



# HISTORIA Y EPIDEMIOLOGÍA

	Pág.
ASPECTOS HISTÓRICOS DE LA REPRODUCCIÓN HUMANA .....	145
La infertilidad como causa de las grandes guerras .....	145
Historia mundial .....	146
Historia en Venezuela .....	153
ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS .....	155
Subfertilidad en humanos .....	155
DEFINICIONES .....	156
FACTORES QUE AFECTAN LA FERTILIDAD .....	157
Edad materna .....	157
Edad paterna .....	159
Diferir el momento de la procreación .....	159
Frecuencia y momento del coito .....	160
Tiempo tratando de lograr el embarazo .....	160
Hábitos psicobiológicos .....	160
Tóxicos ambientales .....	161
CAUSAS DE LA INFERTILIDAD .....	161
RESUMEN .....	161
REFERENCIAS .....	162





## ASPECTOS HISTÓRICOS DE LA REPRODUCCIÓN HUMANA

### La infertilidad como causa de las grandes guerras

Las grandes guerras religiosas de la humanidad, y que aún plagan la tierra, podrían tener su origen en un problema de infertilidad, como se analiza a continuación, con base en el estudio de los diversos pasajes de la Biblia. (La Sagrada Biblia, 2001).

Al ver los principios de la creación, el relato bíblico dice que Dios creó a Adán a su imagen y semejanza, con el propósito de llenar la tierra de hijos de Dios. Adán entonces sería el padre de la raza humana, pero debido a que comió el fruto prohibido, el pecado ingresó en el mundo y toda su descendencia fue afectada. De esta manera, el proyecto de formar una nueva raza se detuvo hasta que Dios llamó a Sayyedina Ibrahim (en español Abraham).

Abraham es considerado como el primero de los patriarcas porque fue escogido por Dios para ser padre de una nueva raza de hijos. Abraham nació en el año 1948 a.C. y le pusieron el nombre de Abram. Fue en la ciudad de Ur, situada en la antigua Mesopotamia, zona geográfica que pertenece en su mayor extensión al actual Irak.

Abraham estaba casado con Sarai, que en Génesis 15:17 cambia de nombre a Sara o Sarah, como también se la conoce. Esta pareja tenía una sirvienta egipcia de nombre Agar y los tres vivían solos porque Sara tenía un problema de infertilidad. En vista de esto, Sara decidió ofrecerle su sirvienta a Abraham para que tuviera hijos en lo que se puede considerar la primera mención sobre maternidad subrogada.

#### GÉNESIS 15:16

<sup>2</sup>Dijo entonces Sarai a Abram: ya ves que Jehová me ha hecho estéril; te ruego, pues, que te llegues a mi sierva; quizá tendré hijos de ella. Y atendió Abram al ruego de Sarai. <sup>3</sup>Y Sarai mujer de Abram tomó a Agar su sierva egipcia... y la dio por mujer a Abram su marido...

<sup>15</sup> Y Agar dio a luz un hijo a Abram, y llamó Abram el nombre del hijo que le dio Agar, Ismael. <sup>16</sup> Era Abram de edad de ochenta y seis años, cuando Agar dio a luz a Ismael...

Lo más impresionante de este pasaje de la Biblia, desde el punto de vista de la reproducción, es la edad de Abraham cuando embarazó a su sirvienta egipcia.

Por supuesto que este arreglo de Sara para solucionar su problema de infertilidad, causó celos y ocurre el siguiente episodio:

...él (Abram) se llegó a Agar, la cual concibió; y cuando vio que había concebido, miraba con desprecio a su señora. <sup>5</sup> Entonces Sarai dijo a Abram: Mi afrenta sea sobre ti; yo te di mi sierva por mujer, y viéndose encinta, me mira con desprecio; juzgue Jehová entre tú y yo. <sup>6</sup> Y respondió Abram a Sarai: He aquí, tu sierva está en tu mano; haz con ella lo que bien te parezca. Y como Sarai la afligía, ella huyó de su presencia... <sup>7</sup> y la halló el ángel de Jehová junto a una fuente de agua en el desierto, junto a la fuente que está en el camino de Shur. <sup>8</sup> Y le dijo: Agar, sierva de Sarai, ¿de dónde vienes tú, y a dónde vas? Y ella respondió: Huyó de delante de Sarai mi señora. <sup>9</sup> Y le dijo el ángel de Jehová: Vuélvete a tu señora, y ponte sumisa bajo su mano...

