

Análisis de la eficacia de las técnicas de reproducción asistida: una revisión sistemática

Analysis of the effectiveness of assisted reproduction techniques: a systematic review

doi.org/10.23938/ASSN.0254

M. Viera-Molina¹, M.D. Guerra-Martín²

RESUMEN

Existe un alto número de personas afectadas por infertilidad que requieren de técnicas de reproducción asistida. Por ello, el objetivo de esta revisión ha sido analizar la efectividad de las intervenciones llevadas a cabo en dichas técnicas. Se realizó una revisión sistemática, por pares, en doce bases de datos. Los criterios de inclusión fueron: ensayos clínicos aleatorizados, publicados entre 2011 y 2016, y con una puntuación mayor que dos en la escala Jadad. Las intervenciones farmacológicas efectivas encontradas fueron la administración de hormonas: gonadotropina coriónica humana intrauterina, gonadotrofina y dehidroepiandrosterona, y de metformina. Se localizó una intervención quirúrgica efectiva, raspado endometrial. No se halló ninguna intervención no farmacológica efectiva. Existe una heterogeneidad tanto de intervenciones incluidas en las técnicas de reproducción asistida, como de criterios para medir efectividad (tasa de embarazo, tasa de nacidos vivos o tasa de implantación), siendo necesaria una unificación de criterios.

Palabras clave: Técnicas reproductivas asistidas. Ensayo clínico. Resultado del tratamiento. Efectividad. Revisión sistemática.

ABSTRACT

There are a high number of people affected by infertility who require assisted reproduction techniques. For this reason the aim of this review was to analyze the effectiveness of the interventions carried out using these techniques. A systematic peer review was performed on twelve databases. Inclusion criteria were: randomized clinical trials, published between 2011 and 2016, and with a score greater than two on the Jadad scale. The pharmacological interventions that proved effective were the administration of hormones, intrauterine human chorionic gonadotropin, gonadotrophin and dehydroepiandrosterone, and metformin. An effective surgical intervention, endometrial scratching, was identified. No effective non-pharmacological interventions were found. Assisted reproduction techniques show heterogeneity in both the interventions included and effectiveness criteria (pregnancy rate, live birth rate or implantation rate), which makes a unification of criteria necessary.

Keywords: Reproductive assisted techniques. Clinical trial. Treatment outcome. Effectiveness. Review.

An. Sist. Sanit. Navar. 2018; 41 (1): 107-116

1. Facultad de Enfermería, Fisioterapia y Podología. Universidad de Sevilla. Sevilla
2. Departamento de Enfermería. Facultad de Enfermería, Fisioterapia y Podología. Universidad de Sevilla. Sevilla

Correspondencia:

María Dolores Guerra-Martín
Facultad de Enfermería, Fisioterapia y Podología
C/ Avenzoar, nº 6
41009 Sevilla
e-mail: guema@us.es

Recepción: 25/09/2017
Aceptación provisional: 18/12/2017
Aceptación definitiva: 20/02/2018

INTRODUCCIÓN

En la actualidad, existe un alto número de personas afectadas por infertilidad, incapacidad de finalizar una gestación con el nacimiento de un niño sano. Existen ciento ochenta y siete millones de parejas en el mundo afectadas de infertilidad, un 10% de origen primario (imposibilidad de conseguir embarazo sin tratamiento), y el 90% restantes de origen secundario (tras haber conseguido una gestación sin tratamiento, incapacidad de concebir un embarazo, en un transcurso de tiempo superior a seis meses en menores de 35 años o doce en mayores de 35)^{1,2}.

Entre un 0,2% y un 4,3% de los nacimientos que se producen a nivel mundial, ocurren a través de las técnicas de reproducción asistida (TRA), lo que está relacionado con la mayor edad promedio en la que la mujer actual desea quedarse embarazada^{3,5}. Además de los factores femeninos, influyen también los masculinos, mixtos u otros de origen desconocido. Así, casi un 30% de los casos de infertilidad son debidos a dos o más factores⁶, y además pueden verse influenciados por otras variables psicológicas o educativas^{3,5}.

El estudio de la pareja infértil se lleva a cabo si no se consigue el embarazo tras un periodo entre seis y doce meses manteniendo relaciones sexuales no protegidas. Sin embargo, el estudio puede ser iniciado con anterioridad en mujeres con ciclos menstruales irregulares o factores de riesgo conocidos para la infertilidad, como endometriosis, antecedentes de enfermedad inflamatoria pélvica, o malformaciones del tracto reproductivo. Asimismo, es importante tener en cuenta que la pareja puede tener múltiples factores que contribuyen a la infertilidad, por lo que es necesario una evaluación de ambos miembros⁶.

Dentro de las TRA se incluyen todas las intervenciones, referidas a tratamientos y procedimientos, relacionadas con la manipulación de ovocitos y/o espermatozoides o embriones humanos, para la consecución de un embarazo: inseminación artificial, fecundación in vitro (FIV), transferencia de embriones (TE), transferencia intratubárica

ca de gametos, transferencia intratubárica de cigotos, criopreservación de ovocitos y embriones, criopreservación espermática, criopreservación de tejido ovárico, donación de ovocitos y embriones, y subrogación de útero⁷.

