursing*.
- Morris, E.J., 2001. The role of infertility nurses in ovulation induction programmes. *Human fertility Cambridge England*, 4(1), pp.14–17.
- Morshedi, M. et al., 2003. Efficacy and pregnancy outcome of two methods of semen preparation for intrauterine insemination: a prospective randomized study. *Fertility and sterility*, 79 Suppl 3, pp.1625–32.
- Muirhead, M. & Lawton, J., 1998. A team approach to assisted conception treatment. *Human fertility (Cambridge, England)*, 1(1), pp.40–43.
- Mukherjee, S., Sharma, S. & Chakravarty, B.N., 2012. Letrozole in a low-cost in vitro fertilization protocol in intracytoplasmic sperm injection cycles for male factor

- infertility: A randomized controlled trial. *Journal of human reproductive sciences*, 5(2), pp.170–4.
- Mutlu, M.F. et al., 2013. Antral follicle count determines poor ovarian response better than anti-müllerian hormone but age is the only predictor for live birth in in vitro fertilization cycles. *Journal of assisted reproduction and genetics*, 30(5), pp.657–65.
- Nachtigall, R.D., Faure, N. & Glass, R.H., 1979. Artificial insemination of husband's sperm. *Fertility and sterility*, 32(2), pp.141–7.
- Nallella, K.P. et al., 2006. Significance of sperm characteristics in the evaluation of male infertility. *Fertility and sterility*, 85(3), pp.629–34.
- Nasseri, S. & Ledger, W.L., 2001. Clomiphene citrate in the twenty-first century. *Human fertility (Cambridge, England)*, 4(3), pp.145–51.
- Ng, E.H.Y. et al., 2005. Ovarian stromal blood flow in the prediction of ovarian response during in vitro fertilization treatment. *Human reproduction (Oxford, England)*, 20(11), pp.3147–51.
- NICE, 2013a. CG156 Fertility: full guideline.
- NICE, 2013b. CG156 Fertility: NICE guideline.
- NMC, 2005. Nursing and Midwifery Council definition of advanced nurse practitioners. , p.2005.
- Noordhuizen, S., de Graaf, P. & Sieben, I., 2010. The Public Acceptance of Voluntary Childlessness in the Netherlands: from 20 to 90 per cent in 30 years. *Social indicators research*, 99(1), pp.163–181.
- Nulsen, J.C. et al., 1993. A randomized and longitudinal study of human menopausal gonadotropin with intrauterine insemination in the treatment of infertility. *Obstetrics and gynecology*, 82(5), pp.780–6.
- Nuojua-Huttunen, S. et al., 1995. Intrafollicular insemination for the treatment of infertility. *Human reproduction (Oxford, England)*, 10(1), pp.91–3.
- Nyboe Andersen, A. et al., 2009. Assisted reproductive technology and intrauterine inseminations in Europe, 2005: results generated from European registers by ESHRE: ESHRE. The European IVF Monitoring Programme (EIM), for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). *Human reproduction (Oxford, England)*, 24(6), pp.1267–87.
- O'Connell, E. et al., 2009. An evaluation of nurse prescribing. Part 2: a literature review. *British journal of nursing*, 18(22), pp.1398–402.

- Oei, M.L. et al., 1992. A prospective, randomized study of pregnancy rates after transuterotubal and intrauterine insemination. *Fertility and sterility*, 58(1), pp.167–71.
- Oei, S.G. et al., 1998. Effectiveness of the postcoital test: randomised controlled trial. *BMJ (Clinical research ed.)*, 317(7157), pp.502–5.
- Olagundoye, V.O. & Adeghe, J.H., 2000. The value of gonadotrophin releasing hormone analogue in an intrauterine insemination (IUI) programme. *Journal of obstetrics and gynaecology : the journal of the Institute of Obstetrics and Gynaecology*, 20(2), pp.175–7.
- Oliveira, J.B.A. et al., 2012. A new ovarian response prediction index (ORPI): implications for individualised controlled ovarian stimulation. *Reproductive biology and endocrinology : RB&E*, 10, p.94.
- Olshansky, E.F., 1996. A counseling approach with persons experiencing infertility: implications for advanced practice nursing. *Advanced practice nursing quarterly*, 2(3), pp.42–7.
- Organizacion Mundial de la Salud, 2001. *Manual de laboratorio de la OMS para el examen del semen humano y la interacción entre el semen y el moco cervical. 4a ed.*, Ed. Médica Panamericana.
- Ormo, F., Pares, P. & Calaf, J., 2008. Enfermería en la sección ecográfica de la unidad de reproducción. In Sociedad Española de Fertilidad, ed. *Tratado de Reproducción Humana para Enfermería*. Madrid: Medica Panamericana, pp. 455–7.
- Orts Cortés, M.I., Richart Martínez, M. & Cabrero García, J., 2002. Factor de impacto en las revistas de enfermería. *Enfermería Clínica*, 12(6), pp.266–272.
- Out, H.J. et al., 1995. A prospective, randomized, assessor-blind, multicentre study comparing recombinant and urinary follicle stimulating hormone (Puregon versus Metrodin) in in-vitro fertilization. *Human reproduction (Oxford, England)*, 10(10), pp.2534–40.
- Page, H., 1989. Estimation of the prevalence and incidence of infertility in a population: a pilot study. *Fertility and sterility*, 51(4), pp.571–7.
- Papaioannou, S. et al., 2004. Tubal evaluation in the investigation of subfertility: a structured comparison of tests. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*, 111(12), pp.1313–21.
- Papanikolaou, E.G. et al., 2006. Incidence and prediction of ovarian hyperstimulation syndrome in women undergoing gonadotropin-releasing hormone antagonist in vitro fertilization cycles. *Fertility and sterility*, 85(1), pp.112–20.
- Pardo, C. et al., 2001. Características de la producción científica en enfermería en la década 1985-1994 | Enfermería Clínica. *Enfermería Clínica*, 11(02).

