

Hiperestimulació ovàrica i tècniques de manipulació d'oòcits en el tractament de la infertilitat humana

Estudiant: NOELIA SOLA IDÍGORA

Grau en BIOLOGIA

Correu electrònic: nosoid95@gmail.com

Tutor: SÍLVIA SANCHO BADELL

Empresa / institució: Universitat de Girona

Vistiplau tutor

Nom del tutor: Sílvia Sancho Badell

Empresa / institució: Universitat de Girona

Correu(s) electrònic(s): silvia.sancho@udg.edu

Data de dipòsit de la memòria a secretaria de coordinació: 25/05/2017

Resum

Segons la Societat Espanyola de Fertilitat (SEF) entre un 15-17% de la població en edat reproductiva té problemes per tenir fills. Les causes d'infertilitat poden raure en l'home, la dona, en ambdós membres de la parella o poden ser idiopàtiques.

Per tal de donar solució als problemes de fertilitat es van desenvolupar les tècniques de reproducció assistida (TRA). Aquestes tècniques impliquen la manipulació d'oòcits o espermatozoides en un laboratori. Les TRA, però, no donen solució a tots els casos d'esterilitat. Avui en dia, les TRA més utilitzades són la inseminació artificial (IA), la fecundació *in vitro* (FIV) i la injecció intracitoplasmàtica d'espermatozoides (ICSI), la qual deriva de FIV. Per realitzar amb èxit aquestes tècniques una gran part de les pacients se sotmeten a protocols d'hiperestimulació ovàrica controlada (HOC). La HOC té la finalitat d'estimular els ovaris mitjançant tractaments hormonals per tal de madurar més d'un fol·licle augmentant així les probabilitats d'un possible embaràs. Hi ha diversos protocols possibles a l'hora de dur a terme aquesta tècnica, essent la utilització de les gonadotropines el tractament més utilitzat degut a la seva estimulació intensa. El citrat de clomifè, però, és una alternativa si el que es vol és una estimulació lleu. A més a més, existeix la possibilitat d'emprar un tractament addicional a partir d'anàlegs de l'hormona alliberadora de gonadotropina (GnRH), mitjançant agonistes o antagonistes, els quals incrementen notablement les taxes d'èxit gràcies a una millora en la qualitat dels oòcits. De la HOC també en poden sorgir complicacions i efectes adversos com anomalies en l'oòcit, problemes de receptivitat en l'endometri o dues de les complicacions més recurrents: la gestació múltiple i la síndrome d'hiperestimulació ovàrica (SHO). Hi ha molts protocols possibles a seguir i de cada un en deriven avantatges i desavantatges, és per aquesta raó que hi ha la necessitat d'individualitzar la tècnica a cada pacient tenint en compte l'edat, la reserva ovàrica i l'historial clínic.

Resumen

Según la Sociedad Española de Fertilidad (SEF) entre un 15-17% de la población en edad reproductiva tiene problemas para tener hijos. La causas de infertilidad pueden radicar en el varón, en la mujer, en ambos miembros de la pareja o por causa idiopática.

A fin de dar solución a los problemas de fertilidad se desarrollaron las técnicas de reproducción asistida (TRA). Estas técnicas implican la manipulación de ovocitos o espermatozoides en un laboratorio. Las TRA, sin embargo, no dan solución a todos los casos de esterilidad. Actualmente las TRA más utilizadas son la inseminación artificial (IA), la fecundación *in vitro* (FIV) y la inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI), la cual deriva de FIV. Para realizar con éxito estas técnicas la mayor parte de las pacientes se someten a protocolos de hiperestimulación ovárica controlada (HOC). La HOC tiene la finalidad de estimular los ovarios a través de tratamientos hormonales para obtener así más de un folículo maduro y poder aumentar de esta manera las probabilidades de embarazo. Hay varios protocolos disponibles para desarrollar esta técnica, siendo la utilización de las gonadotropinas el tratamiento más utilizadas debido a su intensa estimulación. Pero si lo que se desea es una estimulación leve, el citrato de clomifeno puede ser una alternativa. Además, existe la posibilidad de utilizar un tratamiento adyuvante que emplea análogos de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH), tanto agonistas como antagonistas, los cuales incrementan notablemente las tasas de éxito debido a una mejora en la calidad de los ovocitos. De la HOC también pueden surgir complicaciones y efectos adversos como pueden ser anomalías en el ovocito, problemas en la receptividad endometrial, o dos de las complicaciones más recurrentes la gestación múltiple y el síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO). Hay muchos protocolos a seguir disponibles, y de cada uno derivan ventajas y desventajas, por eso existe la necesidad de individualizar la técnica a cada paciente considerando la edad, la reserva ovárica y el historial clínico.

Abstract

According to the Spanish Fertility Society (SEF) among 15-17% of the population of reproductive age have troubles having a baby. The causes of infertility may lie in the man, the woman, in both members of the couple or may be idiopathic.

In order to give solution to fertility problems assisted reproductive techniques (ART) were developed. Such techniques involve the handling of oocytes or sperm in a laboratory. The ART, however, does not provide a solution to all cases of sterility. Currently the most commonly ART used are artificial insemination (AI), *in vitro* fertilization (IVF) and intracytoplasmic sperm injection (ICSI), which is derived from IVF. To successfully perform these techniques, most patients undergo controlled ovarian hyperstimulation (COH) protocols. The COH has the purpose of stimulating the ovaries through hormonal treatments to obtain more than a mature follicle and to increase in this way the probabilities of pregnancy. There are several protocols available to develop these techniques, being the gonadotropins the most used treatment because of their intense stimulation. But if mild stimulations is desired clomiphene citrate may be an alternative. In addition, there is also the possibility of using an adjuvant treatment by using gonadotropin-releasing hormone (GnRH) analogues, both agonists and antagonist, which significantly increase success rates due to an improvement in oocyte quality. Complications and adverse effects such as oocyte abnormalities, problems in endometrial receptivity, or two of the most recurrent complications like multiple gestation and ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) can also arise from COH. There are a numerous protocols available to be followed, and each one derives advantages and disadvantages, so there is a need to individualize the technique to each patient considering age, ovarian reserve and medical history.

Glossari

AI	Artificial Insemination
ART	Assisted Reproductive Technology
CC	Citrat de Clomifè
CNM	Cicle Natural Modificat
COH	Controlled Ovarian Hyperstimulation
FIV	Fecundació <i>in Vitro</i>
FSH	Hormona Fol·liculoestimulant
FSHr	Hormona Fol·liculoestimulant recombinant
FSHu	Hormona Fol·liculoestimulant urinària
GnRH	Hormona alliberadora de gonadotropines
hCG	Gonadotropina Coriònica Humana
hMG	Gonadotropina Menopàusica Humana
hMG-HP	Gonadotropina Menopàusica Humana altament purificada
HOC	Hiperestimulació Ovàrica Controlada
IA	Inseminació Artificial
ICSI	Injecció intracitoplasmàtica d'espermatozoides
IUI	Inseminació intrauterina
INE	Institut Nacional d'Estadística
IVF	<i>In Vitro</i> Fertilization
LH	Hormona Luteïnitzant
OAT	Oligoastenoteratozoospermia
OHSS	Ovarian Hyperstimulation Syndrome
OMS	Organització Mundial de la Salut
PRL	Prolactina
RA	Reproducció Assistida
SEF	Societat Espanyola de Fertilitat
SHO	Síndrome d'Hiperestimulació Ovàrica
SOP	Síndrome d'Ovari Poliquístic
TRA	Tècniques de Reproducció Assistida

Índex

1. Introducció	1
1.1 Fertilitat humana	1
1.2 Anatomofisiologia del sistema reproductor	2
1.2.1 Femení	2
1.2.2 Masculí	3
1.3 Causes d'infertilitat	3
1.3.1 Femenina	4
1.3.1.1 Alteracions en l'ovulació	4
1.3.1.2 Factor tubo-peritoneal	4
1.3.1.3 Factor cervical	5
1.3.1.4 Factor uterí	5
1.3.2 Masculina	5
1.3.2.1 Disfunció sexual	5
1.3.2.2 Anomalies en la qualitat espermàtica	6
1.4 Diagnòstic i assignació	6
1.5 Tècniques de reproducció assistida (TRA)	6
1.5.1 Inseminació artificial (IA)	7
1.5.2 Fecundació <i>in vitro</i> (FIV)	8
1.5.2.1 Injecció intracitoplasmàtica d'espermatozoides (ICSI)	9
1.6 Hiperestimulació ovàrica controlada (HOC)	9
1.6.1 Estimulació fol·licular	10
1.6.1.1 Cicle natural	11
1.6.1.2 Citrat de clomifè (CC)	11
1.6.1.3 Gonadotropines exògenes	11
1.6.2 Addició d'anàlegs de GnRH	12
1.6.2.1 Agonistes de GnRH	12
1.6.2.2 Antagonistes de GnRH	14
1.6.3 Maduració fol·licular	14
1.6.4. Possibles respostes al tractament de HOC	15
1.6.5. Síndrome d'hiperestimulació ovàrica (SHO)	15
1.7 Aspiració fol·licular	16
1.8 Avaluació i classificació d'oòcits	16
1.9 Destí dels oòcits i embrions sobrants	17
2. Objectives	18
3. Material i mètodes	18
4. Criteris ètics o de sostenibilitat del treball	19
5. Resultats i discussió	20
6. Conclusions	26
7. Bibliografia	27

1. Introducció

1.1. Fertilitat humana

La fertilitat és la probabilitat de concebre en un cicle menstrual i pot ser variable d'un cicle a un altre. Parlem, doncs, d'infertilitat quan una parella té problemes de concebre després d'haver estat un any mantenint relacions sexuals sense protecció, és a dir, després de 12 cicles.

En els últims anys els problemes d'infertilitat han incrementat degut, en part, a l'augment de l'edat de les mares, ja que l'any 2015 l'edat mitjana de les mares per tenir el primer fill a Espanya era de 30,7 quan el 1975 era de 25,2 segons l'Institut Nacional d'Estadística (INE) (Figura 1). La màxima fecunditat en una dona la trobem dels 20 als 30 anys, després d'aquesta edat hi ha una davallada fisiològica de la fecundació que s'accentua a partir dels 35 anys. La Societat Espanyola de Fertilitat (SEF), l'any 2012, va estimar que hi ha un 15-17% de la població en edat reproductiva dels països occidentals que té problemes per tenir fills, això suposa que 1 de cada 6 parelles es veuen afectades. De tots aquests casos, es considera que una tercera part és degut a infertilitat femenina, una tercera part a causa masculina i el terç restant a ambdós membres de la parella, tot i que de vegades es parla d'infertilitat idiopàtica (SEF, 2012).

És per aquesta raó que ha augmentat notablement al llarg dels anys la demanda per a la realització de tractaments de reproducció assistida (RA) per tal d'aconseguir un embaràs.