Teniendo todo lo anterior en cuenta, el presente estudio pretende identificar la efectividad que tienen las intervenciones empleadas en las TRA.

METODOLOGÍA

Se formuló la pregunta PICOS encaminada a responder: ¿qué efectividad tienen las intervenciones empleadas en las TRA? En este estudio los participantes fueron las personas que se sometían a TRA, las intervenciones fueron todas aquellas empleadas en las TRA, la comparación fue de la efectividad de las intervenciones llevadas a cabo en las distintas TRA, y el diseño de los estudios seleccionados fue el ensayo clínico aleatorizado (ECA).

Se realizó una revisión sistemática, siguiendo las recomendaciones del Manual Cochrane⁸, las recomendaciones del Informe PRISMA⁹ y las etapas propuestas por diversos autores para las revisiones sistemáticas¹⁰⁻¹².

De octubre a noviembre de 2016 se consultaron las bases de datos: CUIDEN Plus, Dialnet, IME, ISOC, PubMed, SCOPUS, Web of Science, PsycINFO, CINAHL, *Cochrane Central Register of Controlled Trials* y la biblioteca Cochrane Plus. Además, se llevó a cabo una búsqueda secundaria manual y se consultó *EU Clinical Trials Register* para localizar los ensayos clínicos aleatorizados no publicados.

Se llevó a cabo la misma estrategia de búsqueda en todas las bases de datos, para que esta pudiera ser reproducible y delimitada. Dicha estrategia en inglés fue: "*Reproductive Techniques, Assisted*" (sinónimos: *Assisted Reproductive Tech**) AND "*Clinical Trial*" (sinónimo: *Intervention Study*) AND "*Treatment Outcome*" (sinónimos: *Treatment Outcome**, *Patient Relevant Outcome**, *Rehabilitation Outcome**, *Clinical Effectiveness**, *Treatment Effectiveness**, *Clinical Efficacy*,

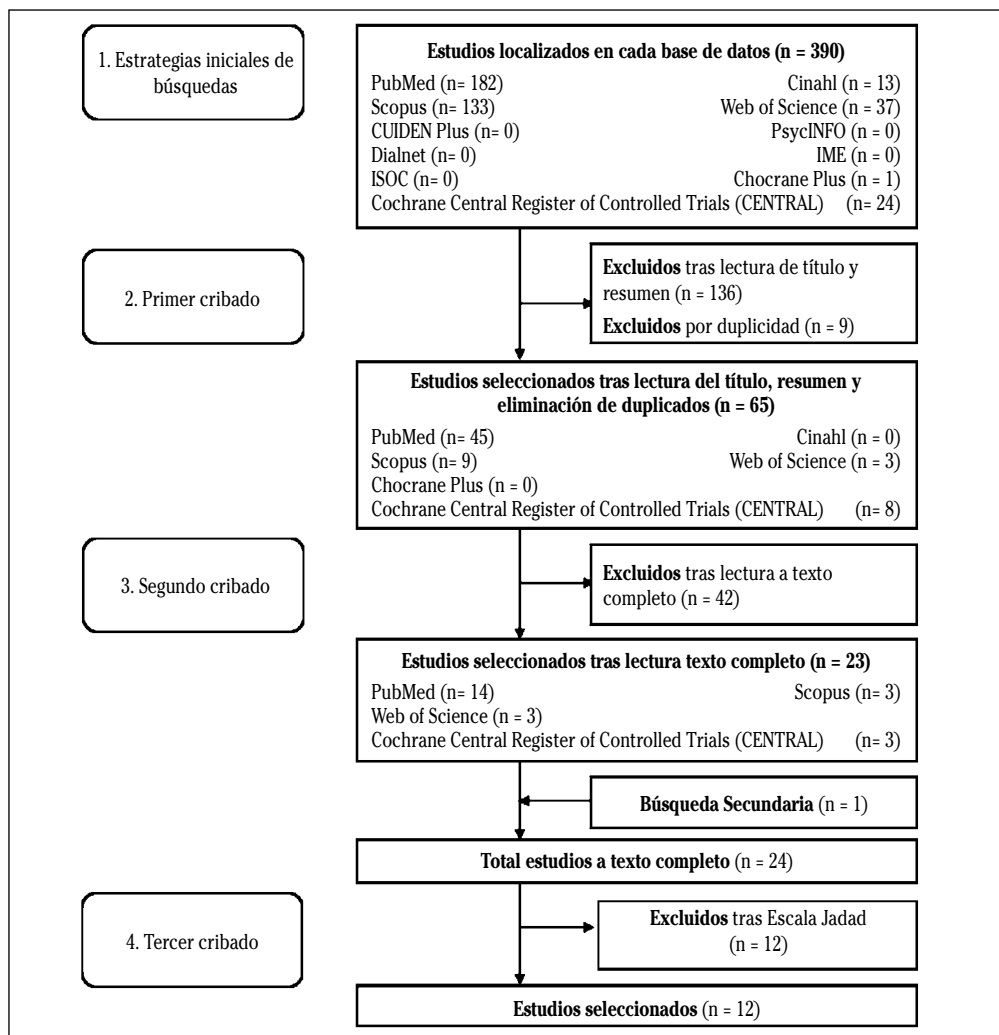


Figura 1. Flujograma de la selección de los estudios.