- Parihar, M., Mirge, A. & Hasabe, R., 2009. Hydrosalpinx functional surgery or salpingectomy? The importance of hydrosalpinx fluid in assisted reproductive technologies. *Journal of gynecological endoscopy and surgery*, 1(1), pp.12–6.
- Pashayan, N., Lyratzopoulos, G. & Mathur, R., 2006. Cost-effectiveness of primary offer of IVF vs. primary offer of IUI followed by IVF (for IUI failures) in couples with unexplained or mild male factor subfertility. *BMC health services research*, 6, p.80.
- Pearson Report, 2011. The 2011 Pearson Report. *The American Journal for Nurse Practitioners*.
- Pennings, G. & Ombelet, W., 2007. Coming soon to your clinic: patient-friendly ART. *Human reproduction (Oxford, England)*, 22(8), pp.2075–9.
- Petterson, B. et al., 1993. Twins, triplets, and cerebral palsy in births in Western Australia in the 1980s. *BMJ (Clinical research ed.)*, 307(6914), pp.1239–43.
- Pierce, J.G. & Parsons, T.F., 1981. Glycoprotein hormones: structure and function. *Annual review of biochemistry*, 50, pp.465–95.
- Polinder, S. et al., 2008. Cost-effectiveness of a mild compared with a standard strategy for IVF: a randomized comparison using cumulative term live birth as the primary endpoint. *Human reproduction (Oxford, England)*, 23(2), pp.316–23.
- Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine., 2012a. Diagnostic evaluation of the infertile female: a committee opinion. *Fertility and sterility*, 98(2), pp.302–7.
- Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine., 2012b. Diagnostic evaluation of the infertile male: a committee opinion. *Fertility and sterility*, 98(2), pp.294–301.
- Ragni, G. et al., 2001. Comparison of luteal phase profile in gonadotrophin stimulated cycles with or without a gonadotrophin-releasing hormone antagonist. *Human reproduction (Oxford, England)*, 16(11), pp.2258–62.
- Raine-Fenning, N. et al., 2009. Automated follicle tracking improves measurement reliability in patients undergoing ovarian stimulation. *Reproductive biomedicine online*, 18(5), pp.658–63.
- Rajashekar, L., Krishna, D. & Patil, M., 2008. Polycystic ovaries and infertility: Our experience. *Journal of human reproductive sciences*, 1(2), pp.65–72.
- Ramón, O. et al., 2009. Ultrasound-guided artificial insemination: a randomized controlled trial. *Human reproduction (Oxford, England)*, 24(5), pp.1080–4.
- Rawal, N., Drakeley, A. & Haddad, N., 2008. Intrauterine insemination practice in the UK. *Journal of obstetrics and gynaecology*, 28(7), pp.738–741.

- RCN, 2002. Royal College of Nursing: Fertility Nurse Group. Report of the Second Professional Survey. *Only available online on www.rcn.org.uk*.
- Registro SEF, 2011. R e g i s t r o S E F “ Registro de la Sociedad Española de Fertilidad : Técnicas de reproducción asistida (IA y FIV / ICSI). Año 2 . 011” Informe estadístico f i n a l.
https://www.registrosef.com/public/docs/sef2011_IAFIV.pdf, pp.33–39.
- Remohí et al., 2012. *Manual práctico de Esterilidad y Reproducción Humana* 4th ed., Madrid: Ed. Médica Panamericana.
- Requena, A. et al., 2008. Use of letrozole in assisted reproduction: a systematic review and meta-analysis. *Human reproduction update*, 14(6), pp.571–82.
- Rodgers, M. et al., 1995. Endocrinology: Variability in the immunoreactive and bioactive follicle stimulating hormone content of human urinary menopausal gonadotrophin preparations. *Hum. Reprod.*, 10(8), pp.1982–1986.
- Rodriguez, C.N., 2012. NANDA-NIC-NOC en Reproducción Asistida. *Rev Iberoam Fert Rep Hum*, 29(Suplemento 1), p.89.
- Roig, V., 2010. Los procesos de esterilización en una unidad de RA. *Rev Iberoam Fert Rep Hum*, 27(Suplemento 1), pp.134–7.
- Rojas Ocaña, M.J. & Rodríguez Rodríguez, J.B., 2000. [Triage area. Use and effectiveness of a protocol]. *Revista de enfermería (Barcelona, Spain)*, 23(6), pp.464–8.
- Rostad, B., Schei, B. & Sundby, J., 2006. Fertility in Norwegian women: results from a population-based health survey. *Scandinavian journal of public health*, 34(1), pp.5–10.
- Royal College of Nursing, 2008. Competencies : Specialist competencies for fertility nurses.
- Royal College of Nursing, 2004. Performing intra-uterine insemination and embryo transfer.
- Royal College of Nursing, 2006. Performing transvaginal ultrasound scanning.
- Ruiz, J.A. et al., 2010. Satisfacción con el uso de la pluma precargada de folitropina alfa (Gonaf) para la estimulación ovárica en pacientes en tratamiento con técnicas de reproducción asistida. *Rev Iberoam Fert Rep Hum*, 27(6), pp.471–85.
- Van Rumste, M.M.E. et al., 2006. Is controlled ovarian stimulation in intrauterine insemination an acceptable therapy in couples with unexplained non-conception in the perspective of multiple pregnancies? *Human reproduction (Oxford, England)*, 21(3), pp.701–4.

- Van Rumste, M.M.E. et al., 2008. The influence of the number of follicles on pregnancy rates in intrauterine insemination with ovarian stimulation: a meta-analysis. *Human reproduction update*, 14(6), pp.563–70.
- Sacks, P.C. & Simon, J.A., 1991. Infectious complications of intrauterine insemination: a case report and literature review. *International journal of fertility*, 36(6), pp.331–9.
- Sala, S., 2010. Prevención de la fertilidad en pacientes oncológicas. *Rev Iberoam Fert Rep Hum*, 27(Suplemento 1), pp.116–9.
- Saleh, A. et al., 2000. A randomized study of the effect of 10 minutes of bed rest after intrauterine insemination. *Fertility and sterility*, 74(3), pp.509–11.
- Salvage, J., 1998. It is time for nurses to acknowledge their place in Europe. *Nursing times*, 94(47), p.22.
- Salvatierra, V., 1968. Sobre la eficacia de la reproducción humana. *Actual Obst Gin*, 8, pp.81–93.
- Sandalinas, M., Márquez, C. & Munné, S., 2002. Spectral karyotyping of fresh, non-inseminated oocytes. *Molecular human reproduction*, 8(6), pp.580–5.
- Sangster-Gormley, E., Martin-Misener, R. & Burge, F., 2013. A case study of nurse practitioner role implementation in primary care: what happens when new roles are introduced? *BMC nursing*, 12, p.1.
- Sapre, N. et al., 2012. Nurse-led flexible cystoscopy in Australia: initial experience and early results. *BJU international*, 110 Suppl , pp.46–50.
- Schadewaldt, V. & Schultz, T., 2011. Nurse-led clinics as an effective service for cardiac patients: results from a systematic review. *International journal of evidence-based healthcare*, 9(3), pp.199–214.
- Schertz, J.C. et al., 2011. The redesigned follitropin alfa pen injector: results of the patient and nurse human factors usability testing. *Expert opinion on drug delivery*, 8(9), pp.1111–20.
- Schoen, E.J. et al., 1973. The health care team. The role of pediatric nurse practitioners as viewed by California pediatricians. *California medicine*, 118(1), pp.62–8.
- Sengoku, K. et al., 1999. The clinical efficacy of low-dose step-up follicle stimulating hormone administration for treatment of unexplained infertility. *Human reproduction (Oxford, England)*, 14(2), pp.349–53.
- Seymer, L.R., 1960. One hundred years ago. *The American journal of nursing*, 60, pp.658–61.
- Sharpe, R.M. & Franks, S., 2002. Environment, lifestyle and infertility--an inter-generational issue. *Nature cell biology*, 4 Suppl, pp.s33–40.