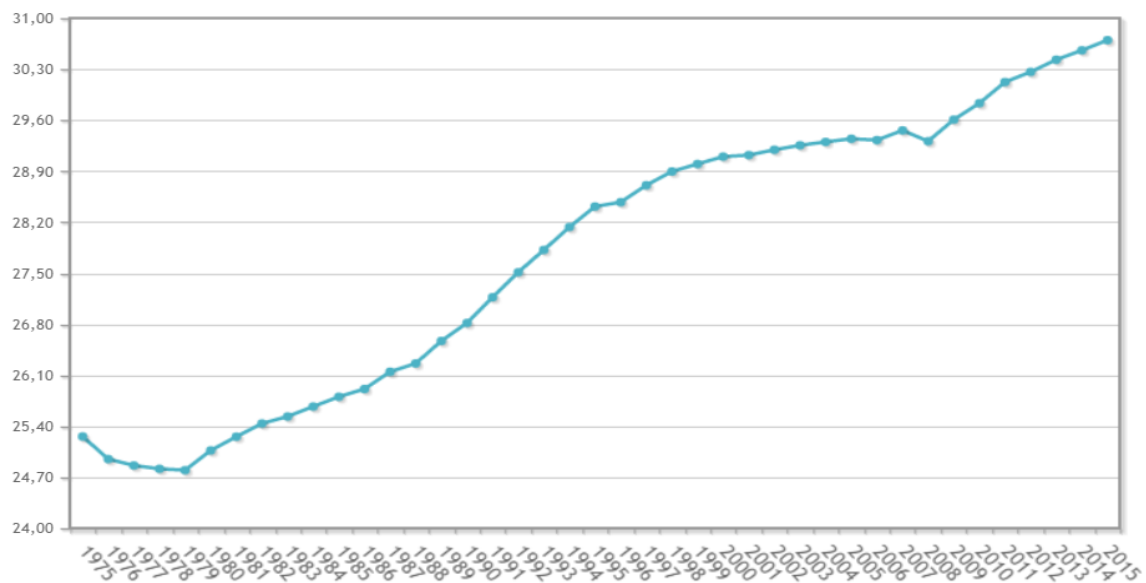


Figura 1. Increment de l'edat de les mares a Espanya a l'hora de tenir el primer fill entre els anys 1965-2015. (INE, 2017)

1.2. Anatomofisiologia del sistema reproductor

En aquest apartat s'expressen les principals característiques de l'aparell reproductor femení i masculí. L'aparell reproductor femení es desenvolupa més àmpliament, ja que aquest treball se centra en aquest.

1.2.1. Femení

El tracte reproductor femení consta de diferents parts internes que treballen amb la finalitat de poder donar lloc a un nou individu. Es compon dels ovaris, les trompes de Fal·lopi, l'úter i la vagina. Els ovaris alliberen els gàmetes mitjançant l'ovulació, les trompes de Fal·lopi proporcionen un ambient adequat perquè es produeixi la fecundació, l'úter permet la implantació de l'embrió i la vagina permet el pas de nou-nat durant el part (Figura 2).

Durant el desenvolupament embrionari es porta a terme l'oogènesi i es formen unes 200.000 oogònies a cada ovari que es mantindran aturades en estadi de profase I de la meiosi fins al moment d'arribar a la pubertat. D'aquestes, només unes 400 arribaran a ser oòcits secundaris i podran ser ovulades al llarg de l'edat reproductiva de la dona.

L'ovari és la glàndula on es produeixen els gàmetes femenins (oòcits) i on se secreten hormones que també intervien en la regulació del cicle ovàric corresponent. Aquest, té una durada de 28 dies i consta de 3 fases: la fase fol·licular (5-14), l'ovulació (14-15) i la fase luteínica (16-28). Durant els dies 1-4 es dona la menstruació en cas de no haver-hi fecundació de l'oòcit. El cicle ovàric està controlat per l'hipotàlem a través de l'hormona alliberadora de gonadotropines (GnRH). Aquesta, actua sobre la hipòfisi i secreta dos tipus d'hormones, la fol·liculoestimulant (FSH) i la luteïnitzant (LH). A cada cicle, 15 o 20 oogònies passaran a estat de fol·licle primari (oòcit+ cèl·lules granuloses de l'ovari) i fol·licle secundari, degut a l'acció de la FSH. En condicions normals, només 1 d'aquests 20 arribarà a estat de maduresa (fol·licle de Graaf) i podrà alliberar l'oòcit; els altres degeneren i passen ser fol·licles atrèsics.

Les cèl·lules granuloses dels fol·licles també són madurades per la FSH i aquestes a la vegada elaboren estrògens necessaris per: 1. Proliferació de l'endometri, 2. Proporcionar fluïdesa al moc cervical i 3. Estimular la hipòfisi perquè secreti LH. El pic de LH es dona unes 36 hores abans de l'ovulació i permet: 1. El pas de fol·licle secundari

a fol·licle de Graaf (on acabarà la meiosi I i s'iniciarà la meiosi II), 2. Producció de progesterona i 3. Ruptura de la paret fol·licular gràcies a l'acció de prostaglandines, que provoquen contraccions a la paret de l'ovari (Langman, 2007). En aquest moment és quan es produeix l'ovulació i l'oòcit queda lliure esperant a ser captat per les fimbries de les trompes de Fal·lopi. Les cèl·lules granuloses del fol·licle queden dintre de l'ovari i per acció de la LH formen el cos luti. Aquesta estructura secreta progesterona i es manté la secreció durant 3 mesos en cas d'embaràs. Si no hi ha embaràs, degenera a cos *albicans* i s'atura la secreció de progesterona, d'aquesta manera es reactiva la GnRH de l'hipotàlem i pot tornar a produir-se el cicle.

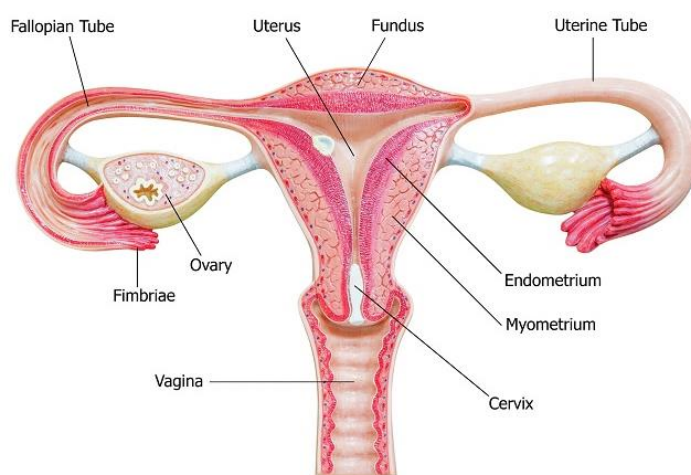


Figura 2. Aparell reproductor femení intern (De Sá, 2017)

1.2.2 Masculí

Aquest aparell està format per les gònades (testicles), el espermiductes (epidídim, conductes eferents, conductes deferents, conductes ejaculadors i uretra) i glàndules accessòries (vesícules seminals, glàndules bulbouretrals o de Cowper i pròstata) i l'òrgan copulador (penis). Podem trobar dues distincions d'òrgans, els propis del sistema reproductor responsables de la formació d'espermatozoides, a més de la conducció, maduració i emmagatzematge temporal, i els òrgans del sistema endocrí, que s'encarreguen de produir hormones gonadals necessàries per a la maduració dels gàmetes sexuals masculins.

1.3. Causes d'infertilitat

En aquest apartat s'exposen els principals tipus d'infertilitat tant femenina com masculina.

1.3.1. Femenina

1.3.1.1. Alteracions en l'ovulació

L'alteració en l'ovulació té una incidència del 40% i es deu a disfunció dels ovaris, o bé perquè l'ovulació és anòmala (disovulació, incidència del 85%), o bé perquè hi ha absència d'ovulació (anovulació, incidència del 5%). La causa d'aquesta disfunció pot venir donada per un desequilibri hormonal degut a alteracions tiroidees i/o hipofisiàries (Matorras i Hernández, 2007). Aquest desequilibri pot ocasionar:

- **Ovaris poliquístics:** S'ha descrit una alteració en l'eix hipotàlem-hipòfisi-ovari on s'observa que se secreta un major nombre de GnRH fet que comporta que augmentin els nivells de LH i que aquesta predomini per sobre de FSH. Si predomina la LH, hi ha secreció predominant d'andrògens en l'ovari. Els ovaris poliquístics donen lloc a anovulació o oligoovulació (De la Jara Díaz i Ortega González, 2011).
- **Hiperprolactinèmia:** Pot provocar anovulació a causa del fet que es produeixen alts nivells de prolactina (PRL) en sang i aquesta bloqueja la LH. L'efecte en l'ovari és la disminució del nombre i l'afinitat de receptors de LH del cos luti que provoca una disminució de progesterona (Perdomo Estrada *et al.*, 1998).

Altres causes de disfunció poden ser estrès o problemes de pes, però també pot ser donada a causes d'anomalies primàries com disgenèsia, castració o menopausa prematura, que representen el 10%.

1.3.1.2. Factor tubo-peritoneal

Aquest factor suposa el 20% dels casos d'infertilitat femenina. Es tracta d'una obstrucció de les trompes de Fal·lopi que pot ser congènita o per una simple inflamació. Les trompes de Fal·lopi tenen un paper important en processos reproductius, ja que permeten la captura i pas de l'òvul però també la capacitat i transport dels espermatozoides, a més, proporcionen un ambient adequat perquè es doni la fecundació i una adequada nutrició del zigot (Maroto Martín *et al.*, n.d.). Altres alteracions es poden donar a nivell de l'epiteli tubàric, implicant la motilitat dins les

trompes degut a insuficiències de mucosa o alteració en els productes de secreció desencadenant un embaràs ectòpic.

1.3.1.3. Factor cervical

El factor cervical té una incidència del 20%. Pot ser donat per alteracions anatòmiques i/o funcionals. Dintre les anatòmiques trobem pòlips, quists o traumatismes quirúrgics. Les funcionals es deuen a característiques del moc cervical. Aquest moc es pot tornar hostil als espermatozoides, ja sigui per la seva composició o quantitat o perquè conté anticossos contra aquests. També es pot patir algun tipus d'infecció o tornar-se més viscosos degut a un període perllongat de deficiència a andrògens (Edwards i Brody, 1995), fet que dificultaria la permeabilitat al pas dels espermatozoides.

1.3.1.4. Factor uterí

El factor uterí té una incidència del 20%. La infertilitat pot ser donada per alteracions anatòmiques de l'úter degut a deformacions congènites, càncer uterí o fibroides uterins. Un problema que pot sorgir, i que és causant de la reducció de la fertilitat a més de dolor, és l'endometriosi. L'endometri és la capa descamant de l'úter que causa la menstruació. L'endometriosi apareix, quan aquest teixit es desenvolupa fora de la seva localització normal i ho fa a parts de la cavitat pèlvica. Això comporta ferides i adhesions, pèrdua d'alineació dels òrgans reproductius i respostes a senyals hormonals pròpies de l'endometri, que en conjunt dificulten la possible implantació de la blàstula a l'úter (MSSSI, 2013; ADAEC, 2017).