A Sara le ocurrió lo que modernamente se ve en los casos de maternidad subrogada: así, según la versión judía de este episodio, Agar desconoció su rango de inferioridad social-legal y pretendió ocupar un lugar que no le correspondía. El hijo de su vientre debía ser adoptado por su ama, y de ese modo quizás hubiera sido considerado el heredero. Sin embargo, su ambición desmedida, su maltrato hacia la noble mujer que la protegía y mantenía, provocó que tanto ella como su hijo fueran relegados al estatus de segunda clase que les correspondía dentro de la familia de Abraham.

Por supuesto que Dios decide solucionar el problema familiar dándole un hijo a Sara, también a edad avanzada de su vida, en lo que pudiera considerarse el primer embarazo en la postmenopausia.

#### GÉNESIS 15:17

Dijo también Dios a Abraham: A Sarai tu mujer no la llamarás Sarai, mas Sara será su nombre. <sup>16</sup> Y la bendeciré, y también te daré de ella hijo; sí, la bendeciré, y vendrá a ser madre de naciones; reyes de pueblos vendrán de ella. <sup>17</sup> Entonces Abraham se postró sobre su rostro, y se rió, y dijo en su corazón: ¿A hombre de cien años ha de nacer hijo? ¿Y Sara, ya de noventa años, ha de concebir? <sup>18</sup> Y dijo Abraham a Dios: Ojalá Ismael viva delante de ti. <sup>19</sup> Respondió Dios: Ciertamente Sara tu mujer te dará a luz un hijo, y llamarás su nombre Isaac...

Sara amamantó a Isaac y cuando fue destetado, ella le dijo a Abraham que Agar y su hijo Ismael de 13 años no debían permanecer por más tiempo en su casa. Abraham se afligió profundamente por esto, debido a su amor por Ismael; pero de nuevo Dios le habló y le dijo que siguiese el consejo de Sara y así, la sirvienta



Agar y el hijo que tuvo con Abraham de nombre Ismael tuvieron que abandonar la casa.

Un breve análisis del origen de algunas religiones es el siguiente:

- Los musulmanes creen que ellos son el pueblo elegido por ser descendientes de Ismael, el primogénito de Abraham. Ismael, después de abandonar la casa, funda las naciones árabes, cuando se casa con la hija de un príncipe del linaje de Catan. De esa relación nacen doce hijos, príncipes de sus respectivas tribus. Muhammad, uno de los descendientes de Ismael, fue el elegido por Dios para que el Arcángel Gabriel le enseñara las palabras exactas de Dios y de allí nace el Corán.
- Los judíos creen que ellos son el pueblo elegido por ser descendientes de Isaac, el primer hijo legítimo de Abraham, y esperan la llegada del Mesías que debe ser hijo del rey David por el lado paterno. Isaac se casó con Rebeca y tuvo gemelos: Esaú y Jacob, a este último un ángel le cambia el nombre por el de Israel y tiene doce hijos que dieron origen a las doce tribus de Israel.
- Luego aparece Jesús, unos 350 años después de la muerte del último de los profetas. Jesús era judío pero nació de una virgen, por lo que no tuvo padre y, por ende, no pudo haber tenido la posibilidad de cumplir la profecía mesiánica de ser descendiente del rey David por el lado paterno, de allí que los judíos no lo aceptan. De esta manera los creyentes en Jesús no son aceptados por los judíos y sus seguidores forman la religión católica.