- Sheer, B. & Wong, F.K.Y., 2008. The development of advanced nursing practice globally. *Journal of nursing scholarship*, 40(3), pp.204–11.
- Shiu, A.T.Y., Lee, D.T.F. & Chau, J.P.C., 2012. Exploring the scope of expanding advanced nursing practice in nurse-led clinics: a multiple-case study. *Journal of advanced nursing*, 68(8), pp.1780–92.
- Shoham, Z. et al., 1991. Is it possible to run a successful ovulation induction program based solely on ultrasound monitoring? The importance of endometrial measurements. *Fertility and sterility*, 56(5), pp.836–41.
- Shum, N.F. et al., 2010. A comprehensive training programme for nurse endoscopist performing flexible sigmoidoscopy in Hong Kong. *Journal of clinical nursing*, 19(13-14), pp.1891–6.
- Silver, H.K., Ford, L.C. & Day, L.R., 1968. The pediatric nurse-practitioner program: expanding the role of the nurse to provide increased health care for children. *JAMA : the journal of the American Medical Association*, 204(4), pp.298–302.
- Sinclair, L. et al., 1998. Nurses performing embryo transfer: the development and results of the Birmingham experience. *Human reproduction (Oxford, England)*, 13(3), pp.699–702.
- Slama, R. et al., 2012. Estimation of the frequency of involuntary infertility on a nationwide basis. *Human reproduction (Oxford, England)*, 27(5), pp.1489–98.
- Slama, R., 2002. Time to pregnancy and semen parameters: a cross-sectional study among fertile couples from four European cities. *Human Reproduction*, 17(2), pp.503–515.
- Smale, S. et al., 2003. Upper gastrointestinal endoscopy performed by nurses: scope for the future? *Gut*, 52(8), pp.1090–4.
- Smallwood, A., 2005. Nurse-led elective cardioversion: an evidence-based practice review. *Nursing in critical care*, 10(5), pp.231–41.
- Smith, Y.R. et al., 1992. Allergic reactions to penicillin during in vitro fertilization and intrauterine insemination. *Fertility and sterility*, 58(4), pp.847–9.
- Snick, H.K. et al., 1997. The spontaneous pregnancy prognosis in untreated subfertile couples: the Walcheren primary care study. *Human Reproduction*, 12(7), pp.1582–1588.
- Sonenthal, K.R. et al., 1991. Anaphylaxis during intrauterine insemination secondary to bovine serum albumin. *Fertility and sterility*, 56(6), pp.1188–91.
- Van der Steeg, J.W. et al., 2011. Role of semen analysis in subfertile couples. *Fertility and sterility*, 95(3), pp.1013–9.

- Step toe, P.C. & Edwards, R.G., 1978. Birth after the reimplantation of a human embryo. *Lancet*, 2(8085), p.366.
- Steures, P. et al., 2004. Prediction of an ongoing pregnancy after intrauterine insemination. *Fertility and sterility*, 82(1), pp.45–51.
- Streda, R. et al., 2012. Comparison of different starting gonadotropin doses (50, 75 and 100 IU daily) for ovulation induction combined with intrauterine insemination. *Archives of gynecology and obstetrics*, 286(4), pp.1055–9.
- Stricker, Reto et al., 2006. Establishment of detailed reference values for luteinizing hormone, follicle stimulating hormone, estradiol, and progesterone during different phases of the menstrual cycle on the Abbott ARCHITECT analyzer. *Clinical chemistry and laboratory medicine : CCLM / FESCC*, 44(7), pp.883–7.
- Subirana, M., 2012. *The Influence of Nursing Structure and Process Variables on Patients ' Outcomes and Safety within a High Dependency Unit*. The University of Leeds.
- Subramanian, M.G. et al., 1997. Midcycle increase of prolactin seen in normal women is absent in subjects with unexplained infertility. *Fertility and sterility*, 67(4), pp.644–7.
- Sullivan-Marx, E. et al., 2010. *Nurse Practitioners. The Evolution and Future of Advanced Practice* 5th editio. E. Sullivan-Marx et al., eds., New York: Springer Publishing Company.
- Sung, S.-F. et al., 2011. A Parallel Thrombolysis Protocol with Nurse Practitioners As Coordinators Minimized Door-to-Needle Time for Acute Ischemic Stroke. *Stroke research and treatment*, 2011, p.198518.
- Swan, S.H., Elkin, E.P. & Fenster, L., 2000. The question of declining sperm density revisited: an analysis of 101 studies published 1934-1996. *Environmental health perspectives*, 108(10), pp.961–6.
- Taylor, P.L. & Kelly, R.W., 1974. 19-Hydroxylated E prostaglandins as the major prostaglandins of human semen. *Nature*, 250(5468), pp.665–7.
- Templeton, A., Fraser, C. & Thompson, B., 1991. Infertility--epidemiology and referral practice. *Hum. Reprod.*, 6(10), pp.1391–1394.
- Templeton, A., Fraser, C. & Thompson, B., 1990. The epidemiology of infertility in Aberdeen. *BMJ*, 301(6744), pp.148–152.
- Testillano, M.C. & Basso, Y., 2012. Doble Vision Casos Especiales. *Rev Iberoam Fert Rep Hum*, 29(Suplement 1), pp.91–3.
- The ESHRE Capri Workshop, 2009. Intrauterine insemination. *Human reproduction update*, 15(3), pp.265–77.

- The ESHRE Capri Workshop., 1996. Infertility revisited: the state of the art today and tomorrow. *Human reproduction (Oxford, England)*, 11(8), pp.1779–807.
- The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine., 2013. Use of clomiphene citrate in infertile women: a committee opinion. *Fertility and sterility*.
- Thessaloniki ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group., 2008. Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome. *Human reproduction (Oxford, England)*, 23(3), pp.462–77.
- Thonneau, P. et al., 1998. Occupational heat exposure and male fertility: a review. *Human reproduction (Oxford, England)*, 13(8), pp.2122–5.
- Tietze, C., 1957. Reproductive span and rate of reproduction among Hutterite women. *Fertility and sterility*, 8(1), pp.89–97.
- Tocci, A. & Lucchini, C., 2011. Feasibility and results of a modified intrafollicular insemination technique for treating primary infertility. *Journal of assisted reproduction and genetics*, 28(9), pp.821–4.
- Toribio, M. & Matey, S., 2008. El papel de enfermería en el área quirúrgica de Reproducción Asistida. *Rev Iberoam Fert Rep Hum*, 25(4), pp.243–53.
- Tournaye, H. et al., 1997. No evidence for a decreased fertilizing potential after in-vitro fertilization using spermatozoa from polyzoospermic men. *Human Reproduction*, 12(10), pp.2183–2185.
- Tulandi, T. et al., 2006. Congenital malformations among 911 newborns conceived after infertility treatment with letrozole or clomiphene citrate. *Fertility and sterility*, 85(6), pp.1761–5.
- Tummon, I.S. et al., 1997. Randomized controlled trial of superovulation and insemination for infertility associated with minimal or mild endometriosis. *Fertility and sterility*, 68(1), pp.8–12.
- Tur, R. et al., 2001. Risk factors for high-order multiple implantation after ovarian stimulation with gonadotrophins: evidence from a large series of 1878 consecutive pregnancies in a single centre. *Human reproduction (Oxford, England)*, 16(10), pp.2124–9.
- Te Velde, E. et al., 2012. The effect of postponement of first motherhood on permanent involuntary childlessness and total fertility rate in six European countries since the 1970s. *Human reproduction (Oxford, England)*, 27(4), pp.1179–83.
- Te Velde, E.R. & Cohlen, B.J., 1999. The management of infertility. *The New England journal of medicine*, 340(3), pp.224–6.
- Veltman-Verhulst, S.M. et al., 2012. Intra-uterine insemination for unexplained subfertility. *Cochrane database of systematic reviews*, 9(9), p.CD001838.