1.3.2. Masculina

1.3.2.1 Disfunció sexual

La disfunció sexual en la infertilitat masculina suposa un 5-10% dels casos. Trobem diferents tipus de problemes: trastorns en l'erecció, ejaculació precoç, ejaculació retrògrada o anejaculació. Les causes poden ser diverses, entre les que trobem lesions medul·lars, factors fisiològics, entre els que es troba la diabetis, factors psicològics, com estrès o depressions, o per l'estil de vida de l'individu (ASRM, 2015).

1.3.2.2 Anomalies en la qualitat espermàtica

Un factor important en la fertilitat, i que afecta al 50% dels homes infèrtils, és la qualitat espermàtica. Diem que la qualitat és bona quan hi ha alta concentració espermàtica, alta motilitat espermàtica, una morfologia espermàtica adequada, alta viabilitat espermàtica i l'aglutinació dels espermatozoides no supera el 10% mostral. Si els valors es troben dintre del rang establerts per la OMS, aleshores parlem de normozoospermia, però quan aquests valors són inferiors ens trobem en un cas de oligoastenoteratozoospermia (o síndrome OAT). Les causes de l'anomalia de qualitat espermàtica poden ser múltiples, com exposició a substàncies químiques, infeccions, criptorquídia, varicocele, trastorns hormonals o augment de la temperatura testicular en un 40%, i entre un 15-30% s'atribueix a factors genètics els quals afecten el procés d'espermatogènesi (O'Flynn O'Brien *et al.*, 2010). Tot i així, hi ha un 30% dels casos d'OAT idiopàtics (Cavallini, 2006).

1.4. Diagnòstic i assignació

Establir un diagnòstic per identificar l'origen del tipus d'esterilitat que afecta a la parella és clau per tal de seleccionar el tractament de reproducció assistida adequat i solucionar el problema. Elaborar un historial clínic de la parella és un primer pas bàsic i està destinat a conèixer antecedents familiars, personals generals i reproductius. L'exploració física general pot ajudar a saber si hi ha funcionament i expressió normal dels òrgans reproductors. Un cop avaluat, s'ha de fer un estudi bàsic d'esterilitat a partir de proves diagnòstiques com l'anàlisi de qualitat seminal a partir d'un seminograma, la prova de normalitat anatòmica d'úter i trompes de Fal·lopi i proves per determinar la qualitat d'ovulació. Altres proves complementaries com tests sanguinis i hormonals o de fertilitat (per controlar la interacció entre l'oòcit i l'espermatozoide o de del moc cervical i l'espermatozoide) poden ser útils a l'hora de confirmar el diagnòstic (SEF, 2012).

1.5. Tècniques de reproducció assistida (TRA)

Les tècniques de reproducció assistida (TRA) consisteixen en un seguit de tractaments o procediments amb els que a través de la manipulació d'oòcits, espermatozoides o embrions tenen com a objectiu final l'embaràs. De manera que les TRA, són en la majoria

dels casos un tractament útil i eficaç que suposa una alternativa fonamental per a parelles estèrils amb possibles problemes d'infertilitat femenina o masculina com les que s'han exposat prèviament. Tot i que els TRA no estan indicats per a tots els casos d'esterilitat, permeten l'obtenció de l'embaràs en casos que es consideren primerament intractables o que serien pràcticament impossibles a través del contacte sexual i la fecundació natural, és per aquesta raó per la qual la demanda d'aquests tractaments en països desenvolupats estan en creixement continu. D'entre les TRA més demandades es troben la inseminació artificial (IA) (amb semen de parella o donant), la fecundació *in vitro* (FIV) o la injecció intracitoplasmàtica d'espermatozoides (ICSI), la qual és una variant de FIV.

L'any 2002 a Espanya, segons el Registre Nacional d'Activitat de la SEF, el número de cicles iniciats d'IA van ser un total de 17.177 i de FIV/ICSI un total de 16.127, mentre que a l'any 2014 (últim registre disponible) el número de IA va ser de 40.177 i de FIV/ICSI 51.591 (essent ICSI la tècnica escollida en un 89,4% dels casos) (SEF, 2002a; 2002b; 2014).

1.5.1. Inseminació artificial (IA)

Es tracta d'una tècnica on es fa servir una mostra de semen provinent de la parella o d'un donant que serà processada per tal de seleccionar els espermatozoides de millor qualitat i, per tant, amb capacitat fecundant. Dues de les tècniques més utilitzades als laboratoris, les quals permeten la separació dels espermatozoides del plasma seminal i la selecció dels espermatozoides mòbils, són les següents:

- **Swim-up:** Se centrifuga la mostra seminal i els espermatozoides sedimenten a la part inferior del tub. Aquells que tinguin millor motilitat, seran els que podran ascendir a través del sobrenedant i seran seleccionats (Figura 3) (Auquilla Orellana, 2011).
- **Gradient de densitat:** Se centrifuga la mostra seminal en presència de dues solucions de diferent densitat (el de major densitat queda al fons del tub) que permet separar les cèl·lules. Només els espermatozoides amb major capacitat de moviments seran capaços de travessar les capes, i aquests seran els seleccionats (Figura 4) (Auquilla Orellana, 2011).

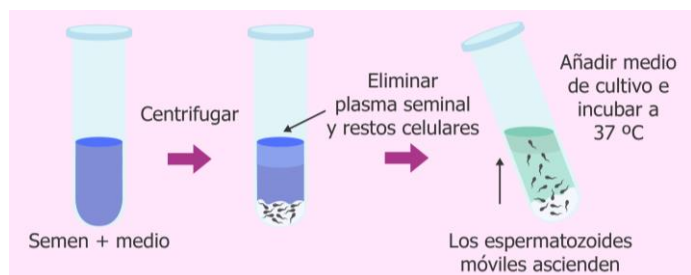


Figura 3. Separació d'espermatozoides mòbils per Swim-up (Rodrigo, 2017a).

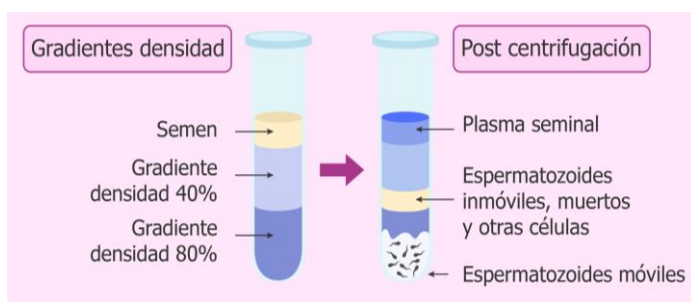


Figura 4. Separació d'espermatozoides mòbils per gradients de densitat (Rodrigo, 2017a).

Una vegada seleccionats els espermatozoides, aquests, seran introduïts per via d'una cànula intrauterinament durant el període ovulatori de la dona (Figura 5). D'aquesta manera es facilita la fecundació de l'òocit, ja que es permeten eliminar barreres i escurçar el trajecte que ha de fer l'espermatozoide fins arribar a les trompes de Fal·lopi. Normalment, es realitza una estimulació ovàrica prèvia per tal d'incrementar el número d'òocits fecundables. (SEF, 2012).



Figura 5. Procediment per a dur a terme la inseminació artificial. (Salgado, 2016).

1.5.2. Fecundació *in vitro* (FIV)

Aquests mètode de reproducció assistida, comparat amb l'IA, és una tècnica d'alta complexitat. Es tracta de fer una estimulació a la superovulació per tal d'obtenir més d'un òocit madur en un únic cicle i realitzar posteriorment una punció ovàrica per tal d'extreure els òocits i classificar-los segons el seu grau de maduresa. Al mateix temps, una mostra de semen (de parella o donant) és processada i seleccionada al laboratori. Seguidament es fa una coincubació en medi de cultiu apropiat dels òocits madurs i els

espermatozoides mòbils i viables. Una vegada es produeix la fecundació, els preembrions resultants són cultivats, classificats i seleccionats amb la finalitat de fer una transferència transvaginal o intratubàrica amb ajuda d'un catèter (SEF, 2012).

1.5.2.1. Injecció intracitoplasmàtica d'espermatozoides (ICSI)

El mètode de la injecció intracitoplasmàtica d'espermatozoides (ICSI) és una variant de FIV, ja que únicament divergeixen en la forma en que l'espermatozoide penetra l'òcit. En ICSI, la introducció és manual i directa i es fa mitjançant una microinjecció amb una micropipeta i un únic espermatozoide seleccionat, en canvi, en la FIV tradicional és el propi espermatozoide el que ha de penetrar i travessar les barreres de les quals disposa l'òcit per tal d'aconseguir la fecundació (Figura 6) (ASRM, 2014).

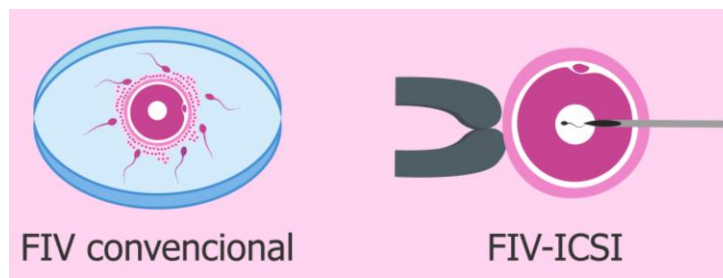


Figura 6. Diferències entre la tècnica de FIV convencional i FIV-ICSI. (Salgado, 2016).

1.6. Hiperestimulació ovàrica controlada (HOC)

La hiperestimulació ovàrica controlada (HOC) suposa una opció terapèutica important per tal de donar solució a la causa més freqüent d'esterilitat femenina, l'alteració en l'ovulació la qual té una incidència del 40%, i és per això que s'inclou dintre de les TRA d'alta complexitat. La HOC té per objectiu l'estimulació dels ovaris a partir de fàrmacs per tal d'aconseguir un major nombre de fol·licles madurs i augmentar així el nombre d'òcits per cicle (Figures 7 i 8). A l'hora de realitzar una FIV es pot aprofitar el cicle natural de la pacient, però el fet de tenir disponible més d'un oòcit amb potencial de ser fecundat i obtenir més d'un embrió que pugui ser transferit, és el que ha portat a fer que cada vegada més tractaments de IA, FIV i FIV-ICSI vagin acompanyats d'una HOC (Guerrero Sáez, 2012).

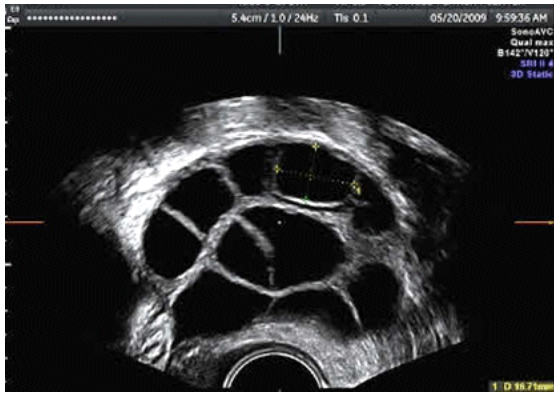


Figura 7. Ecografia d'un ovari estimulat on s'observen múltiples fol·licles en desenvolupament (taques negres) (Martínez, 2010).