Treatment Efficacy), y en español: “Técnicas Reproductivas Asistidas” (sinónimo: Tec* Reproductiv* Asistid*) AND “Ensayo Clínico” (sinónimo: Estudio* de Intervención) AND “Resultado del Tratamiento” (sinónimos: Eficacia del Tratamiento, Rehabilitación Externa). Se utilizaron los descriptores del *Medical Subject Headings* y de los descriptores de Ciencias de la Salud.

Los criterios de inclusión fueron:

- ECA (con grupo experimental y grupo control) cuya muestra estuviera formada por personas que se sometie-

ran a TRA y que analizaran la efectividad de las distintas intervenciones utilizadas

- Publicados entre 2011 y 2016
- Idioma: inglés y castellano
- Puntuación igual o mayor a 3 en la escala Jadad¹³ de calidad metodológica (1=Mala, 2=Pobre, 3=Aceptable, 4=Buena, 5=Excelente)

La revisión se llevó a cabo por pares, obteniendo un acuerdo por consenso, tanto en el primer cribado como en el segundo (Fig. 1). Después se realizó un tercer criba-

do para la valoración de la calidad metodológica mediante la escala Jadad, donde el 33,3% obtuvo una valoración aceptable¹⁴⁻¹⁷, el 16,6% buena^{18,19} y el 50% excelente²⁰⁻²⁵. En las estrategias iniciales de búsqueda se localizaron un total de 390 estudios y, tras sucesivos cribados, se seleccionaron doce.

RESULTADOS

Las características de cada uno de los doce estudios seleccionados en esta revisión, clasificados por: autor y año, diseño y metodología del estudio, muestra y edad media, periodo del estudio y país, y puntuación Jadad se muestran en la tabla 1. Los objetivos, intervenciones y resultados de cada estudio se especifican a continuación.

Palomba y col²³ plantearon como objetivo evaluar la efectividad de la metformina en mujeres con síndrome de ovarios poliquísticos (SOP) con baja reserva ovárica que se someten a FIV. La intervención que se llevó a cabo en este estudio fue la administración de 500 mg metformina cada ocho horas un mes antes de la estimulación ovárica controlada (*controlled ovarian stimulation*, COS) hasta el test de embarazo. Se observó una diferencia significativa entre los grupos control (GC) e intervención (GI) que indica que la metformina no debe administrarse en mujeres con baja reserva ovárica y SOP durante el tratamiento FIV.

Andersen y col¹⁵ compararon, en mujeres que se someten a COS con protocolo de antagonista con transferencia de un blastocisto, la eficacia y seguridad de la gonadotropina menopáusica humana purificada (HMG) frente a la hormona folículo estimulante recombinante (FSHr) en protocolo GnRH (con hormonas gonadotropinas). El uso de HMG purificada es menos efectivo que FSHr en protocolo de antagonista, ya que la preparación con GnRH está asociada a una respuesta folicular diferente y a un aumento de los niveles séricos endocrinos.

Nastri y col¹⁶ evaluaron la efectividad de la técnica de *scratching* o raspado endometrial durante el pre tratamiento en mujeres sometidas a FIV y/o TE con fallos

de implantación. Se obtuvo una tasa de implantación significativamente mayor en mujeres sometidas a raspado endometrial (35,82%) que en el grupo control (21,32%).

El objetivo de Aaleyasin y col²⁰ fue demostrar la efectividad de la administración de la hormona gonadotropina coriónica humana (HCG) en la TE sobre los resultados de TRA. La intervención consistió en la administración de HCG 10.000 UI vía intramuscular al tener más de un folículo con un tamaño superior a 17 mm, y posterior administración de HCG 500 UI intrauterino pre-transferencia. No hubo diferencias significativas entre los GC y GI en relación al número de ovocitos recuperados y fertilización, pero sí se obtuvo una mayor tasa de embarazo e implantación en el GI. La administración de HCG intrauterina se asoció, por tanto, a una mayor frecuencia de embarazo múltiple.

Sunkara y col²⁵ plantearon comparar la eficacia entre tres protocolos: largo agonista, corto agonista y antagonista. La intervención estaba dirigida a mujeres con baja respuesta ovárica que se someten a FIV. Se obtuvo una diferencia significativa en relación al número de ovocitos recuperados pero no a la calidad ovocitaria. El protocolo largo agonista y el antagonista son comparables a nivel de efectividad y conllevan un consumo aumentando de GnRH y mayor duración de tratamiento.