- Van Voorhis, B.J. et al., 2001. Effect of the total motile sperm count on the efficacy and cost-effectiveness of intrauterine insemination and in vitro fertilization. *Fertility and sterility*, 75(4), pp.661–8.
- Vorsanova, S.G. et al., 2005. Evidence for high frequency of chromosomal mosaicism in spontaneous abortions revealed by interphase FISH analysis. *The journal of histochemistry and cytochemistry : official journal of the Histochemistry Society*, 53(3), pp.375–80.
- Wainer, R. et al., 2004. Influence of the number of motile spermatozoa inseminated and of their morphology on the success of intrauterine insemination. *Human reproduction (Oxford, England)*, 19(9), pp.2060–5.
- Wasson, J.H. et al., 1985. Clinical prediction rules. Applications and methodological standards. *The New England journal of medicine*, 313(13), pp.793–9.
- Wathen, N.C. et al., 1984. Interpretation of single progesterone measurement in diagnosis of anovulation and defective luteal phase: observations on analysis of the normal range. *British medical journal (Clinical research ed.)*, 288(6410), pp.7–9.
- Weghofer, A. et al., 2012. Follicle stimulating hormone and anti-Müllerian hormone per oocyte in predicting in vitro fertilization pregnancy in high responders: a cohort study. *PloS one*, 7(4), p.e34290.
- Weiss, N., 2007. Gonadotrophin products: empowering patients to choose the product that meets their needs. *Reproductive biomedicine online*, 15(1), pp.31–7.
- Van Wely, M. et al., 2011. Recombinant versus urinary gonadotrophin for ovarian stimulation in assisted reproductive technology cycles. *Human reproduction update*, 18(2), p.CD005354.
- Wentz, A.C., 1980. Body weight and amenorrhea. *Obstetrics and gynecology*, 56(4), pp.482–7.
- Werbrouck, E. et al., 2006. No difference in cycle pregnancy rate and in cumulative live-birth rate between women with surgically treated minimal to mild endometriosis and women with unexplained infertility after controlled ovarian hyperstimulation and intrauterine insemination. *Fertility and sterility*, 86(3), pp.566–71.
- WHO, 1992. Recent advances in medically assisted conception. Report of a WHO Scientific Group. *World Health Organization technical report series*, 820, pp.1–111.
- Wilcox, A.J. et al., 1988. Incidence of early loss of pregnancy. *The New England journal of medicine*, 319(4), pp.189–94.
- Woods, L., 2006. Evaluating the clinical effectiveness of neonatal nurse practitioners: an exploratory study. *Journal of Clinical Nursing*, 15(1), pp.35–44.

- World Health Organization, 1948. Official Records of the World Health Organization, N° 2. , p.100.
- World Health Organization, 2010. *WHO Laboratory Manual for the Examination and Processing of Human Semen* 5th ed., Geneva: World Health Organization.
- World Health Organization, 1995. *World Health Organization. Physical Status: The Use and Interpretation of Anthropometry.*, Geneva.
- Wüthrich, B., Stern, A. & Johansson, S.G., 1995. Severe anaphylactic reaction to bovine serum albumin at the first attempt of artificial insemination. *Allergy*, 50(2), pp.179–83.
- Yang, Z. et al., 2011. Advanced nursing experience is beneficial for lowering the peritonitis rate in patients on peritoneal dialysis. *Peritoneal dialysis international : journal of the International Society for Peritoneal Dialysis*, 32(1), pp.60–6.
- Yonkers, K.A., O'Brien, P.M.S. & Eriksson, E., 2008. Premenstrual syndrome. *Lancet*, 371(9619), pp.1200–10.
- Zegers-Hochschild, F. et al., 2009. The International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology (ICMART) and the World Health Organization (WHO) Revised Glossary on ART Terminology, 2009. *Human reproduction (Oxford, England)*, 24(11), pp.2683–7.
- Zielhuis, G., Hulscher, M. & Florack, E., 1992. Validity and Reliability of a Questionnaire on Fecundability. *International Journal of Epidemiology*, 21(6), pp.1151–1156.

9. Anexos

ANEXO 1:



El Comitè Ètic de Investigació Clínica en la reunió de 9 de desembre de 2010, acta 14/2010, informà favorablement la sol·licitud del projecte de investigació **UREP-CIRH-2010** titulat: "**Rol avançat de enfermeria en el control de la estimulació ovàrica en comparació amb el control mèdic**", amb el Sr. Jordi Cortada Echauz com a investigador principal en el Centre d'Infertilitat i Reproducció Humana de Lleida, adscrit al Centre Policlínic de Lleida, i considerà que:

- Se compleixen els requisits necessaris de idoneïtat del protocol en relació als objectius de l'estudi i que estan justificats els riscos i molesties previsibles per als subjectes participants.
- La capacitat de l'investigador i els mitjans de que disposa són apropiats per a dur a terme l'estudi.
- És adequat el procediment per obtenir el consentiment informat de els subjectes que participen en l'estudi.

Lleida, 30 de desembre de 2010

Joan Antoni Schoenenberger Arnaiz
President

ANEXO 2:

INFORMACIÓN PARA PARTICIPANTES EN EL ESTUDIO:

Rol avanzado de enfermería en el control de la estimulación ovárica en comparación con el control médico.

Promotor: CIRH Lleida

Investigado principal: Dr. Miguel Ángel Checa Vizcaino

Servicio de Ginecología y Obstetricia, Departamento de Fertilidad

Hospital del Mar, Paseo Marítimo 25-29, 08003 Barcelona

Teléfono: 93 2483000

Fax: 93 2483254

Correo-e: MACheca@imas.imim.es

Centro: CIRH Lleida

Alcalde Sol, 4

25003 Lleida

Tel 973273100

Correo-e: cirhlleida@cirh.es

INTRODUCCION

Nos dirigimos a usted para informarle sobre un estudio de investigación en el que se le invita a participar. El estudio ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica correspondiente y la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios, de acuerdo a la legislación vigente, el Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos.