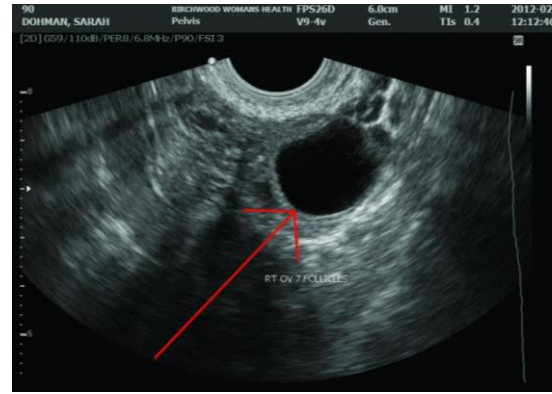


Figura 8. Ecografia d'un ovari no estimulat on s'observa únicament un fol·licle desenvolupat (fletxa vermella) (Fairhaven Health, 2017).

La hiperestimulació ovàrica controlada consta de tres processos principals: aconseguir una resposta ovàrica suprafisiològica, evitar un pic prematur de la LH amb anàlegs de GnRH i induir a la maduració fol·licular amb inductors com la gonadotropina coriònica humana (hCG) (Escudero Velando, 2012).

1.6.1. Estimulació fol·licular

Actualment l'estimulació fol·licular es pot dur a terme a través de diferents mètodes i fàrmacs. Tots els fàrmacs o hormones subministrades, però, comparteixen un mateix mecanisme d'acció, i és que actuen modificant o alterant l'eix hipotàlem-hipòfisi-ovari i els mecanismes de retroalimentació hormonal (SEGO, 2011).

D'entre les diferents opcions que trobem per a generar una resposta ovàrica controlada hi ha:

- El cicle natural, on no hi ha pròpiament estimulació fol·licular.
- El citrat de clomifè (CC), normalment utilitzat per a tractaments de IA.
- Les gonadotropines exògenes, que normalment donen una estimulació intensa i són utilitzades generalment en tractaments de FIV i FIV-ICSI.

També hi ha variacions en el tipus de protocol (llarg, curt o ultracurt) i en la dosi subministrada (única, diària, mantinguda, decreixent o creixent), però el tractament sempre es comença a la fase fol·licular primerenca, que correspon al dia 2-3 del cicle. (SEGO, 2011).

1.6.1.1 Cicle natural

Tot i que prèviament s'ha comentat que una FIV inclou una HOC, també existeix la possibilitat de realitzar una FIV amb un oòcit provinent d'un cicle natural. El fol·licle dominant es controla mitjançant l'ecografia de l'ovari i quan arriba a 18 mm de diàmetre s'hi pot subministrar hCG per acabar de fer-lo madurar (Guerrero Sáez, 2012).

Les taxes de gestació que s'obtenen per aquesta via són molt baixes perquè només hi ha la transferència d'un embrió sense possibilitat de selecció, però és una manera de reduir possibles efectes adversos que en poden derivar (SHO) (SEF, 2012).

1.6.1.2 Citrat de clomifè (CC)

El citrat de clomifè (CC) és un antiestrogènic que indueix a l'alliberació de gonadotropines endògenes (FSH i LH) donat que s'ocupen els receptors d'estrògens en l'hipotàlem i la retroalimentació de l'eix hipotàlem-hipòfisi es veu afectada. Això, és el que provoca que es desenvolupin més fol·licles del que seria habitual (SEGO, 2011). En dones que presenten una ovulació normal el nombre de fol·licles que maduren són 2 o 3. Aquest nombre és baix si es compara amb el que s'aconsegueix amb gonadotropines exògenes, però superior a un cicle natural (SEF, 2012).

1.6.1.3 Gonadotropines exògenes

Les gonadotropines exògenes són els fàrmacs més utilitzats en l'estimulació fol·licular. Aquestes, incrementen la taxa de gestació en comparació d'un cicle natural i del CC, donat que el nombre de fol·licles estimulats és més alt. Això, però, pot donar lloc a altres problemes com la gestació múltiple o SHO (SEF, 2012). Hi ha tres hormones que dominen actualment en els tractaments de HOC, però totes tenen acció similar:

- **Gonadotropina menopàusica humana purificada (hMG):** Aquesta hormona s'obté a partir d'orina purificada de dones menopàusiques, i és rica en FSH i LH. Una vegada purificada, la relació que se n'obté de FSH:LH tendeix a 1 i actuen de forma simultània, però hi ha variabilitat entre lots. També es poden trobar components proteics urinaris que no són eliminats per via de la purificació. És per aquesta raó, que existeix la hMG altament purificada (hMG-HP), on es veu reduïda la contaminació

proteica i hi ha homogeneïtat de les fraccions gonadotròpiques, aconseguint així, una major eficiència (Escudero Velando, 2012).

- **Hormona fol·liculoestimulant urinària (FSHu):** Aquesta hormona prové de la purificació de l'orina de dones menopàusiques. De la mateixa manera que la hMG, podem trobar la purificada o l'altament purificada. En obtenir-la a partir de la purificació de l'orina, poden quedar traces de LH (SEGO, 2011).
- **Hormona fol·liculoestimulant recombinant (FSHr):** Aquesta hormona ha estat produïda gràcies a l'enginyeria genètica mitjançant el processament d'una proteïna. El resultat final és una hormona amb una puresa superior al 99% i sense traces de cap tipus (SEGO, 2011).

1.6.2. Addició d'anàlegs de GnRH

La GnRH és una hormona que actua sobre la hipòfisi i indueix a l'alliberació de gonadotropines endògenes (FSH i LH). A finals dels anys 80, juntament amb les gonadotropines exògenes, es va començar a fer ús de diferents fàrmacs que actuen com a anàlegs de GnRH, que depenent del seu mode d'acció, en podem trobar d'agonistes i d'antagonistes. Utilitzar els anàlegs de GnRH durant la HOC ajuda a una sincronia del cicle i dóna una major eficiència, ja que ajuden a evitar un pic prematur de LH i per consegüent una ovulació espontània no desitjada. El fet d'utilitzar anàlegs afavoreix l'increment de la taxa de gestacions i la cancel·lació de tractaments es veu reduïda (SEF, 2012).

1.6.2.1 Agonistes de GnRH

Els agonistes de GnRH són molt semblants a la GnRH endògena i tenen acció de desensibilització. Els més utilitzats avui en dia són: l'acetat de leuprorelina, la nafarelina, l'acetat de buserelina i la triptorelina (Guerrero Sáez, 2012). El seu mode d'acció es dóna en dues etapes diferenciades:

1. **Efecte agonista (Flare-up):** En aquesta primera etapa, els agonistes s'uneixen a receptors hipofisaris gràcies a la seva similitud a la GnRH i s'indueix a l'alliberament de gonadotropines (la FSH i la LH) (Escudero Velando, 2012).

2. Efecte supressor: Una setmana després es produeix una dessensibilització degut a la down-regulation que es produeix en els receptors. D'aquesta manera, es suprimeix l'alliberament de gonadotropines i s'evita la luteïnitació fol·licular precoç durant l'estimulació amb gonadotropines exògenes (SEGO, 2011).

Aquestes dues característiques generen una sincronització en el creixement dels fol·licles. Per dur a terme l'acció dels agonistes trobem diferents opcions de protocol:

- **Protocol llarg:** S'inicia el tractament durant la fase lútea del cicle previ, (dia 21), ja que en aquest moment la presència de gonadotropines endògenes és gairebé nul·la. Una vegada es confirma l'efecte supressor generat pels agonistes, es subministren les gonadotropines exògenes (Figura 9) i la dosi d'agonistes es redueix a la meitat (Guerrero Sáez, 2012).
- **Protocol curt:** S'inicia el tractament durant la fase fol·licular primerenca del cicle a estimular (dia 1-3). Al *flare-up* de gonadotropines endògenes que genera l'agonista, se li suma el subministrament de gonadotropines exògenes el dia 4, d'aquesta manera el reclutament fol·licular és major. Una vegada subministrades les gonadotropines exògenes, la dosi d'agonistes es redueix a la meitat i es dona la dessensibilització (Figura 9) (Escudero Velando, 2012; Guerrero Sáez, 2012).
- **Protocol ultracurt:** El tractament, igual que el protocol curt, s'inicia el dia 1 del cicle, però únicament es subministra durant 3 dies per tal d'incrementar la concentració de gonadotropines endògenes i evitar així la dessensibilització. Una vegada fet això, s'injecten les gonadotropines (Figura 9) (Escudero Velando, 2012).

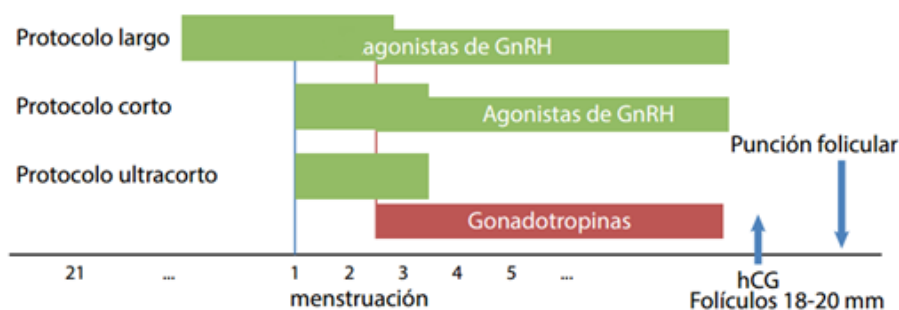


Figura 9. Diferents protocols utilitzats a l'hora de fer ús del agonistes de GnRH en un tractament de HOC (llarg, curt i ultracurt). També s'indica el moment de subministrament de gonadotropines exògenes i hCG i el moment de la punció fol·licular (Escudero Velando, 2012).

1.6.2.2 Antagonistes de GnRH

A diferència dels agonistes, els antagonistes de GnRH ocupen els receptors hipofisaris de GnRH i inhibeixen de manera immediata la secreció hipofisiària de gonadotropines, d'aquesta manera es controla el pic de LH. Com que la seva acció és ràpida, el seu subministrament es pot fer una vegada els fol·licles estimulats es troben en un estadi avançat de maduresa (aproximadament ≥ 14 mm de diàmetre). Els antagonistes més utilitzats són la cetorelina i ganirelina i la dosi pot ser múltiple (0,25 mg/dia) o única (3 mg) (Figura 10) (SAMER, 2006).