Así es que, como consecuencia del problema de infertilidad de Sara, la maternidad surrogada de Agar, el embarazo en la postmenopausia de Sara y la virginidad de María, el mundo ha estado en constantes guerras religiosas durante milenios.

## Historia mundial

A través de la historia y sus civilizaciones, la mujer siempre ha sido el símbolo de fertilidad. De la prehistoria datan numerosas pinturas rupestres de figuras femeninas redondeadas, representativas de numerosas venus, que invocaban la fertilidad y la prosperidad. Por el contrario, la infertilidad ha sido uno de los mayores problemas sociales y médicos desde los albores de la humanidad, vivida como una amenaza para la supervivencia del clan y para la transmisión del poder y el mantenimiento de las estructuras sociales.

Durante casi toda la historia de la humanidad, el hombre tuvo un desconocimiento total de cómo era el proceso de reproducción natural, sobre todo de la participación masculina, porque entre la relación sexual y el nacimiento pasaban 9 meses y, durante ese tiempo, podían ocurrir una serie de eventos responsables del embarazo como cambios meteorológicos, comportamientos diferentes, etc. Por eso se consideró a la mujer como la encargada de la reproducción y al hombre como un espectador más o menos inocente.

*Egipcios.* La descripción del proceso de reproducción natural se inicia con esta civilización porque los registros de otras más antiguas como los sumerios (3200-2000 a.C.) son muy difíciles de analizar debido a la escasez de datos existentes (Morice et al., 1995). El estatus social de la mujer egipcia era semejante al del hombre, lo que se podía considerar una posición privilegiada dentro de las civilizaciones antiguas. Las parejas eran prolíficas y la infertilidad era un problema real y cotidiano que no se consideraba un castigo divino, como en otras civilizaciones, sino una enfermedad que debía ser diagnosticada y tratada.

Los papiros son la principal fuente de conocimientos acerca de la medicina egipcia y dos están particularmente relacionados con la ginecología y la fertilidad. El papiro Kahun (fig. 6-1), es el texto médico más antiguo que se conoce y se considera el primer tratado de ginecología (1900 a.C.).

El papiro de Ebers (fig. 6-2) fue el más famoso de los papiros egipcios. Escrito en la dinastía XVIII (1550 a.C.), es uno de los más valiosos textos médicos que ha legado el Egipto faraónico; en él se recoge además de datos sobre ginecología, de distintas afecciones del aparato respiratorio, entre ellas una que podría identificarse con la asmática.

El conocimiento de los egipcios sobre anatomía probablemente era algo muy somero. Se utilizaban alrededor de una centena de términos anatómicos, incluyendo cuatro para el tracto genital: útero, vulva, labios y tal vez cérvix (Lefebvre, 1952). Los egipcios fueron sobresalientes en el desarrollo del diagnóstico temprano del embarazo tratando granos de trigo y cebada con la orina de mujeres embarazadas (Ghalioungui et al., 1963). La técnica consistía en que las mujeres grávidas debían orinar sobre una mezcla de trigo y cebada combinada con arena y dátiles; si los granos germinaban (por la acción de la hormona HCG), significaba que estaban embarazadas; si sólo crecía el trigo, el hijo sería varón y si sólo crecía la cebada, sería mujer. Este método, que tiene una precisión del 40%, se mantuvo



durante largo tiempo, puesto que Hipócrates lo adoptó y se utilizó en algunas partes del mundo hasta el siglo XIX.

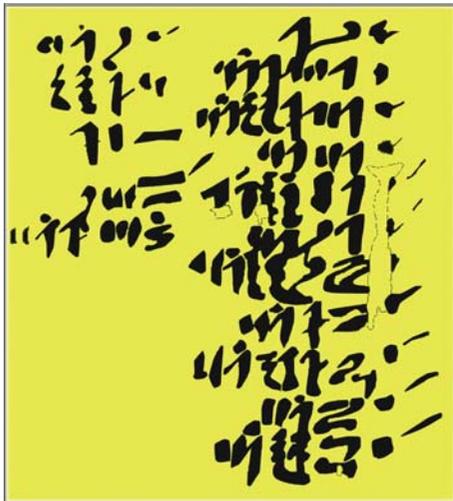


Figura 6-1.  
Papiro de Kahun.