Nuestra intención es tan solo que usted reciba la información correcta y suficiente para que pueda evaluar y juzgar si quiere o no participar en este estudio. Para ello lea esta hoja informativa con atención y nosotros le aclararemos las dudas que le puedan surgir después de la explicación. Además, puede consultar con las personas que considere oportuno.

PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA

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

DESCRIPCION GENERAL DEL ESTUDIO

El equipo del centro considera necesario que se someta a un tratamiento de inducción a la ovulación para conseguir un embarazo.

El tratamiento consiste en estimulación ovarica siguiendo el ciclo menstrual mediante hormona estimulante del foliculo siendo esta controlada con control ecografico endovaginal cada 2-3

días mientras dura el tratamiento que es de aproximadamente 15 días. En algunos casos se puede requerir de una analítica de sangre.

Una vez se consigue folículos de entre 18-20 mm se aplica una única dosis de gonadotropina coriónica para inducir la ovulación. A continuación se realizan dos inseminaciones artificiales a las 24 y 48 horas.

El seguimiento habitual de este tratamiento ha sido realizado por profesionales médicos.

En la actualidad algunos profesionales de enfermería con preparación específica y alta experiencia están realizando el seguimiento que habitualmente realizaban exclusivamente los médicos.

La experiencia clínica y la literatura de los países anglosajones indican que los resultados en eficacia y seguridad son comparables a los realizados por la práctica anterior exclusivamente por médicos.

Nuestro grupo quiere demostrar que también en nuestro ámbito las tasas de estimulación, ovulación y embarazo son comparables a ambos grupos de profesionales.

El protocolo del estudio es idéntico a la práctica habitual del centro siguiendo las recomendaciones de la Sociedad Española de Fertilidad y por tanto en ningún caso el tratamiento será distinto a si usted decide no participar en el estudio.

No va a tener pruebas extraordinarias ni visitas añadidas al centro.

El estudio no contempla el uso de medicamentos placebo ni otras técnicas "a ciego".

Se generará una aleatorización computerizada en un programa Excel, para acceder a él se marcará un código, que impedirá que sea modificado.

Deberá notificar de todas formas cualquier evento adverso que sufriera así como cualquier cambio en la medicación.

BENEFICIOS Y RIESGOS DERIVADOS DE SU PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO

Aunque los riesgos derivados por su participación en el estudio deberían ser idénticos a la no participación en el estudio, tampoco se puede esperar beneficios en su tratamiento por la participación en el estudio.

La literatura científica actual indica que los riesgos deberían ser los mismos que con la práctica habitual.

Los riesgos quedan minimizados puesto que en caso de duda en el grupo de control experimental, la paciente pasaría a ser controlada por un médico.

Los riesgos de la intervención más comunes son el Síndrome de Hiperestimulación Ovarica, el embarazo múltiple o la baja respuesta ovárica.

En cualquier caso ante la eventual aparición de complicaciones sería un médico del centro quien tomaría las decisiones sobre su tratamiento.

Los medicamentos utilizados son los mismos y en las mismas dosis e indicaciones que en la práctica habitual probados como seguros y eficaces.

Los beneficios esperables en la sociedad son la mejor utilización de recursos sanitarios así como posibles mejoras en la satisfacción personal de las parejas que sufren este tipo de tratamientos.

SEGURO

El promotor del estudio, CIRH Lleida dispone de una póliza número de 560.001.852 de responsabilidad civil con la compañía A.M.A. por la cantidad total de 600.000 euros. Todos los medicamentos que se utilizan están comercializados y se utilizan las dosis, las indicaciones y los protocolos habituales.

CONFIDENCIALIDAD

El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los sujetos participantes se ajustará a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre de protección de datos de carácter personal. De acuerdo a lo que establece la legislación mencionada, usted puede ejercer los derechos de acceso, modificación, oposición y cancelación de datos, para lo cual deberá dirigirse a cualquier persona que le atiende del estudio.

Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código y solo el investigador principal y los coinvestigadores podrán relacionar dichos datos con usted y con su historia clínica. Por lo tanto, su identidad no será revelada a persona alguna salvo excepciones como serían el caso de urgencia médica o requerimiento legal.

Sólo se transmitirán a terceros y a otros países los datos recogidos para el estudio que en ningún caso contendrán información que le pueda identificar directamente, como nombre y apellidos, iniciales, dirección, nº de la seguridad social, etc. En el caso de que se produzca esta cesión, será para los mismos fines del estudio descrito y garantizando la confidencialidad como mínimo con el nivel de protección de la legislación vigente en nuestro país.

El acceso a su información personal quedará restringido al investigador principal y los coinvestigadores, autoridades sanitarias (Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios), al Comité Ético de Investigación Clínica y personal autorizado por el promotor, cuando lo precisen para comprobar los datos y procedimientos del estudio, pero siempre manteniendo la confidencialidad de los mismos de acuerdo a la legislación vigente.

COMPENSACIÓN ECONÓMICA

Su participación en el estudio no le supondrá ningún gasto ni beneficio económico.

OTRA INFORMACIÓN RELEVANTE

Si usted decide retirar el consentimiento para participar en este estudio, ningún dato nuevo será añadido a la base de datos.

También debe saber que puede ser excluido del estudio si el promotor los investigadores del estudio lo consideran oportuno, ya sea por motivos de seguridad, por cualquier acontecimiento adverso que se produzca por la medicación en estudio o porque consideren que no está cumpliendo con los procedimientos establecidos. En cualquiera de los casos, usted recibirá una explicación adecuada del motivo que ha ocasionado su retirada del estudio.

Al firmar la hoja de consentimiento adjunta, se compromete a cumplir con los procedimientos del estudio que se le han expuesto.

ANEXO 3

FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Titulo del proyecto:

Rol avanzado de enfermería en el control de la estimulación ovárica en comparación con el control médico

Yo, _____

- 1.- Confirmando que he leído y comprendido la hoja informativa del estudio.
- 2.- Que he tenido tiempo suficiente y la oportunidad de formular preguntas sobre el estudio y que todas ellas han quedado contestadas.
- 3.- Que he recibido suficiente información sobre el estudio.

Comprendo que mi participación es voluntaria y que soy libre de retirar el consentimiento en cualquier momento, sin necesidad de dar explicaciones y sin que ello afecte a mis derechos legales ni a mi tratamiento en el futuro. Si decidiera retirar mi consentimiento para participar en este estudio, no se añadiría ninguno de mis nuevos datos a la base de datos del estudio.

Soy consciente de que, al participar en el estudio, se recogerán y procesarán datos personales confidenciales. Se me ha informado con detalle de los motivos por los que se recogen y procesan estos datos y de quién tendrá acceso a estos datos y se me ha explicado que tengo derecho a acceder a esta información, a modificarla, oponerme a la misma o cancelarla si así lo decidiese.