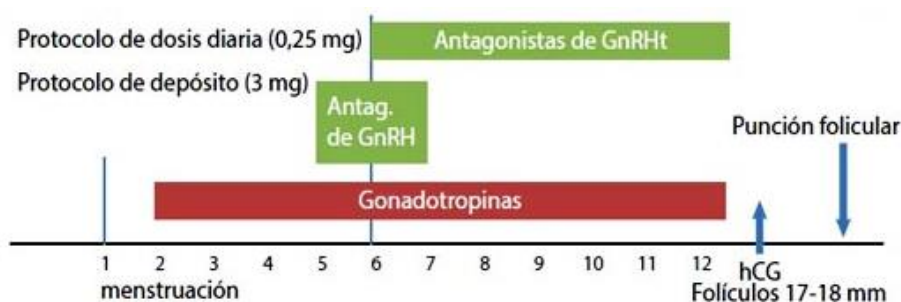


Figura 10. Protocol utilitzats a l'hora de subministrar antagonistes de GnRH. S'observen dues variants del protocol, de dosi diària/múltiple o de dosi única. També s'indica el moment de subministrament de gonadotropines exògenes i hCG i el moment de la punció fol·licular (Escudero Velando, 2012).

1.6.3. Maduració fol·licular

Per tal que el tractament de HOC resulti satisfactori és necessari que els oòcits a recollir estiguin en estat madur (metafase II). Perquè això succeeixi és necessari que es produeixi un pic de LH que precedeix a l'ovulació. Per donar lloc a aquest pic de manera no natural es fa ús de l'hormona hCG (gonadotropina coriònica humana). Aquesta, té origen urinari i s'obté a partir de la purificació d'orina de dones gestants. La hCG, és molt similar a la LH i pot actuar sobre els receptors d'aquesta amb alta especificitat. El moment adient de l'aplicació és quan els fol·licles estimulats presenten un diàmetre d'entre 18-20 mm i el seu efecte es dona després de 37-39 hores d'haver estat administrada, de manera que l'aspiració fol·licular ha de ser 34-46 hores després de l'aplicació per evitar l'ovulació i poder recuperar els oòcits (SAMER, 2006; Escudero Velando, 2012).

Actualment, també es pot trobar la hCG recombinant i és la més subministrada degut a la puresa i homogeneïtat que els lots presenten.

1.6.4. Possibles respostes al tractament de HOC

Existeix gran variabilitat individual a l'hora de donar resposta a un tractament de HOC (Figura 11), però el normal és produir entre 6 i 9 fol·licles madurs un cop fet el tractament. S'ha determinat, a més, que els resultats òptims en tractaments de TRA es donen quan la resposta en HOC és d'entre 9 i 15 oòcits (Carrera Roig *et al.*, n.d.). Malauradament, també es poden donar respostes baixes i altes, ambdues perjudicials.



Figura 11. Classificació de pacients a la resposta de HOC segons el número d'ovòcits originats a un cicle (Rodrigo, 2017b).

1.6.5. Síndrome d'hiperestimulació ovàrica (SHO)

La complicació més greu que pot sorgir de practicar la HOC és la síndrome d'hiperestimulació ovàrica (SHO). Aquesta, es defineix com una resposta anormalment elevada dels ovaris davant l'estimulació hormonal, on poden arribar a madurar més de 30 fol·licles. Té una incidència del 0,6-10% en les dones sotmeses a TRA i HOC, de les quals el 0,1-2% presenten una síndrome considerada severa. Diferents situacions poden portar a la predisposició de patir aquesta síndrome, com l'edat, el sobrepès, la síndrome d'ovari poliquístic, la reserva ovàrica de fol·licles o l'alta concentració d'estradiol en sang. El tractament a realitzar dependrà del grau de severitat clínica en què es presenti aquesta síndrome (lleu, moderat, sever o crític), però, una vegada confirmat el diagnòstic, es procedeix a la cancel·lació del cicle estimulat. També, però, es pot produir una regressió del SHO espontània, quan no hi ha embaràs, amb la menstruació. En cas d'embaràs el SHO s'agreuja. D'entre els símptomes més destacables es troben la distensió abdominal, nàusees o vòmits. En casos més severes es pot arribar a patir ascites, vessament pleural o edema i l'ovari pot arribar a mesurar més de 12 cm, quan la seva mida normal és de 3 cm (Busso *et al.*, 2009; SEF, 2012; Téllez Velasco i Serrano García, 2013).

Un problema que pot esdevenir de SHO, a causa de l'augment de mida de l'ovari i del nombre de fol·licles, és la torsió ovàrica. Al produir-se la torsió, s'evita el reg sanguini i això pot arribar a produir necrosi i hemorràgies ovàriques (Sarmiento *et al.*, 2014).

1.7. Aspiració fol·licular

Després d'hiperestimular l'ovari i provocar que es doni un pic de LH amb hCG, el següent pas és fer l'aspiració fol·licular, també anomenada aspiració ovàrica, per tal d'obtenir els oòcits que han madurat. Aquest procés dura uns 30 minuts (tot i que depèn del número de fol·licles que hi hagi) i és indolor, ja que a la pacient se li aplica anestèsia local o sedació. L'aspiració es fa a través d'una sonda vaginal connectada a una bomba aspirant, la qual incorpora una agulla d'aspiració, i amb la que es permet fer una ecografia transvaginal que permet controlar el creixement i posició dels fol·licles. Un cop s'entra al fol·licle a través dels ovaris, s'aspira l'oòcit, juntament amb el contingut de líquid fol·licular, i s'aboca a un tub d'assaig amb heparina que es troba a una temperatura de 37°C. Aquest tub serà enviat al laboratori per tal de fer una avaluació i una classificació dels oòcits recuperats (Rodrigo, 2016).

1.8. Avaluació i classificació d'oòcits

Una vegada obtinguts els oòcits es fa un examen microscòpic sota lupa on s'avaluen i s'identifica el grau de maduresa i diferents paràmetres com l'aspecte del cúmul oòfor, de la corona radiada, l'oolemma i l'ooplasma, la forma que presenta l'oòcit o la presència de corpuscle polar i vesícula germinal. A partir d'aquests paràmetres, es pot fer una classificació on es distingeixen 6 tipus d'oòcits: madurs o preovulatoris, hipermadurs, immadurs, molt immadurs, degenerats o atrèsics i aberrants. Els oòcits indicats per dur a terme una pràctica de FIV o ICSI amb millors garanties per a obtenir resultats a l'hora d'aconseguir l'embaràs, són els madurs o preovulatoris, ja que són els que es troben en metafase II, mentre que els degenerats o atrèsics i aberrants no són fertilitzables (Figura 12) (Matorras i Hernández, 2007).



Figura 12. Oòcit aberrant amb fragmentació del corpuscle polar (esquerra) i oòcit de bona qualitat d'una pacient de 32 anys (dreta) (Advanced Fertility Center of Chicago, 2017).

1.9. Destí dels oòcits i embrions sobrants

La Llei sobre Tècniques de Reproducció Humana Assistida a Catalunya només autoritza la transferència de tres preembrions, com a màxim, en cada dona a cada cicle reproductiu segons l'article 1.3 de la mateixa Llei 14/2006. En un cicle d'hiperestimulació ovàrica es poden obtenir més de tres oòcits amb bona qualitat, de manera que hi haurà alguns que no es fecundaran o transferiran. Hi ha diverses opcions en cas d'arribar a aquesta situació:

1. Criopreservació en cas de voler utilitzar-los per a una transferència posterior.
2. Donació a altres pacients o parelles a través de programes d'adopció.
3. Donació a projectes d'investigació.
4. Destrucció.

El possible destí dels oòcits sobrants sempre recau en la parella i ha de tenir consentiment d'aquesta (Llei 14, 2006).

2. Objectives

The main objective of this project is to make an exhaustive review of the technique of controlled ovarian hyperstimulation (COH) as well as other techniques to manipulate oocytes used to treat human infertility.

In order to achieve this main objective, the following specific objectives have been established:

- To review the main causes of male and female infertility.
- To review the main assisted reproductive techniques (ART) available to treat human infertility and decide which one is suitable in each case.
- To assess the current state of the controlled ovarian hyperstimulation technique and its options in regard to its use in human infertility.

3. Material i mètodes

Aquest treball ha estat elaborat a partir de dos tipus de cerques bibliogràfiques durant els mesos de novembre de 2016 al maig de 2017. Hi ha hagut una primera fase de cerca més general que ha consistit en la consulta de llibres científics recuperats del fons de la Biblioteca de la Universitat de Girona i d'articles de revisió centrats en el camp de la infertilitat humana i més concretament en la reproducció assistida i les seves tècniques associades.

La segona fase ha estat una cerca més especialitzada que ha consistit a consultar diferents bases de dades com PubMed, Scopus, SciELO o ScienceDirect per fer l'anàlisi de la literatura científica centrada en els diferents tipus de tècniques d'hiperestimulació ovàrica i el seu estat actual.

Les paraules clau que s'han utilitzat per a fer la cerca a les diferents bases de dades són les següents:

- ART, CHO, clomiphene, Controlled ovarian hyperstimulation, FSH, GnRH agonists, GnRH antagonists, gonadotropin, hMG, IA, ICSI, IVF, OHSS.

A més a més, s'han utilitzat diferents criteris d'inclusió i exclusió a l'hora de seleccionar els articles:

Criteris d'inclusió

- Data de publicació entre l'any 2006 i 2017, estudis realitzats en humans, llengua anglesa i castellana i articles amb text complet.

Criteris d'exclusió

- Articles que no compleixen els criteris d'inclusió i articles duplicats.

4. Criteris ètics o de sostenibilitat del treball

Totes les possibilitats de les tècniques de reproducció assistida (TRA), donen l'oportunitat de procrear a milers de parelles amb problemes de fertilitat, però a la vegada generen un alt impacte sobre conductes i valors tant ètics com legals, religiosos o biològics que duen a la societat a situacions límit, que de no gestionar-se bé, podrien donar lloc a abusos o a un mal ús.

Un exemple dels més qüestionats és el límit d'edat a l'hora de sotmetre's a un tractament d'aquest tipus. El Sistema Sanitari públic espanyol estableix el límit d'edat a 40 anys per tal que el tractament pugui ser cobert per la Seguretat Social, però a Espanya no existeix cap regulació legal al respecte, i en centres privats és possible ser mare a una edat més avançada. Al 2017, una dona amb 64 anys ha estat mare de bessons i això ha emfatitzat el debat. Com s'ha comentat anteriorment, les complicacions en l'embaràs tenen pitjor diagnòstic i augmenten a mesura que ho fa l'edat de la dona i això recau directament en l'embrió.

Vist això, sembla necessari estimular i avançar en el debat social perquè les tècniques de reproducció que existeixen actualment s'apliquin de forma responsable i per saber on comencen i acaben els drets del progenitor i descendent(s).

També s'hauria de tenir en compte el fet de fer un ús responsable dels tractaments per que fa a la sostenibilitat, com per exemple, els fàrmacs utilitzats, residus o deixalles.