Aboulghar y col¹⁴ evaluaron la efectividad sobre tasa de embarazo al administrar GnRH en la fase lútea en ciclo estimulado con inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI) con protocolo largo hasta detección de beta-gonadotropina coriónica humana (BHGG) en sangre con dosis plus de progesterona. No hubo diferencias significativas en cuanto a tasas de embarazo entre GI y GC.

Domar y col²¹ compararon la aceptación, efectividad y factibilidad de la terapia cognitiva combinada y de las técnicas de relajación (Mind/Body) en mujeres que se someten a FIV. La terapia psicológica se asoció con percepciones positivas pero no aumentó la tasa de embarazo ni se redujo significativamente la interrupción del tratamiento en ambos grupos.

Tabla 1. Características de los estudios seleccionados (ensayos clínicos aleatorizados, con muestreo aleatorio simple y cegamiento)

Autor / Año	Reclutamiento	Muestra	Edad / M (DT)	Duración / País	Escala Jadad
Palomba y col. 2011 ²³	Centro FIV	N: 88 mujeres GC: 44 GI: 44	GC: 40 (4,8) GI: 39 (5,1)	22 meses Italia	4
Andersen y col. 2012 ¹⁵	Centros de fertilidad	N: 749 mujeres Gla: 374 Glb: 375	Gla: 30,8 (2,8) Glb: 30,4 (2,6)	26 meses Bélgica, Republica Checa, Dinamarca, Polonia, España, Turquía y Suecia	5
Nastri y col. 2013 ¹⁶	Clínica de fertilidad	N: 158 mujeres GC: 79 GI: 79	GC: 32,1 (3,1) GI: 32,4 (3,2)	21 meses Brasil	4
Aaleyasin y col. 2014 ²⁰	Hospital de Teherán	N: 483 mujeres GC: 243 GI: 240	GC: 29,1 (5,6) GI: 28,7 (5,4)	18 meses Irán	5
Sunkara y col. 2014 ²⁵	Universidad St Thomas, Hospital London y Lister Fertility Clinic	N: 111 mujeres GC: 19 Gla: 31 Glb: 31 Glc: 30	Gla: 36,7 (2,6) Glb: 36,9 (2,8) Glc: 37,4 (3,4)	63 meses Reino Unido	5
Aboulghar y col. 2015 ¹⁴	Clínica de fertilidad Cairo	N: 446 mujeres GC: 222 GI: 224	GC: 28,9 (4,5) GI: 29,6 (3,2)	24 meses Egipto	4
Domar y col. 2015 ²¹	Clínica de fertilidad de Boston	N: 166 mujeres GC: 77 GI: 89	No descrita	18 meses Estados Unidos	4
Mayer y col. 2015 ²²	Centro ginecológico	N: 100 mujeres GC: 50 GI: 50	GC: 32,2 (4,4) GI: 31,1 (4,6)	12 meses Austria	5
Sala y col. 2015 ²⁴	Clínica fertilidad	N: 121 mujeres GC: 73 GI: 48	GC: 36,1 (4,1) GI: 35,4 (4,2)	16 meses Italia	5
Tartagni y col. 2015 ¹⁷	Clínica fertilidad	N: 109 mujeres GC: 56 GI: 53	GC: 37,4 (2,9) GI: 38,2 (3,2)	34 meses Italia	3
Bassiouny y col. 2016 ¹⁹	Universidad del Cairo	N: 141 parejas GC: 73 GI: 68	GC: 37,7 (5,5) GI: 36,5 (4,2)	18 meses Egipto	3
Toukhy y col. 2016 ¹⁸	Ocho hospitales	N: 750 mujeres GC: 325 GI: 350	GC: 33 GI: 33	48 meses Reino Unido, Bélgica, Italia	4

M: media; DT: desviación típica; GI: grupo intervención; Gla: grupo intervención a; Glb: grupo intervención b; Glc= grupo intervención c; GC: grupo control.

Mayer y col²² evaluaron si la muestra seminal obtenida el día de la aspiración folicular y administrada en el quirófano tiene un impacto mensurable sobre la vascularización e índices de endometrio/subendometrio. No hubo diferencias significativas en relación con la calidad de los embriones, el volumen de endometrio y subendometrio y las tasas de embarazo y de parto.

El objetivo de Sala y col²⁴ fue evaluar si la inyección intracitoplasmática de espermatozoides morfológicamente seleccionados (IMSI) tiene mayor efectividad que la inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI) en mujeres que se someten a FIV con factor masculino. No se encontraron diferencias significativas entre ambas técnicas respecto a las tasas de calidad embrionaria, de embarazo o de nacidos vivos.