Comprendo que únicamente el equipo investigador tendrá acceso a mis datos, que por otro lado serán tratados siempre de forma anónima y confidencial, preservándose mi anonimato en cualquier caso, dado que sólo se me relacionará con mis datos clínicos mediante un código que se creará exclusivamente para este estudio.

Firma Paciente

Firma Investigador

ANEXO 4:



A.M.A.
 AGRUPACIÓN MUTUAL ASEGURADORA
 Mutua de Seguros a Prima Fija
 de los Profesionales Sanitarios
 Sta. M^a Magdalena, 35 - 28016 Madrid
 Tel.: 91 343 47 00 / 902 30 30 10

CONDICIONES PARTICULARES
R.C. SOCIEDADES SANITARIAS

Nº Póliza: 560.001.852

Suplemento nº: 002

-AMA- AGENCIA LLEIDA

Periodo cobertura: 22/07/2.010 a 3/06/2.011 Duración: Anual renovable Forma de pago: Anual
 Desde las: 00:00:00

TOMADOR DEL SEGURO Y ASEGURADO

Razón Social:	CENTRE INFERTILITAT REPRODUCCIO HUMANA	Nº Mutualista:	003320377
Profesión/Actividad:	Reproducción Asistida	N.L.F./C.L.F.:	B25357757
Domicilio:	CL ALCALDE SOL 4		
Localidad:	25003-LLEIDA LLEIDA		
Domicilio de cobro:	BANCO DE SABADELL S.A.		
Localidad:	BALMES, 3 25006-LLEIDA		
Cod. Cuenta Cliente:	0081 0118 20 00010*****		

GARANTÍAS Y CAPITALES ASEGURADAS

CONCEPTOS	CAPITALES
RESPONSABILIDAD CIVIL PROFESIONAL Y DEFENSA JURIDICA	
LIMITE POR SINIESTRO Y AÑO SEGURO	600.000,00 €
LIBERACION GASTOS DE DEFENSA HASTA	30.000,00 €
RESPONSABILIDAD CIVIL EXPLOTACION Y DEFENSA JURIDICA	
LIMITE POR SINIESTRO Y AÑO SEGURO	600.000,00 €
LIBERACION GASTOS DE DEFENSA HASTA	30.000,00 €
SUBLIMITE DAÑOS POR AGUA	120.000,00 €
RESPONSABILIDAD CIVIL PATRONAL Y DEFENSA JURIDICA	EXCLUIDA
RESPONSABILIDAD CIVIL INSTALACIONES RADIATIVAS	EXCLUIDA
R.C. ADMINISTRADORES Y DIRECTIVOS Y DEFENSA JURIDICA	EXCLUIDA
SUBSIDIO POR INCOMPATIBILIDAD O INHABILITACION TEMPORAL PROF.	EXCLUIDA

Inscrita en el Registro Mercantil de Madrid, Folio 51 y siguientes, Tomo 2 General y Tomo 2 Libros Mutuas, Hoja nº 6 C.I.F.: G-28177627

SIGUE AL DORSO

	Prima	Impuestos	Importe Total
Base Anual:	1.211,48	74,51	1.285,99 €
Importe Recibo:	1.211,48	74,51	1.285,99 €

LLEIDA, a 09 Noviembre de 2010

Hora Emisión: 9:37:09

Mod. 0150 - 500 - Ed. 09/10

ANEXO 5

Hoja de Recogida de Datos

Rol avanzado de enfermería en el control de la estimulación ovárica en comparación con el control médico

Número de ciclos de inducción de la ovulación en los últimos 12 meses

Caso: 001

Edad (años)

Peso (Kg)

Talla (cm)

Etiología de la infertilidad: *Origen Desconocido*

Factor Masculino

CARACTERÍSTICAS BASALES

Esterilidad: Primaria
meses

Duración de la esterilidad

Secundaria

Número de ciclos de inducción previos

CICLO DE INDUCCIÓN DE LA OVULACIÓN Fecha inicio

___/___/___

Dosis inicial de Gonal-f UI/día

Días de estimulación

Dosis final de Gonal-f UI/día
UI

Dosis acumulada de Gonal-f

Resultado del ciclo: HCG

Nº folículos \geq 12 mm:

Cancelado

Nº folículos \geq 18 mm

Riesgo hiperestimulación

Pobre respuesta

RESULTADO DEL CICLO

Progesterona serica _____

REM _____

B-HCG _____

Embarazo clínico: Sí Único ; Gemelar ; Triple o más ; Fecha ecografía ____/____/____