5. Resultats i Discussió

En aquest treball, s'ha vist com les taxes d'infertilitat van en augment i que diversos factors tenen incidència en aquesta. Això, porta a la necessitat de desenvolupar noves tècniques i millorar les existents per tal de donar solució al problema. D'entre les tècniques de reproducció assistida (TRA) utilitzades actualment, trobem la inseminació artificial o IA, la fecundació *in vitro* o FIV i, per últim un derivat de FIV, la injecció intracitoplasmàtica d'espermatozoides o ICSI. Aquestes tècniques, s'ha vist que poden incloure un tractament d'hiperestimulació ovàrica controlada (HOC), per disposar així, d'un major nombre d'òocits amb els quals tractar i incrementar les taxes d'èxit i l'embaràs. A més, aquest tractament és útil per tal de solucionar el problema que més incidència té d'entre les causes d'esterilitat femenina: les anomalies en l'ovulació (40%). Els professionals que desenvolupen aquesta tècnica, però, no acaben d'estar d'acord en quin és el millor protocol a seguir en una HOC.

La tècnica de TRA menys complexa utilitzada és la **inseminació artificial**, i més concretament la intrauterina (IIU). La IA està indicada per a casos d'esterilitat tant femenina com masculina i en casos idiopàtics. La utilització de semen de la parella es recomana en casos d'alteració lleu o moderada de la qualitat espermàtica o per problemes d'erecció o ejaculació i per problemes en l'alteració de l'ovulació, endometriosis lleu o alteració del moc cervical. L'ús de semen de donant s'indica en casos d'azoospermia (Matorras i Hernández, 2007). Per tal de fer una selecció dels espermatozoides potencialment bons s'utilitzen les tècniques de *swim-up* i gradient de densitat, però no hi ha diferències en la taxa de fecunditat, per tant, les dues tècniques tenen una efectivitat comparable (The ESHRE Capri Workshop Group, 2009; Butt i Chohan, 2016). El fracàs en aquesta tècnica és alt, i s'estima que la mitjana de cicles a realitzar és de 4 a 6 per a tenir èxit. L'any 2014 segons la SEF, només va haver-hi un 13% de gestacions sobre el total de cicles amb semen de parella. Pel que fa a l'efectivitat del tractament, hi ha força discrepàncies; grups de treball han trobat que les taxes d'embaràs són més elevades en IIU que en un coit programat (tant amb HOC com sense) (Matorras i Hernández, 2007), i altres han trobat que no hi ha diferències i és millor

utilitzar altres tècniques de reproducció assistida (RA) (Barros Delgadillo *et al.*, 2008; Scholten *et al.*, 2017).

Una altra tècnica és la **fecundació *in vitro***, aquesta està indicada principalment per a dones amb afectacions a les trompes de Fal·lopi o factor tubàric i per endometriosi. En cas de ser indicada per infertilitat masculina, aquesta ha de ser lleu respecte a la qualitat seminal. Per últim també s'indica en casos d'origen desconegut (Matorras i Hernández, 2007). Moltes són les parelles que a l'hora d'escollir un tractament, es decideixen per FIV en comptes de la IA encara que la primera suposi més cost econòmic. I és que la FIV dóna millors resultats en les taxes d'embaràs (incrementant fins a un 15% respecte les taxes assolides per IA) quan l'origen de l'esterilitat és idiopàtic (Tjon-Kon-Fat *et al.*, 2016) i suposa un avantatge per parelles amb infertilitat lleu masculina, endometriosi o factor tubàric (Brandes *et al.*, 2010).

Per últim trobem la **injecció intracitoplasmàtica d'espermatozoides**, la tècnica més complexa i eficient que en deriva de la FIV. Aquesta, està indicada sobretot per casos d'infertilitat masculina severa amb problemes de qualitat seminal (Matorras i Hernández, 2007). Les dades que recull la SEF l'any 2014 pel total de gestacions per cicle són similars en FIV i ICSI (aproximadament un 30% en dones <35 anys). La limitació a les tècniques, ve donada en la major part dels casos, per la qualitat dels oòcits recollits després d'una HOC. Aquests han de ser madurs i de bona qualitat, i aquest últim factor es veu alterat quan l'edat de la dona està per sobre dels 35 anys (Swain i Pool, 2008; Kahyaoglu *et al.*, 2014; SEF, 2014). L'elecció de la tècnica vindrà determinada per la qualitat seminal i per l'historial clínic.

Des de fa gairebé 40 anys és habitual utilitzar un tractament de HOC abans de sotmetre's a una TRA. Saber quin protocol escollir no és fàcil, i dins la comunitat científica mundial hi ha discrepàncies. En el que sí que coincideixen és en la necessitat d'individualització del tractament en funció de diferents característiques de la pacient, com el diagnòstic, l'edat, la reserva ovàrica normal, antecedents i la resposta a una estimulació prèvia (SAMER, 2006).

Una de les opcions pot ser utilitzar un oòcit provinent d'un **cicle natural modificat** (CNM). Aquesta és una opció, que tot i tenir taxes de gestació molt baixes (Phillips *et al.*, 2007), ja que no hi ha possibilitat d'escollir oòcits per qualitat, ofereix diversos

avantatges com absència de SHO a causa del no ús d'hormones, disminució de gestació múltiple o reducció del cost del tractament. També hi ha estudis que mostren com el fet de fer una FIV a partir d'un CNM sense estimulació prèvia redueix el risc al nadó de tenir baix pes en néixer (Sunkara *et al.*, 2015; Mak *et al.*, 2016). El CNM, sembla una bona opció per a dones que donen baixa resposta a HOC o per aquelles que pateixen alguna malaltia que impedeix o resulta contraproductiu l'estimulació ovàrica (Li *et al.*, 2011; Lainas *et al.*, 2015).

Una altra opció és fer ús del **citrat de clomifè**, aquest permet una estimulació lleu, estimulant entre 2 i 3 fol·licles en cada cicle en dones amb ovulació normal (Coughlan *et al.*, 2010). És per això, que s'indica per a casos on el tractament a seguir és una IUI o per a dones que pateixen síndrome d'ovari poliquístic (SOP). Les taxes d'embaràs són més altes utilitzant aquest tractament que amb un CNM, però no superen les taxes aconseguides amb baixes dosis de gonadotropines exògenes (Homburg *et al.*, 2016). Recentment, però, s'està fent ús d'un fàrmac alternatiu, que aconsegueix resultats a l'estimulació similars, però majors taxes d'embaràs i naixements en casos de SOP, el letrozol (Roque *et al.*, 2015; Letro, 2016).

Pel que fa a les **gonadotropines exògenes** es disposa de diferents tipus, d'entre les que en destaquen la hMG o hMG-HP, la FSHu i FSHr. Les gonadotropines són molt eficaces i donen bons resultats, però la incidència en SHO i en gestacions múltiples també és molt elevada. La dosi utilitzada i el protocol d'aplicació, variarà en funció de l'historial de pacient. És freqüent que aparegui la SHO en aplicar gonadotropines exògenes en una HOC, però amb l'ús de citrat de clomifè rarament s'associa (Azcona *et al.*, 2009). A l'hora de determinar si és millor un tractament amb FSH o hMG hi ha discrepàncies, una metanàlisi de Levi Setti *et al.*, 2015, però, es decantava cap a la FSH en obtenir més oòcits per cicle en 10 dels 13 estudis. Entre la FSHu i la FSHr no s'han trobat diferències pel que fa al nombre d'oòcits, qualitat o taxa de gestació (Baker *et al.*, 2009; Sohrabvand *et al.*, 2012), fer ús de les gonadotropines recombinants, però, és altament recomanable, ja que els lots de producte són homogenis i purs i no contenen proteïna urinària (Escudero Velando, 2012).

La **resposta de la pacient** també és molt variable i depèn de molts factors, és per aquesta raó que se'n distingeixen tres grups de resposta segons el nombre d'oòcits originats en un cicle d'estimulació: les de baixa resposta, les de resposta normal-intermèdia i les

d'alta resposta (Oehninger, 2010). Entre un 9 i 14% de dones donen una resposta ovàrica baixa als tractaments de HOC, però aquesta xifra es veu incrementada si l'edat de la dona supera els 38 anys, ja que en aquesta situació la reserva i qualitat ovàrica és menor. S'ha determinat que si en un cicle d'estimulació hi ha menys de 4 oòcits recuperats, la resposta és baixa. Hi ha diferents factors que poden ser predictius d'una resposta ovàrica baixa, com l'edat, nivells elevats de FSH basal, baix nivell d'hormona antimülleriana o recompte per ecografia basal de menys de 5 fol·licles preantrals. L'endometriosi també es considera un factor de risc. Hi ha diferents alternatives per fer front a la resposta ovàrica baixa: fer pretractament amb andrògens, augmentar la dosi de gonadotropines exògenes, realitzar tractaments amb anàlegs de GnRH amb protocol llarg o vitrificar els oòcits resultants de diferents cicles (Coroleu *et al.*, n.d.; Oehninger, 2010). Un 7% de les dones tractades, en canvi, s'estima que donen una resposta ovàrica més elevada del normal, és dir, més de 15 fol·licles madurs per cicle. Obtenir més de 15 oòcits en un cicle pot semblar un avantatge a primera vista, però el fet d'obtenir-ne tants implica que aquests seran de menor qualitat i pot originar problemes com la SHO. Les dones menors de 30 anys i amb un índex de massa corporal baix tenen més predisposició a donar una resposta alta, donat que tenen una major reserva ovàrica. Altres factors predictius poden ser nivells alts de FSH basal o alt nivell d'hormona antimülleriana. Un factor de risc important és la SOP. Possibles alternatives de protocol són fer ús d'antagonistes de GnRH, disminuir la dosi de gonadotropines exògenes o utilitzar metformina i mioinositol per disminuir l'hiperandrogenisme (Carrera Roig *et al.*, n.d.).

Com s'ha comentat a la introducció, els **anàlegs de GnRH** permeten el control del pic de LH i la seva aparició prematura. Aquesta activitat, ha permès obtenir millors resultats pel que fa a taxes de gestació i una necessitat menor de cancel·lació de cicles de HOC, ja que en evitar el pic de LH la qualitat dels oòcits és més bona (Siristatidis *et al.*, 2015) és per aquesta raó que una vegada introduïts als anys 80 van ser ràpidament incorporats als protocols de HOC. D'anàlegs, n'hi ha de dos tipus: agonistes i antagonistes. La incorporació dels **agonistes** va ser anterior a la dels antagonistes i gràcies a la seva aplicació la taxa de cancel·lació de cicles va passar d'un 20% a un 2% (Lele *et al.*, 2016). Dels tres protocols que hi ha disponibles per fer un tractament amb agonistes, els de protocol llarg són els que han mostrat millors resultats pel que fa a l'obtenció d'oòcits i

les taxes d'embaràs clínic. Els protocols ultracurts són poc eficients i rarament s'utilitzen. Un inconvenient dels protocols llargs, però, és l'alt cost del tractament perquè al ser més durador, les dosis són majors (Siristatidis *et al.*, 2015). L'altra opció és l'aplicació d'**antagonistes**. Aquests, tenen diversos avantatges respecte als agonistes: la dosi se subministra una vegada els fol·licles ja són madurs, són d'efecte immediat, hi ha una menor duració del tractament i el cost econòmic és més baix (Lainas *et al.*, 2010). Són molts els estudis que s'han fet per tal de comparar l'eficàcia dels antagonistes (dosi única o múltiple) enfront dels agonistes (la majoria amb protocols llargs), però ambdós tenen la mateixa eficiència pel que fa a la prevenció del pic de LH i presenten similars taxes d'embaràs clínic com es veu reflectit en les metanàlisis de Bodri *et al.* (2011) on es van analitzar 8 estudis i Wang *et al.* (2017) on es van analitzar 29. Les taxes de cancel·lació, embaràs múltiple i avortaments, també van ser similars. Sí que hi ha diferències, però, en la incidència de SHO que és menor quan s'ha aplicat antagonistes, això pot anar relacionat amb la dosi total utilitzada, que també és menor i la fa menys agressiva.