Tartagni y col¹⁷ estudiaron si el tratamiento con hormona dehidroepiandrosterona (DHEA) mejora los parámetros y la tasa de embarazo. La intervención consistió en administrar 75mg diarios de DHEA ocho semanas antes de empezar la COS, y fue dirigida a mujeres con al menos dos fallos previos en inseminación artificial que se someten a FIV con un reserva ovárica baja. Como resultado se obtuvo un efecto potencialmente beneficioso de DHEA en mujeres infértiles de edad prolongada y reserva ovárica normal. El estudio demostró mejores tasas de embarazo y una reducción en la tasa de aborto.

Para determinar si la inclusión de la hormona de crecimiento (GH) al protocolo antagonista en FIV/ICSI en mujeres con baja respuesta ovárica era efectiva, Bassiouny y col¹⁹ llevaron a cabo una intervención consistente en la administración vía intramuscular de GH según peso del paciente (dosis máxima: 8 mg). No se observaron diferencias significativas en cuanto a tasas de embarazo, de implantación o de aborto, si bien la tasa de nacidos vivos fue superior en el grupo que usó GH (*odds ratio*=1,36; IC 95%: 0,49-3,73).

Toukhy y col¹⁸ evaluaron si la realización de una histeroscopia para valorar el interior de la cavidad uterina realizada antes de FIV mejora las tasas de embarazos y de nacidos vivos en mujeres que tienen

entre dos y cuatro ciclos de FIV fallidos. No se detectaron diferencias significativas entre GC y GI.

DISCUSIÓN

La población de los estudios seleccionados está mayormente compuesta por mujeres seleccionadas por fallo previo en conseguir embarazo^{14-18,20-25}. Solo un estudio estaba conformado por parejas¹⁹. La causa de infertilidad estudiada en pacientes con fallo previo al conseguir un embarazo es principalmente debida a factores femeninos, como son los fallos de implantación^{16,21}, la baja respuesta ovárica^{19,25} y el SOP²³. En este sentido, Hornstein²⁶ afirma que un 37% de la infertilidad de las parejas se asocia a un factor femenino, frente a un 8% masculino.

La edad de las personas participantes está recogida en la mayoría de los estudios de nuestra revisión^{14-20,22-25}, oscilando entre 28 y 40 años. Con respecto al reclutamiento, este se llevó a cabo principalmente en centros de fertilidad^{14-17,20,21,23,24}, en centros ginecológicos²² y en hospitales^{19,25}. El reclutamiento fue realizado en un único centro en varios estudios^{14-17,19-24}, mientras que otros estudios fueron de carácter multicéntrico^{18,25}.

Por otro lado, encontramos que los equipos de trabajo son de carácter multidisciplinar¹⁴⁻²⁵, participando en las intervenciones personal de medicina, enfermería, psicología, psicoterapia, embriología y farmacia. Así mismo, otros autores describen la importancia del equipo multidisciplinar, resaltando que los profesionales sanitarios han de actuar bajo unos criterios unificados para poder proporcionar unos cuidados de calidad^{27,28}.

En los estudios seleccionados se ha observado una variedad de intervenciones para mejorar la efectividad de las TRA. Cada tipo de intervención está relacionada con la causa de infertilidad diagnosticada. De las intervenciones encontradas, tres han sido quirúrgicas^{16,18,22}, siete farmacológicas^{14,15,17,19,20,23,25} y dos no farmacológicas (una psicoterapéutica²¹ y otra realizada en

el laboratorio²⁴). En cuanto a la efectividad de las intervenciones, estas se relacionan con el aumento de las tasas de embarazo y de nacidos vivos^{14,15,17,18-24}, con el aumento de la tasa de implantación^{16,19} o con la calidad de los ovocitos reclutados²⁵.

En dos estudios con intervenciones quirúrgicas, cuyo objetivo era comprobar si se producía un aumento en la tasa de implantación en mujeres con fallo de implantación, Nastri y col¹⁶ encontraron una diferencia significativa al realizar raspado endometrial previo a la TRA, mientras que Tourkhhy y col¹⁸ no lograron una mejora de la efectividad al realizar una histeroscopia previa a la FIV.

Mayer y col²² llevaron a cabo una intervención en la que se administraba, vía intravaginal e intracervical, plasma seminal en el endometrio. Dicha intervención fue clasificada como quirúrgica, ya que se realiza en el quirófano de forma paralela con la aspiración folicular, aunque, dichos autores no encontraron diferencias significativas respecto a la realización de esta intervención, en relación con la calidad de los embriones, volumen de endometrio, subendometrio y tasa de embarazo o de parto.

En el estudio con intervención farmacológica llevado a cabo por Sunkara y col²⁵ se comparó la efectividad de tres protocolos de medicación (largo agonista de gonadotropinas, corto agonista de gonadotropinas y antagonista de gonadotropinas) en mujeres con una baja respuesta ovárica en FIV. Estos autores encontraron que los protocolos largo agonista de gonadotropinas y antagonista de gonadotropinas demostraron una mayor efectividad en el número de ovocitos recuperados respecto al protocolo corto agonista de gonadotropinas.