No

CONSULTAS REALIZADAS AL GINECOLOGO

Fecha pregunta ____/____/____

Pregunta realizada

Medida tomada

Firma de enfermería _____

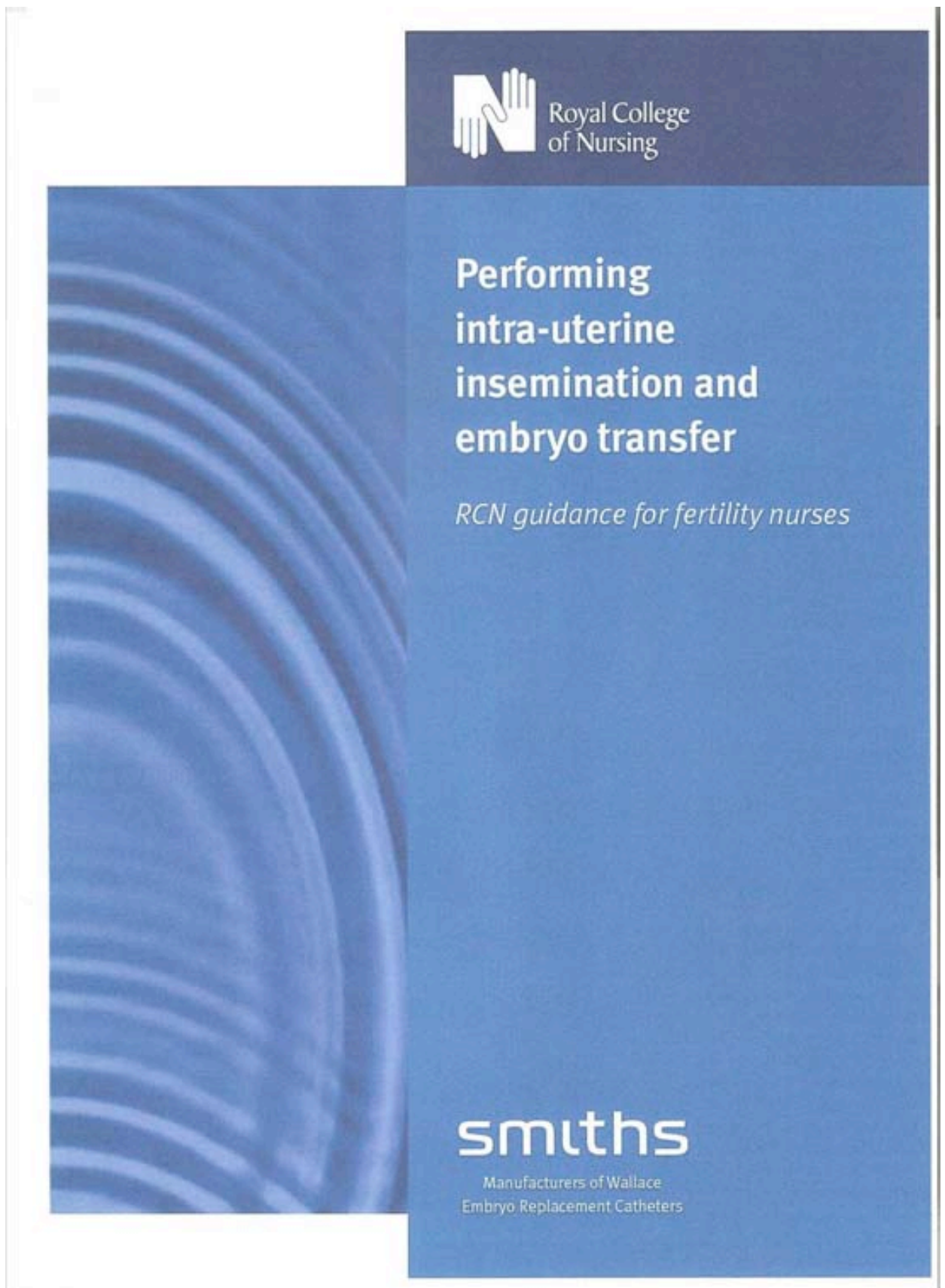
Fecha pregunta ____/____/____

Pregunta realizada

Medida tomada

Firma de enfermería _____

ANEXO 6:



Performing intra-uterine insemination and embryo transfer

RCN guidance for fertility nurses

Contents

Introduction	1
Professional accountability	1
Requirements of the role	2
Preparing the patient – your role	2
Suitability for the procedure	3
Follow training protocols	3
The procedure	4
Abdominal scanning for embryo transfer	5
After the procedure	5
Further reading	7
Useful addresses	8
Glossary of terms used in fertility treatment	9

**This guidance has been produced by the
Royal College of Nursing Fertility Nurses Group**

Introduction

This guidance has been produced by the RCN Fertility Nurses Group and is aimed at fertility nurses who carry out embryo transfer and intra-uterine insemination (ET/IUI).

Technological developments in fertility treatment have developed rapidly over recent years. Fertility nursing practice varies according to the type of treatment centre but the nursing role has developed with nurses now performing ET/IUI.

As a fertility nurse you are professionally accountable, regularly reviewing your work and maintaining your competence is paramount. You must ensure that you have the appropriate training and experience to carry out this procedure, that you work within the Human Fertilisation and Embryology Authority (HFEA) regulations and that you follow Nursing and Midwifery Council (NMC), RCN and NHS trust protocols. This RCN guidance outlines some of the key issues that you need to be aware of – not least the importance of good communication with patients and making sure that their experience before, during and after this procedure is a positive one.

Professional accountability

The Nursing and Midwifery Council's (NMC) Code of Professional Conduct (2002) states that 'as a registered nurse, midwife or health visitor, you are personally accountable for your practice'. In particular you must, 'maintain and improve your professional knowledge and competence' and 'acknowledge any limitations in your knowledge and competence and decline any duties or responsibilities unless able to perform them in a safe and skilled manner'.

Under no circumstances should you undertake a procedure unless you are competent to do so. It is your responsibility to inform your manager if you haven't had appropriate training.

The nursing team should ensure that it is meeting current legislation, policies and protocols set out by the NMC, HFEA, RCN and NHS trust board. Practitioners within the NHS and the independent sector should comply with the policies set by the fertility unit management. The individual nurse should ensure that they have indemnity insurance from a professional organisation such as the

RCN, and that their employer gives vicarious liability to its employees.

Requirements of the role

In order to perform intra-uterine insemination and embryo transfer you must:

- ◆ be a nurse or midwife on the NMC register with experience in women's health
- ◆ have achieved competent practice in all appropriate aspects of assisted reproductive techniques
- ◆ have achieved a competent level in ultrasound scanning (with appropriate training records and maintenance of clinical skill, for example, 15 to 20 per week)
- ◆ be able to demonstrate knowledge of pelvic anatomy and physiology and pathology of the pelvic structures
- ◆ understand the preparation of the semen sample and be able to follow laboratory guidelines
- ◆ observe and work within the Human Fertilisation and Embryology Authority (HFEA) regulations
- ◆ undertake all trust/unit courses for

the maintenance of safe practice including:

- IV drug administration
- cannulation
- cardio-pulmonary resuscitation.

Preparing the patient – your role

As a fertility nurse you are in a unique position to support patients through, what can be, a very difficult and stressful situation. The Human Fertilisation Authority and Embryology Act 1990 requires that patients seeking treatment for fertility problems are offered counselling on the implications of treatment.

Factual information should be provided to help infertile couples to make their own decisions about how to proceed. Some couples can be desperate for information about their condition and treatment options. Therefore, fertility nurses should be well informed on current research. Many nurses decide to undertake further study in counselling and ethics. Therapeutic counselling should be provided by someone not directly concerned with the procedure.

By law all HFEA licensed clinics must offer implications counselling before a patient consents to treatment. Prior to treatment all patients should have a full consultation with the designated doctor or nurse and have completed all unit and HFEA consent forms and recommended screening.

Currently there are three types of consent involved in HFEA licensed treatment:

- ◆ consent to use and storage of eggs, sperm and/or embryos
- ◆ consent to treatment
- ◆ consent to disclosure of information.

Consent must also be 'informed'. This means that you must provide couples with suitable opportunity to receive proper counselling about the implications of storage or any treatment that they are consenting to. You must also provide information about the processes and procedures involved. Couples should have time to reflect on this information before signing the consent forms.

Suitability for the procedure

It is essential that patients understand

what is going to happen to them during the procedure and that they are aware of the risks of ET/IUI, including the possibility of a multiple pregnancy. You should take a full medical history of the patient and carry out a baseline ultrasound scan and uterine assessment. This will help determine if there are any abnormalities that may interfere with the procedure. It is also important to establish that the cervical canal can be cannulised.

Follow training protocols

Each unit should hold protocols produced by the team for all procedures performed by practitioners. The protocol should cover: the location; equipment required; description of the procedure that each practitioner should adhere to, and should always be regularly updated. All practitioners should perform trial procedures prior to commencing treatment and maintain records of their practice. Supervision should be mandatory until the individual has been assessed as competent by a senior nurse or clinician. An ultrasound can be used to ensure that catheters are in the correct position within the uterus and

is a suitable aid prior to completion of training. You must audit your practice on a monthly basis and should keep accurate records of this.

The procedure

The patient should arrive 15 minutes before the procedure. At this point check that all the necessary consents have been obtained and are completed in the notes.