Fins ara s'ha parlat que una possible incidència d'utilitzar la HOC és que pot aparèixer la SHO, però s'ha vist que pot desenvolupar altres **efectes adversos**. Un dels problemes que poden aparèixer són les anomalies en l'oòcit, tant morfològiques com cromosòmiques, fet que pot conduir a malformacions a l'embrió. Aquestes malformacions poden donar lloc a trastorns genètics, com la Síndrome de Down, a un fracàs del tractament de TRA o a un avortament (Handyside *et al.*, 2012). Durant un cicle d'ovulació normal l'endometri pateix variacions, però en un cicle ovàric estimulat s'ha vist que es poden produir efectes negatius sobre aquest. El fet de subministrar hormones provoca un estat de maduració avançada que pot induir a una asincronia entre l'embrió i l'endometri alterant la receptivitat d'aquest i reduint les taxes d'implantació en l'úter. El fracàs d'implantació es veu incrementat, a més, per l'aparició de contraccions en el miometri a causa de l'augment de concentració d'hormones (Guerrero Sáez, 2012). Un altre efecte preocupant que en deriva és la gestació de més d'un embrió. En els últims anys, des que les TRA estan en auge, el nombre de parts múltiples, siguin dobles o triples, que es donen a Espanya s'ha duplicat (Figura 13). L'any 2014 a Espanya un 20% de les dones que s'havien sotmès a alguna TRA van donar lloc a un embaràs múltiple. La gestació múltiple pot suposar un risc a nivell matern, fetal i

neonatal, essent el problema més recurrent la prematuritat. (Avraham i Seidman, 2012; SEF, 2014)

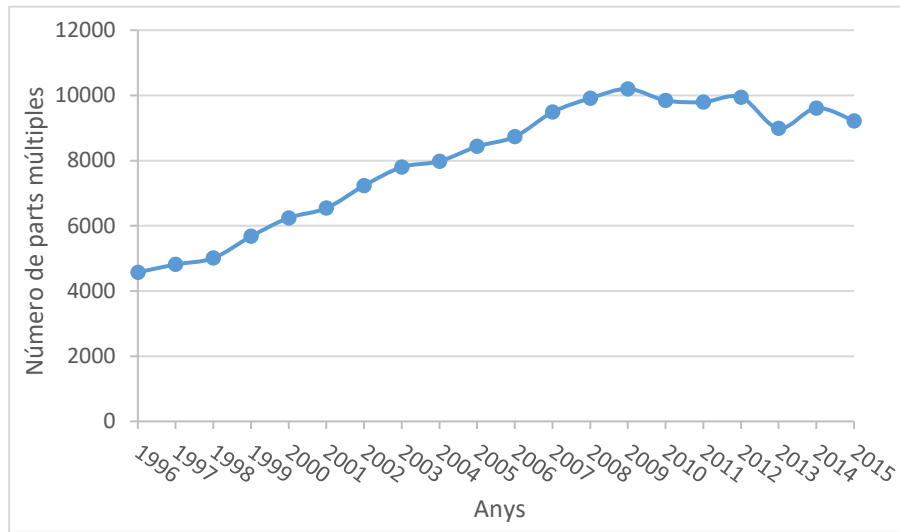


Figura 13. Número de parts múltiples (dobles i triples) registrats a Espanya durant els anys 1996-2015 (Elaboració pròpia, font: INE).

També pot comportar a llarg termini el desenvolupament d'un càncer d'ovari, de mama o d'endometri. Alguns estudis han trobat que el fet d'utilitzar grans concentracions d'inductors com gonadotropines, pot fer augmentar el risc de patir algun dels càncers esmentats. A més, quan el període del tractament ha estat llarg, el risc de patir-lo pot augmentar (Van Leeuwen *et al.*, 2011; Guerrero Sáez, 2012).

6. Conclusions

1. Among the causes of female infertility, the most frequent lesions were caused by alterations in ovulation, showing an incidence of 40%. The causes of male infertility are caused mainly by anomalies in the spermatozoid quality, with an incidence of 50%.
2. Controlled ovarian hyperstimulation is an important technique regarding assisted reproduction technologies for the treatment of human infertility, because the fact of having more than one mature follicle allows selecting oocytes and embryos and increase, in this way, the chances of pregnancy. Although this technique is not essential, most women who undergo an assisted reproductive technique benefit of it, since the rates of pregnancy without stimulation are low.
3. Urinary gonadotropins show the same efficiency of follicular maturation in a controlled ovarian hyperstimulation treatment as recombinant gonadotropins do. However, it is advisable to use the recombinant ones in view of the fact that they are free of impurities and the lots are standardized.
4. Both agonists and GnRH antagonists use show a similar effectiveness in ovarian stimulation, but antagonists may be more attractive to patients due to they show a decrease in hyperstimulation ovarian syndrome, the duration of the treatment is shorter and its low cost.
5. Ovarian hyperstimulation may involve risks like ovarian hyperstimulation syndrome, multiple gestation, oocyte abnormalities, impaired endometrial receptivity or the development of a breast, ovary or endometrial cancer.
6. We found many options for performing an ovarian hyperstimulation protocol. A complete medical history should be available and all the information necessary to decide the best treatment should be collected, taking into account the patient's and her partner's symptoms. So, the treatment should be as individualized as possible to ensure optimal results.

7. Bibliografia

- ADAEC, Asociación de Afectadas Endometriosis Estatal** (2017). *Fertilidad y endometriosis*. Recuperat 2 de febrer de 2017, a <http://www.adaec.org>
- Advanced Fertility Center of Chicago** (2017). Pictures of high quality and low quality eggs from our IVF lab at the Advanced Fertility Center of Chicago. Recuperat 24 d'abril de 2017, a <http://www.advancedfertility.com/ivf-egg-pictures.htm>
- ASRM, American Society for Reproductive Medicine** (2014). What is intracytoplasmic sperm injection (ICSI)? Recuperat 8 d'abril de 2017, a <http://www.reproductivefacts.org/news-and-publications/patient-fact-sheets-and-booklets/fsb/>
- ASRM, American Society for Reproductive Medicine** (2015). *Male infertility evaluation: what do I need to know?* Recuperat 3 d'abril de 2017, a <http://www.reproductivefacts.org/news-and-publications/patient-fact-sheets-and-booklets/fsb/>
- Aquilla Orellana VA.** (2011). Evaluación de las técnicas Swim up y gradientes de densidades para la capacitación espermática en la clínica BioGEPa. (Tesi doctoral). Recuperat 10 de maig de 2017, a <http://dspace.ucuenca.edu.ec/bitstream/123456789/2439/1/tq1079.pdf>
- Avraham S, Seidman DS.** (2012). The multiple birth epidemic: revisited. *The Journal of Obstetrics and Gynecology of India*, 62(4):386-90.
- Azcona B, Campo G, Zabaleta J.** (2009). Síndrome de hiperestimulación ovárica. *An Sist Sanit Navar*, 32(1):19-27.
- Baker VL, Fujimoto VY, Kettel LM, Adamson GD, Hoehler F, Jones CE, Soules MR.** (2009). Clinical efficacy of highly purified urinary FSH versus recombinant FSH in volunteers undergoing controlled ovarian stimulation for in vitro fertilization: a randomized, multicenter, investigator-blind trial. *Fertility and Sterility*, 91(4):1005-11.
- Barros Delgadillo JC, Martínez Barrios E, Moreno Aburto C, Godines Enríquez MS, Manzur Navarrete F, Sánchez Solís V, Barroso Villa G.** (2008). Inseminación intrauterina versus coito programado en ciclos de hiperestimulación ovárica controlada. *Ginecol Obstet Mex*, 76(1):18-31.
- Bodri D, Sunkara SK, Coomarasamy A.** (2011). Gonadotropin-releasing hormone agonists versus antagonists for controlled ovarian hyperstimulation in oocyte donors: a systematic review and meta-analysis. *Fertil and Sterility*, 95(1):164-9.
- Brandes M, Hamilton CJCM, de Bruin JP, Nelen WLDM, Kremer JAM.** (2010). The relative contribution of IVF to the total ongoing pregnancy rate in a subfertile cohort. *Human reproduction*, 25(1):118-126.
- Busso CE, Garcia Velasco J, Gomez R, Alvarez C, Simón C, Pellicer A.** (2009). Symposium: Update on prediction and management of OHSS. Prevention of OHSS--dopamine agonists. *Reprod Biomed Online*, 19(1):43-45.
- Butt F, Chohan MA.** (2016). Comparative efficacy of density gradient and swim-up methods of semen preparation in intrauterine insemination cycles. *J Pak Med Assoc*, 66(8):932-937.
- Carrera Roig M, Caballero Campo M, De la Fuente Biaine L.** (n.d.). Estimulación ovárica para FIV-ICSI en los ciclos con presunción de alta respuesta. Recuperat 9 de maig de 2017, a <http://www.sefertilidad.net/docs/biblioteca/guiasPracticaClinicas/guia17.pdf>
- Cavallini, G.** (2006). Male idiopathic oligoasthenoteratozoospermia. *Asian J Androl*, 8(2):143-157.
- Coroleu B, Devesa M, Álvarez M.** (n.d.). Estimulación ovárica para FIV-ICSI en los ciclos con presunción de baja respuesta. Recuperat 9 de maig de 2017, a <http://www.sefertilidad.net/docs/biblioteca/guiasPracticaClinicas/guia18.pdf>
- Coughlan C, Fitzgerald J, Milne P, Wingfield M.** (2010). Is it safe to prescribe clomiphene citrate without ultrasound monitoring facilities? *Journal of obstetrics and gynaecology*, 30(4):393-396.