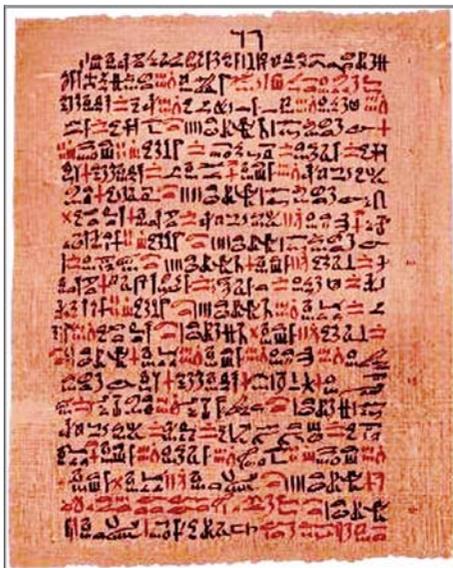


Figura 6-2.  
Papiro de Ebers.

En esta época era importante saber si una mujer era fértil, por lo que desarrollaron métodos para el diagnóstico de patologías del sexo femenino, puesto que no existen datos sobre infertilidad masculina. Los exámenes se basaban en el concepto de que los órganos genitales estaban en conexión con el resto del cuerpo y, en particular, con el tracto digestivo en mujeres fértiles. La medicina egipcia mostró una considerable

atención al problema de la infertilidad y a su diagnóstico, aunque no proporcionó ningún tratamiento satisfactorio.

*Hebreos.* Una de las principales fuentes de conocimiento relacionadas con la medicina judía es la Biblia (La Sagrada Biblia, 2001). La noción del pecado original predominaba y las mujeres tenían pocos derechos y libertades, incluso los varones podían repudiar a sus mujeres. «Sed fructíferos, multiplicaos, y repoblar la tierra» fue la orden que Dios les dio a Adán y a Eva (fig. 6-3) al comienzo del libro del Génesis (1:28). En este contexto se puede entender que la infertilidad fuera un castigo divino, al tiempo que la infertilidad masculina no fuera reconocida. Sin embargo, Dios podría privar de descendientes a una pareja para castigarla por un pecado.



Figura 6-3.  
Adán y Eva de Alberto Durero.

Esto le pasó a Conías, el cual fue maldecido y privado de descendencia cuando llegó a ser rey de Judea (Jeremías 22:30). En el libro del Génesis (30:2), cuando Jacob se enfada con su mujer Raquel, él dice: «¿soy yo acaso Dios?, que te impidió el fruto de tu vientre». Pero sobre todo el embarazo es un regalo del Señor; Eva dice: «Yo he recibido un hombre del Señor» (Génesis 4:1).

En el Antiguo Testamento varios versos cuentan la historia de la mujer infértil que concibió gracias a la intervención divina: por ejemplo Sara, la mujer de Abraham (Génesis 20:18), o Rebeca, la mujer de Isaac (Génesis 25:21), o en el Nuevo Testamento, Isabel (prima de la Virgen María), la mujer de Zacarías (Lucas

1:5-24) (Dumont, 1990). En la Biblia, por tanto, la infertilidad a menudo se asocia con distintas concepciones: el castigo divino (en el Antiguo Testamento), que refleja la posición de sumisión de la mujer en la sociedad hebrea, o el embarazo como regalo de Dios.

*Griegos.* La medicina occidental encuentra sus primeras bases en Grecia, donde coexistían las prácticas sagradas y profanas. El gran reformador de la época fue Hipócrates (460-377 a.C.) (fig. 6-4). Él quiso transformar la medicina que se estaba practicando en su tiempo, la cual estaba más cercana a la magia que a un sistema de observación, y construir un sistema médico coherente con el racionalismo de los filósofos griegos; esto lo escribió en varios tratados que representaron la base de la medicina de esa época (Tratados hipocráticos, 1988).