En esta misma línea, otros autores²⁹ realizaron un meta-análisis donde demostraron la efectividad del protocolo antagonista de gonadotropinas frente al agonista de gonadotropinas al conseguir un mayor número de ovocitos recuperados en mujeres con una baja respuesta ovárica y mujeres con riesgo de hiperestimulación ovárica (con una respuesta ovárica inapropiada a la estimulación).

Bassioouny y col¹⁹ llevaron a cabo una intervención farmacológica en la que se hacían uso de la hormona del crecimiento en la técnica de fecundación *in vitro*, la cual no mostró una mayor efectividad en las tasas de embarazo. Este resultado coincide con otros autores no incluidos en nuestra revisión como Eftekhari y col³⁰ quienes tampoco encontraron un incremento la tasa de embarazo en su estudio. Sin embargo, otros autores como Harper y col³¹ demostraron una mejoría significativa en cuanto a la tasa de nacidos vivos con el uso de GH en pacientes con baja respuesta ovárica en ciclos de FIV previos.

Por otro lado, observamos que el cese del uso de metformina al iniciar el tratamiento de estimulación ovárica controlada en mujeres con SOP con una baja respuesta ovárica, producía una mayor efectividad en FIV en este grupo de población²³. Tso y col³² no demostraron que el tratamiento con metformina antes o durante los ciclos de TRA mejorase las tasas de nacidos vivos en las pacientes con SOP; sin embargo, la administración de este agente sensibilizante de la insulina aumentó las tasas de embarazo clínico y redujo el riesgo de síndrome de hiperestimulación ovárica.

Tartagni y col¹⁷ mostraron la existencia de una mayor efectividad en la FIV al administrar previamente la hormona DHEA en mujeres de edad avanzada con una reserva ovárica normal. Balasch y col³³ demostraron que el pretratamiento de la hormona testosterona transdérmica puede ser beneficioso en mujeres con baja respuesta ovárica con concentraciones normales de hormona FSH. En esta misma línea, Bosdou y col³⁴ concluyeron que el pretratamiento con testosterona transdérmica parece aumentar el embarazo clínico y las tasas de nacidos vivos en las pacientes que reciben estimulación ovárica para la FIV con respuesta pobre, indicando que no hay suficientes estudios para respaldar un papel beneficioso de la administración de hormonas como la hormona luteinizante recombinada, HCG, DHEA o letrozol.

Andersen y col¹⁵ demostraron una mejora de la efectividad en las TRA con el uso de FSHr frente a la HMG purificada en

protocolo antagonista de GnRH con transferencia de un embrión. Por otro lado, Aaleysin y col²⁰ obtuvieron una mayor efectividad en las tasas de embarazo al administrar la HCG intrauterina antes de la transferencia embrionaria. Otros autores no incluidos en esta revisión, como Revelli y col³⁵, demostraron que la asociación de la FSHr con hormona luteinizante recombinante, da como resultado una tasa de embarazo significativamente más alta que la HMG cuando se recuperan más de ocho ovocitos. La razón para esto es desconocida, pero podría estar involucrado un efecto más favorable sobre la calidad del ovocito y/o la receptividad endometrial. Por tanto, se evidencian distintos estudios con respecto a las gonadotropinas y su comparación que no establecen una evidencia clara entre ellas^{15,20,35}.

La Sala y col²⁴ no demostraron una mejora de la efectividad en la FIV con el uso de la técnica de evaluación morfológica del espermatozoide, frente a la ICSI. Por otro lado, la intervención psicoterapéutica no producía un aumento significativo en las tasas de embarazo, aunque mejoraba la situación psicológica de las personas que se sometían a las técnicas de FIV²¹.

La mayoría de los estudios están sesgados por la selección de pacientes, de manera que son difícilmente aplicables a la población fuera del contexto de los mismos (escasa validez externa)^{14,16-25}. Los tamaños de muestra son, en general, pequeños^{16,17,21-25}, además, de necesitar una intervención más estructurada con una mayor duración²¹ o tener poca potencia estadística para sacar conclusiones^{22,16}. Sin embargo, el ECA multicéntrico de Andersen y col¹⁵ tiene una muestra considerable y, además, un triple enmascaramiento.

Contribuyen a las limitaciones de esta revisión sistemática la heterogeneidad de las intervenciones: las de baja reserva ovárica^{19,23,25}, las dirigidas solo en un primer o segundo tratamiento de FIV^{17,21,22}, las derivadas de distintas dosis o protocolos de medicación^{14,20,23}, las dirigidas a los fallos de implantación^{16,18} y, por último, las intervenciones en la infertilidad masculina²⁴. Diferentes autores consideran la hetero-

geneidad de los estudios como una fuente de aportación de datos valiosos para la investigación, siempre y cuando se traten de manera metódica⁸, tal y como se ha hecho en esta revisión. Además, esta limitación se ha intentado paliar analizando las intervenciones por grupos.