- De la Jara Díaz JF, Ortega González C.** (2011). Síndrome de ovario poliquístico. *Revista mexicana de medicina de la reproducción*, 4(2):51-62.
- De Sá D.** (2017). Obstrucción en las trompas de Falopio. Recuperat 24 de maig de 2017, a <https://www.onsalus.com/obstruccion-en-las-trompas-de-falopio-17597.html>
- Edwards RG, Brody SA.** (1995). Evaluation and treatment of the infertile woman: Cervical infertility. Dins *Principles and practice of assisted human reproduction*. (195-232). Philadelphia: W.B Saunders Company.
- Escudero Velando LE.** (2012). Estimulación ovárica en reproducción asistida. *Rev peru ginecol obstet.*, 58:191-199
- Fairhaven Health** (2017). OvaCue fertility monitor vs. Transvaginal ultrasound. Recuperat 5 de maig de 2017, a <http://www.ovacue.com/ovacue-fertility-monitor-vs-transvaginal-ultrasound>
- Guerrero Sáez TB.** (2012). Estimulación ovárica para ciclos de fecundación in vitro con dosis mínimas de gonadotropinas y antagonistas de la GnRH frente a tratamiento habitual con altas dosis de gonadotropinas y agonistas de la GnRH. (Tesi doctoral). Recuperat 4 de febrer de 2017, a <http://www.tdx.cat/handle/10803/84471>
- Handyside AH, Montag M, Magli MC, Repping S, Harper J, Schmutzler A, Vesela K, Gianaroli L, Geraedts J.** (2012). Multiple meiotic errors caused by predivision of chromatids in women of advanced maternal age undergoing in vitro fertilisation. *Eur J Hum Genet*, 20(7):742-747.
- Homburg R, Hendriks ML, König TE et al.** (2012). Clomifene citrate or low-dose FSH for the first-line treatment of infertile women with anovulation associated with polycystic ovary syndrome: a prospective randomized multinational study. *Human Reproduction*, 27(2):468-473.
- INE, Instituto Nacional de Estadística** (2017). Indicadores de fecundidad. Recuperat 18 de febrer de 2017, a <http://www.ine.es/jaxiT3/Tabla.htm?t=1579>
- Kahyaoglu I, Demir B, Turkkani A, Cinar O, Dilbaz B, Mollamahmutoglu L.** (2014). Total fertilization failure: is it the end of the story? *J Assist Reprod Genet*, 31:1155-1160.
- Lainas TG, Sfontouris IA, Venetis CA, Lainas GT, Zorzovilis IZ, Tarlatzis BC, Kolibianakus EM.** (2015). Live birth rates after modified natural cycle compared with high-dose FSH stimulation using GnRH antagonists in poor responders. *Human Reproduction*, 30(10):2321-2330.
- Lainas TG, Sfontouris IA, Zorzovilis IZ, Petsas GK, Lainas GT, Alexopoulou E, Kolibianakis EM.** (2010). Flexible GnRH antagonist protocol versus GnRH agonist long protocol in patients with polycystic ovary syndrome treated for IVF: a prospective randomised controlled trial (RCT). *Human Reproduction*, 25(3):683-89.
- Langman S.** (2007). Primera semana de desarrollo: de la ovulación a la implantación. Dins *Embriología médica: con orientación clínica*. (33-35). Buenos aires: Editorial médica panamericana S.A.
- Legro RS.** (2016). Ovulation induction in polycystic ovary syndrome: current options. *Best practice & research clinical obstetrics and gynaecology*, 37:152-159.
- Lele P, Agarwal R, Selden C.** (2016). Agonist versus antagonist protocol in induction of ovulation and its outcome. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol*, 5(6):1748-53.
- Levi Setti PE, Alviggi C, Colombo GL, Pisanelli C, Ripellino C, Longobardi S, Canonico PL, De Placido G.** (2015). Human recombinant follicle stimulating hormone (rFSH) compared to urinary human menopausal gonadotropin (HMG) for ovarian stimulation in assisted reproduction: a literature review and cost evaluation. *J Endocrinol Invest*, 38:497-503.
- Li J, Xu Y, Zhou G, Guo J, Xin N.** (2011). Natural cycle IVF/IVM may be more desirable for poor responder patients after failure of stimulated cycles. *J Assist Reprod Genet*, 28:791-795.
- Llei 14/2006**, de 26 de maig, sobre tècniques de reproducció humana assistida. *Boletín Oficial del Estado*, 27 maig de 2006, núm. 126. Recuperat 24 de maig de 2017, a http://administraciojusticia.gencat.cat/web/.content/documents/arxiu/L14_06trha.pdf

Mak W, Kondapalli LA, Celia G, Gordon J, DiMattina M, Payson M. (2016). Natural cycle IVF reduces the risk of low birthweight infants compared with conventional stimulated IVF. *Human reproduction*, 31(4):789-794.

Maroto Martín MT, Romero Guadix B, Martínez Navarro L. (n.d.). *Estudio del factor tuboperitoneal en la disfunción reproductiva*. Recuperat 10 de febrer de 2017, a <http://www.sefertilidad.net/docs/biblioteca/guiasPracticaClinicas/guia10.pdf>

Martínez M. (2010). Evaluación de fertilidad. Recuperat 5 de maig de 2017, a <http://www.martinezmartelo.com.ar/fertilidad2.html>

Matorras R, Hernández J. (2007). Estudio y tratamiento de la pareja estéril: Recomendaciones de la Sociedad Española de Fertilidad, con la colaboración de la Asociación Española para el Estudio de la Biología de la Reproducción, de la Asociación Española de Andrología y de la Sociedad Española de Contracepción. Adalia, Madrid.

MSSSI, Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad (2013). *Guía de atención a las mujeres con endometriosis en el Sistema Nacional de Salud (SNS)*. Recuperat 2 de febrer, a <http://www.msssi.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/equidad/ENDOMETRIOSIS.pdf>

O'Flynn O'Brien BA, Varghese AC, Agarwal A. (2010). The genetic causes of male infertility: A review. *Fertil Steril*, 93(2):1-12.

Oehninger S. (2010). Manejo actual de los protocolos de hiperestimulación ovárica controlada en FIV. *Reproducción*, 25:3-13.

Perdomo Estrada EJ, Santana Pérez F, Padrón Durán RS. (1998). Hiperprolactinemia en la mujer: causas, cuadro clínico y diagnóstico. *Revista cubana endocrinología*, 9(1):47-52.

Phillips S, Kadoch IJ, Lapensée L, Couturier B, Hemmings R, Bissonnette F. (2007). Controlled natural cycle IVF: experience in a world of stimulation. *Reproductive BioMedicine Online*, 14(3):356-359.

Rodrigo A. (2016). ¿Qué es la punción folicular de un proceso de FIV?. Recuperat 10 d'abril de 2017, a <https://www.reproduccionasistida.org/puncion-ovarica/>

Rodrigo A. (2017a). ¿En qué consiste la capacitación de los espermatozoides? Recuperat 24 d'abril de 2017, a <https://www.reproduccionasistida.org/capacitacion-espermatoca/>

Rodrigo A. (2017b). ¿Cuántos óvulos se necesita obtener para la FIV? Recuperat 5 de maig de 2017, a <https://www.reproduccionasistida.org/numero-de-ovulos-obtenido/>

Roque M, Tostes ACI, Valle M, Sampaio M, Geber S. (2015). Letrozole versus clomiphene citrate in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. *Gynecological Endocrinology*, 31(12):917-21.

Salgado S. (2016). Técnicas de reproducción asistida: tipos, precio y Seguridad social. Recuperat 6 d'abril de 2017, a <https://www.reproduccionasistida.org/reproduccion-asistida/>

SAMER, Sociedad Argentina de Medicina Reproductiva (2006). Guías para la estimulación de ovulación en ciclos de alta complejidad. Recuperat 5 de maig, a http://www.samer.org.ar/pdf/normativas/guias_estimulacion_ovulacion.pdf

Sarmiento, W., Fernández, MB., Poblete, A. (2014). Torsión de ovárica. *Rev Obstet Ginecol*, 9(1):22-26.

Scholten I, van Zijl M, Custers IM, Brandes M, Gianotten J, van der Linden PJQ, Hompes PGA, van der Veen F, Mol BWJ. (2017). The effectiveness of intrauterine insemination: a matched cohort study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.*, 212: 91-95.

SEF, Sociedad Española de Fertilidad (2002a). Registro de inseminaciones (IAC-IAD) de la SEF. Año 2002. Recuperat 6 d'abril de 2017, a https://www.registrosef.com/public/docs/sef2002_IA.pdf

SEF, Sociedad Española de Fertilidad (2002b). Registro FIV-ICSI de la Sociedad Española de Fertilidad. Año 2002. Recuperat 6 d'abril de 2017, a https://www.registrosef.com/public/docs/sef2002_FIV.pdf

- SEF, Sociedad Española de Fertilidad** (2012). *Saber más sobre fertilidad y reproducción asistida*. Recuperat 10 de febrer de 2017, a http://www.sefertilidad.net/docs/pacientes/spr_sef_fertilidad.pdf
- SEF, Sociedad Española de Fertilidad** (2014). Registro Nacional de Actividad 2014-Registro SEF. Recuperat 6 d'abril de 2017, a https://www.registrosef.com/public/docs/sef2014_IAFIV.pdf
- SEGO, Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia** (2011). Inducción/estimulación de la ovulación. Recuperat 5 de maig de 2017, a <http://www.sego.es/Content/pdf/induccioneestimulacionovulacion.pdf>
- Siristatidis CS, Gibreel A, Basios G, Maheshwari A, Bhattacharya S.** (2015). Gonadotrophin-realising hormones agonist protocols for pituitary suppression in assisted reproduction (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Issues 11. Art. No.:CD006919. DOI: 10.1002/14651858.CD006919.pub4.
- Sohrabvand F, Sheikhassani S, Bagheri M, Haghollahi F, Shabihkhani M, Shariat M, Esfahani MN.** (2012). Comparison of highly purified urinary versus recombinant FSH: effect on ART outcomes in polycystic ovary syndrome. *Iran J Reprod Med*, 10(3):229-236.
- Sunkara SK, La Marca A, Seed PT, Khalaf Y.** (2015). Increased risk of preterm birth and low birthweight with very high number of oocytes following IVF: an analysis of 65868 singleton live birth outcomes. *Human reproduction*, 30(6):1473-1480.
- Swain JE, Pool TB.** (2008). ART failure: oocyte contributions to unsuccessful fertilization. *Human reproduction Update*, 14(5):431-446.
- Téllez Velasco S, Serrano García MG.** (2013). Síndrome de hiperestimulación ovárica. *Rev Mex Reprod*, 5:117-130.
- The ESHRE Capri Workshop Group** (2009). Intrauterine insemination. *Human Reproduction Update*, 15(3):265-77.
- Tjon-Kon-Fat RI, Tajik P, Custers IM, Bossuyt PMM, van der Veen F, van Wely M, Mol BW, Zafarmand MH.** (2016). Can we identify subfertile couples that benefit from immediate in vitro fertilisation over intrauterine insemination? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.*, 202:36-40.
- Van Leeuwen FE, Klip H, Mooji TM et al.** (2011). Risk of borderline and invasive ovarian tumours after ovarian stimulation for in vitro fertilization in a large Dutch cohort. *Hum Reprod*, 26(12):3456-65.
- Wang R, Lin S, Wang Y, Qian W, Zhou L.** (2017). Comparisons of GnRH antagonist protocol versus GnRH agonist long protocol in patients with normal ovarian reserve: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*, 12(4): e0175985. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0175985>