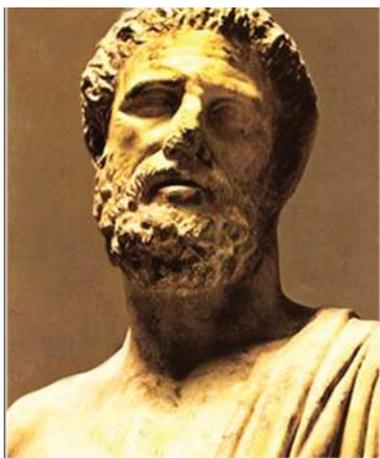


Figura 6-4.  
Hipócrates.

Hipócrates estaba muy familiarizado con el problema de la infertilidad y tenía varias recetas para diagnosticarla inspiradas en los egipcios. Para él la infertilidad se debía a las siguientes causas:

- Mala posición del cérvix.
- Debilidad de la cavidad interna debido a un origen congénito o adquirido subsecuentemente a una cicatrización de úlceras.
- Obstrucción del orificio uterino debido a una amenorrea.
- Flujo menstrual excesivo, que haría al útero incapaz de fijar la semilla.
- Prolapso uterino.

Los tratamientos eran numerosos: «cuando el cérvix está demasiado cerrado el orificio interno debe ser abierto mediante una mezcla especial compuesta por nitro rojo, comino, resina y miel» (Tratados hipocráticos, 1988). Los griegos también usaban una técnica que consistía en dilatar el cuello uterino e insertar una sonda de plomo a través de la cual vertían al útero sustancias emolientes.

*Romanos y bizantinos.* En esta época el papel de los dioses era tan importante como en la época griega, de hecho las patricias jóvenes que querían salir embarazadas iban al templo de Juno. Allí los sacerdotes del dios Pan o Luperques las recibían y, desnudas y posturas, las flagelaban con un látigo de piel de macho cabrío, conocido por su potencia sexual.

Uno de los grandes ginecólogos y obstetras de la antigüedad fue sin duda Sorano de Efeso (78-177) (fig. 6-5); de origen griego se formó en la escuela de Alejandría y practicó la medicina en Roma en tiempos de Trajano y Adriano. Sorano fue el primero en proporcionar una formación real y estructurada a las comadronas. Esta enseñanza comprendía anatomía, fisiología y patologías obstétricas y ginecológicas (Drabkin, 1951).

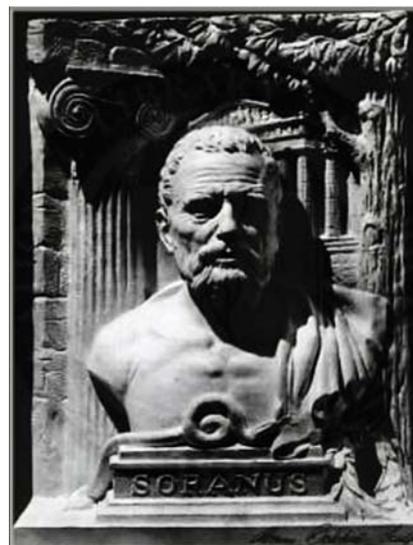


Figura 6-5.  
Sorano de Efeso.

Tuvo el considerable mérito de distanciar su trabajo de métodos religiosos y mágicos, los cuales estaban profundamente enraizados en la práctica médica de aquellos tiempos. Otro de los grandes médicos griegos después de Hipócrates fue Galeno (129-199), cuyos estudios anatómicos en animales y observaciones



sobre las funciones del cuerpo humano dominaron la teoría y la práctica médica durante 1.400 años.

*Árabes.* El médico más afamado y prestigioso de esta escuela fue Avicena (980-1037) (fig. 6-6), que escribió alrededor de 30 tratados: de hecho sus conocidos *Cánones* fueron los que dominaron toda la práctica médica medieval. Para Avicena la infertilidad podía tener un origen masculino o femenino, relacionado con una anomalía de los «espermias» producidos por el hombre o la mujer.