A través de esta revisión sistemática de la literatura se han identificado diversas intervenciones para las TRA, quirúrgicas, farmacológicas y no farmacológicas. Las farmacológicas con el uso de HCG intrauterina, GnRH, metformina y HHEA son las que muestran la mayor efectividad en los tratamientos de reproducción asistida (DHEA). De las intervenciones quirúrgicas, la que demostró mejores resultados fue el raspado endometrial. Sin embargo, las intervenciones no farmacológicas no demostraron ser efectivas. Se ha encontrado una heterogeneidad de intervenciones llevadas a cabo en las TRA, dificultando las extrapolaciones de los resultados. Sería conveniente que en futuras investigaciones, los autores acordaran qué es lo que realmente quieren medir, si la tasa de embarazo, la tasa de nacidos vivos o la tasa de implantación a la hora de analizar la efectividad de las intervenciones.

BIBLIOGRAFÍA

1. DAMARIO M. General aspects of fertility and infertility. *Methods Mol Biol.* 2014; 1154: 3-23.
2. MASCARENHAS MN, FLAXMAN SR, BOERMA T, VANDERPOEL S, STEVENS GA. National, regional, and global trends in infertility prevalence since 1990: A Systematic analysis of 277 health surveys. *PLoS Med.* 2012; 9. doi: 10.1371/journal.pmed.1001356.
3. BRUGO O, CHILIK M, KOPELMAN M. Infertility: causes and definitions. *Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología* 2003; 54: 227-248.
4. BONFILL X, URRUTIA G. Análisis y generación de evidencias en reproducción médicamente asistida. [tesis doctoral]. Barcelona Universidad Autónoma de Barcelona; 2015. https://ddd.uab.cat/pub/tesis/2015/hdl_10803_322783/rbgv1de1.pdf
5. MATORRAS WR. La infertilidad en España: Situación actual y perspectivas. Madrid: Editorial Imago Concept & Image Development; 2011.

6. GONZÁLEZ F, GONZÁLEZ A, MARTÍNEZ M, FONTES J, MARTÍNEZ L. Esterilidad General. En: Matorras R, Hernández J. 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. Madrid: Adalia; 2007. <http://www.sefertilidad.net/docs/biblioteca/recomendaciones/completo.pdf>
7. ZEGERS-HOCHSCHILD F, ADAMSON G, MOUZON B, ISHIHARA C, MANSOUR M, NYGREN E et al. Glosario de terminología en técnicas de reproducción asistida (TRA) 2010. http://www.who.int/reproductivehealth/publications/infertility/art_terminology2/es/
8. HIGGINS J, GREEN S. Cochrane Handbook for systematic reviews of interventions. The Cochrane Collaboration 2011. https://es.cochrane.org/sites/es.cochrane.org/files/public/uploads/Manual_Cochrane_510_reduit.pdf
9. URRUTIA G, BONFILL, X. Declaración PRISMA: una propuesta para mejorar la publicación de revisiones sistemáticas y metaanálisis. *Med Clin (Barc)* 2010; 135: 507-511.
10. FERREIRA I, URRUTIA G, ALONSO-COELLO P. Revisiones sistemáticas y metaanálisis: bases conceptuales e interpretación. *Rev Esp Cardiol* 2011; 64: 688-696.
11. DEL PINO C, FRÍAS O, PALOMINO M. La revisión sistemática cuantitativa en enfermería. *Revista Iberoamericana de Enfermería Comunitaria* 2014; 7: 24-39.
12. PERESTELO-PÉREZ L. Standards on how to develop and report systematic reviews in Psychology and Health. *Int J Clin Hlth Psyc* 2013; 13: 49-57.
13. JADAD A, MOORE R, CARROLL D, JENKINSON D, REYNOLDS D, GAVAGHAN D et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: Is blinding necessary? *Control Clin Trials* 1996; 17: 1-12.
14. ABOULGHAR M, MARIE H, AMIN Y, ABOULGHAR M, NASR A, SEROUR G et al. GnRH agonist plus vaginal progesterone for luteal phase support in ICSI cycles: a randomized study. *Reprod Biomed Online* 2015; 30: 52-56.
15. ANDERSEN A, DEVROYE P, ARCE J. Clinical outcome following stimulation with highly purified hMG or recombinant FSH in patients undergoing IVF: a randomized assessor-blind controlled trial. *Hum Reprod* 2006; 21: 21-27.
16. NASTRI C, POLANSKI T, WELLINGTON P. Endometrial scratching for women with repeated implantation failure. *Hum Reprod* 2014; 29: 2855-2856.
17. TARTAGNI M, CICINELLI M, BALDINI D, ALRASHEED H, DESALVIA M, LOVERRO G et al. Dehydroepiandrosterone decreases the age-related decline of the in vitro fertilization outcome in women younger than 40 years old. *Reprod Biol Endocrinol* 2015; 13: 18.
18. TOUKHY T, CAMPO R, KHALAF Y, TABANELLI C, GIANAROLI L, GORDTS S et al. Hysteroscopy in recurrent in-vitro fertilisation failure (TROPHY): a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2016; 25: 386-389.
19. BASSIOUNY Y, DAKHLY D, BAYOUMI Y, HASHISH N. Does the addition of growth hormone to the in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection antagonist protocol improve outcomes in poor responders? A randomized, controlled trial. *Fertil Steril* 2016; 105: 697-702.
20. AALEYASIN A, AGHAHOSEINI M, RASHIDI M, SAFDARIAN L, SARVI F, NAJMI Z et al. In vitro fertilization outcome following embryo transfer with or without preinstillation of human chorionic gonadotropin into the uterine cavity: a randomized controlled trial. *Gynecol Obstet Invest* 2015; 79: 201-205.
21. DOMAR A, GROSS J, ROONEY K, BOIVIN J. Exploratory randomized trial on the effect of a brief psychological intervention on emotions, quality of life, discontinuation, and pregnancy rates in in vitro fertilization patients. *Fertil Steril* 2015; 104: 440-451.
22. MAYER R, EBNER T, YAMAN C, HARTL J, SIR A, KRÄIN V, SHEBL O. Influence of intracervical and intravaginal seminal plasma on the endometrium in assisted reproduction: a double-blind, placebo-controlled, randomized study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; 45: 132-138.
23. PALOMBA S, FALBO A, DI CELLO A, CAPPIELLO F, TOLINO A, ZULLO F. Does metformin affect the ovarian response to gonadotropins for in vitro fertilization treatment in patients with polycystic ovary syndrome and reduced ovarian reserve? A randomized controlled trial. *Fertil Steril* 2011; 96 : 1128-1133.
24. LA SALA GB, NICOLI A, FORNACIARI E, FALBO A, RONDINI I, MORINI D et al. Intracytoplasmic morphologically selected sperm injection versus conventional intracytoplasmic sperm injection: a randomized controlled trial. *Reprod Biol Endocrinol* 2015; 13: 97.
25. SUNKARA S, COOMARASAMY A, FARIS R, BRAUDE P, KHALAF Y. Long gonadotropin-releasing hormone agonist versus short agonist versus antagonist regimens in poor responders undergoing in vitro fertilization: a randomized controlled trial. *Fertil Steril* 2013; 101: 147-153.