The room should be prepared with the appropriate equipment, following the unit's protocol. Patients may be required to have a semi-full bladder. Both yourself and the scientist must check the patient's details with the patient before starting the procedure and the notes must then be signed. Details of the sperm sample/embryos are disclosed to the patient and, in the case of embryo transfer, how many are to be inserted. The patient and her partner should have received counselling which covered the risks of the procedure and the potential for a multiple pregnancy. In most instances, unless clearly detailed in the notes, two embryos are used. Gamete identification must follow laboratory protocols and HFEA guidelines for witnessing all procedures in order to

ensure safe practice.

Give the patient time to get comfortable on the bed before you start the procedure. Carefully insert a warmed sterile speculum into the vagina. Make sure the cervix is clearly sited, cleaned and dried – removing all cervical mucus (for embryo transfer mucus extractors may be used). When ready, the scientist will load up the catheter of choice with sperm/embryos and pass it to you. Pre-treatment cervical assessment will help you to pass the catheter through the cervix so that the tip of the catheter is appropriately situated mid cavity. Then, when the catheter is in situ, push the syringe until the appropriate markings are in the correct position and the sperm/embryos are expelled into the endometrium. The catheter is left in place according to your unit's protocol and is then slowly removed for the scientist to check that all of the gametes have been ejected.

If any problems occur when passing the catheter it should be given back to the scientist to place into the incubator. Unit protocols must be followed when encountering convoluted canals or tight internal cervical os, which may include changing catheters. If you are unable to

pass the catheter then the duty doctor should be called. You should be aware of the signs of vasovagal shock which would require emergency procedures if encountered. At all times, reassure the patient and her partner and keep them informed of events taking place.

Abdominal scanning for embryo transfer

- ◆ Ensure the abdominal probe is working on the ultrasound scanning equipment.
- ◆ Apply echo jelly to the abdomen to help transmission of the ultrasound beam.
- ◆ It may be necessary to reduce the frequency of the probe to enhance the image if it is hazy due to the size of the patient.
- ◆ Ensure the uterus is on the middle of the screen and enlarge the image either with the depth button or the pan-zoom to enhance image quality.
- ◆ Ensure the woman has a full bladder – this will improve the visibility of the pelvic organs.
- ◆ The bladder should be at the top of the screen.

- ◆ Scan the uterus in longitudinal plane with the fundus of an anteverted uterus on the left side of the screen and vice versa for a retroverted uterus – fundus on the right.
- ◆ Ensure the endometrial cavity can be visualised from the fundus to cervical cavity so the catheter is visualised through the entire length of the cavity.
- ◆ Ensure the tip of the catheter is at least 1cm away from the fundus of the cavity.

After the procedure

When the procedure is completed the patient should be made comfortable and the procedure fully documented in the patient's notes. The nurse should explain the prescribed luteal support (generally, patients take cyclogest pessaries for 14 days until the pregnancy test) and appropriate administration. Provide the patient with written information about the possible complications that may occur (such as ovarian hyperstimulation) and the medical support available. Follow-up appointments should be made for the end of the cycle so that the patient can find out the result of

the pregnancy test. Following the results, appropriate counselling can be arranged. If the result is positive, information and advice on early pregnancy management should be supplied.

Further reading

Barber D, Egan D, Ross C, Evans B and Barlow D (1996) Nurses performing embryo transfer: successful outcome in vitro fertilisation. *Human Reproduction* Vol 11 p 105-108

Barber D, Barlow D and Balen A (2000) Fertility nurses doing embryo transfers – what is the impact of training? *Human Fertility* Vol 3 No 3 p 181-185

National Institute for Clinical Excellence (2004) *Fertility assessment and treatment for people with fertility problems*. London: NICE. Available at www.nice.org.uk/CG011 accessed 12 July 2004

Nursing and Midwifery Council (2002) *Code of Professional Conduct*. London: NMC

Sinclair L, Morgan C, Lashen H, Afnan M and Sharif K (1998) Nurses performing embryo transfer: the development and results of the Birmingham experience. *Human Reproduction* Vol 13 p 699-702

Royal College of Nursing (2004) *Insuring your future*. London: RCN. Publication code 000 045

Royal College of Nursing (2004) *Performing ultrasound-guided oocyte retrieval. RCN guidance for fertility nurses*. London: RCN. Publication code 000 425

Useful addresses

National Institute for Clinical Excellence

The National Institute for Clinical Excellence (NICE) is part of the NHS. It is the independent organisation responsible for providing national guidance on treatments and care for people using the NHS in England and Wales. Their guidance is intended for health care professionals, patients and their carers to help them make decisions about treatment and health care.

MidCity Place
71 High Holborn
London
WC1V 6NA

Telephone: 020 7067 5800
Fax: 020 7067 5801
Email: nice@nice.nhs.uk
Website: www.nice.org.uk

The Human Fertilisation and Embryology Association

The HFEA is a non-departmental Government body that regulates and inspects all UK clinics providing IVF, donor insemination or the storage of eggs, sperm or embryos. The website contains HFEA guidance, plus has a search facility to find your local clinic, and has information for both patients and donors.

Human Fertilisation and Embryology Authority

21 Bloomsbury Street
London
WC1B 3HF

Telephone: 020 7291 8200
Fax: 020 7291 8201
Email: admin@hfea.gov.uk
Website: www.hfea.gov.uk

Glossary of terms used in fertility treatment

Artificial insemination with husband sperm (AIH)

Prepared sperm are placed at the entrance of the cervix at the time of ovulation.

Artificial insemination with donor sperm (AID)

Similar to AIH but using donated sperm.

Gamete intra fallopian transfer (GIFT)

Similar to IVF but harvested eggs are placed in the tube with prepared sperm where fertilisation should occur.

Implications counselling

A counsellor can talk to a patient about the treatment so that they understand exactly what it involves and how it might affect them and those close to them. This is important if the patient is considering treatment

Intra-uterine insemination (IUI)

Drug stimulation is used to promote follicular growth of one to two follicles. Prepared sperm are then transferred into the uterus following the induction of ovulation.

In vitro fertilisation (IVF)

Literally means fertilisation 'in glass'. Eggs are removed from the ovaries and fertilised with sperm in a laboratory dish before being placed into the woman's body.

Intracytoplasmic sperm injection (ICSI)

This involves injecting a single sperm into the harvested egg. This is a treatment for male infertility that is frequently used by cancer patients.

Ovulation Induction (OI)

This is a drug treatment to establish ovulation in women who do not ovulate regularly. Women must be carefully monitored during a treatment cycle to avoid the risk of multiple pregnancy.



Royal College
of Nursing

December 2004

Published by the Royal College of Nursing
20 Cavendish Square
London
W1G 0RN

020 7409 3333

The RCN represents nurses and nursing, promotes
excellence in practice and shapes health policies

RCNONLINE
www.rcn.org.uk

RCNDIRECT
www.rcn.org.uk/direct
0845 772 6100

Publication code 002 424

smiths

Manufacturers of Wallace
Embryo Replacement Catheters