26. HORNSTEIN M. Lifestyle and IVF outcomes. *Reprod Sci* 2016; 23: 1626-1629.
27. JENARO R, MORENO-ROSSET C, ANTEQUERA J, FLORES R. La evaluación psicológica en infertilidad: el "DERA" una prueba creada en España. *Papeles del Psicólogo* 2008; 29: 176-185. <http://www.papelesdelpsicologo.es/pdf/1584.pdf>
28. MORENO, R, ANTEQUERA J, JERANO R, GÓMEZ S. La psicología de la reproducción: La necesidad del psicólogo en las unidades de reproducción humana. *Revista Clínica y Salud* 2009; 20: 79-90.
29. GRIESINGER G, DIEDRICH K, TARLATZIS B, KOLIBIANAKIS E. GnRH-antagonists in ovarian stimulation for IVF in patients with poor response to gonadotrophins, polycystic ovary syndrome, and risk of ovarian hyperstimulation: a meta-analysis. *Reprod Biomed Online* 2006; 13: 628-638.
30. EFTEKHAR M, AFLATOONIAN A, MOHAMMADIAN F, EFTEKHAR T. Adjuvant growth hormone therapy in antagonist protocol in poor responders undergoing assisted reproductive technology. *Arch Gynecol Obstet* 2013; 28: 17-21.
31. HARPER K, PROCTOR M, HUGHES E. Hormona del crecimiento para la fertilización in vitro. *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008; 4.
32. O TSO L, COSTELLO M, ALBUQUERQUE L, ANDRIOLO R, MACEDO C. Tratamiento con metformina antes y durante la FIV o la ICSI en pacientes con síndrome de ovario poliquístico. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014; 11. doi: 10.1002/14651858.CD006105.
33. BALASCH J, FÁBREGUES F, PEÑARRUBIA J, CARMONA F, CASAMITJANA R, CREUS M et al. Pretreatment with transdermal testosterone may improve ovarian response to gonadotrophins in poor-responder IVF patients with normal basal concentrations of FSH. *Hum Reprod* 2006; 21: 1884-1893.
34. BOSDOU J, VENETIS C, KOLIBIANAKIS E, TOULIS K, GOULIS D, ZEPIDIS L et al. The use of androgens or androgen-modulating agents in poor responders undergoing *in vitro* fertilization: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2012; 18: 127-145.
35. REVELLI A, PETTINAU G, BASSO G, CAROSSO A., FERREIRO A, DALLAN C et al. Controlled ovarian stimulation with recombinant-FSH plus recombinant-LH vs. human menopausal gonadotropin based on the number of retrieved oocytes: results from a routine clinical practice in a real-life population. *Reprod Biol Endocrinol* 2015; 25. doi: 10.1186/s12958-015-0080-6.