También se podía deber a una anomalía del tracto genital o problemas psicológicos (melancolía). Avicena se inspiró en los egipcios para formular varios de sus tratamientos y, en general, uno de los grandes méritos de la medicina árabe fue preservar para el futuro los textos médicos griegos que no habían desaparecido hasta entonces.

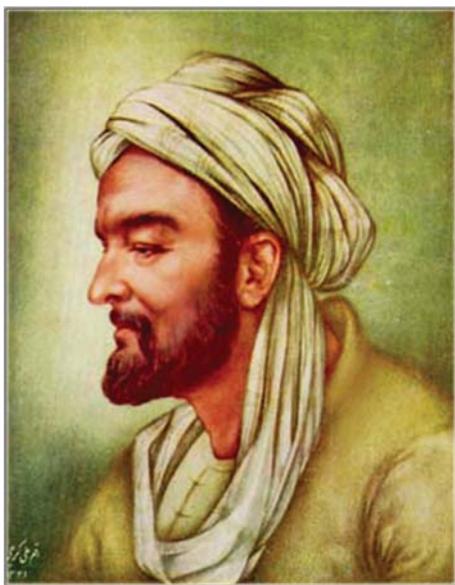


Figura 6-6.  
Avicena.

*Medioevo.* En esta época la procreación se consideraba necesaria, de hecho Santo Tomás de Aquino (1225-1274), el mayor teólogo cristiano del siglo XII que influyó sobre el pensamiento medieval, dijo que «la naturaleza busca la generación de descendientes para preservar el bien de las especies». Los médicos en la Edad Media utilizaron distintas recetas para diagnosticar el origen de la infertilidad. Una de éstas, inspirada en los egipcios y adoptada por el médico valenciano Arnau de Villanova (1240-1311), consistía en insertar un diente de ajo en la vagina; si el olor se transmi-

tía a la boca de la mujer entonces era fértil. Una vez que se había establecido el diagnóstico, la etiología de la infertilidad se debía buscar entre las siguientes tres causas (De Villeneuve, 1512):

- Obesidad, «la grasa asfixia la semilla del hombre».
- Por el excesivo calor o humedad puesto que «la gran humedad que está en la madre puede asfixiar el espermia que recibe... cuando está muy caliente la madre recibe la semilla y la quema con lo que no puede concebir».
- Una desproporción de los órganos genitales podía ser una causa de infertilidad, debido a un orificio del útero demasiado estrecho, abierto o grande.

La medicina medieval se basaba en la griega, tanto en sus conceptos fisiológicos como en los métodos de diagnóstico y tratamiento. Esto desembocó en un estancamiento parcial del conocimiento, así como de la condición social de la mujer. Los tratamientos sobre la infertilidad estaban más cercanos a los ritos o las costumbres, y no fue sino hasta el Renacimiento cuando los avances en anatomía y ciencias médicas proporcionaron ideas y tratamientos para un progreso real.

*Renacimiento.* Marca un período innegable de progreso científico; uno de los centros principales fue Italia, donde trabajaron brillantes anatomistas como Vesalio (1514-1564), quien identificó los folículos y el cuerpo amarillo del ovario, o Leonardo da Vinci (1452-1519), el primero en dibujar la anatomía del útero y los ovarios (fig. 6-7). Estos científicos, gracias a la observación y a las disecciones, proporcionaron los nuevos cimientos a esta ciencia.

Vesalio publicó en 1543 su conocido *Humani Corporis Fabrica*, el cual incluye secciones anatómicas de los órganos genitales femeninos. Nueve años después, uno de sus discípulos llamado Bartolomeo Eustachio (1520-1574), dibujó el útero y sus vasos y recomendaba a los maridos que tras el acto sexual metieran el dedo en la vagina para favorecer la concepción. Éste fue el antecedente de la idea de inseminación artificial (Morice et al., 1995). Hacia 1600, surgieron otros médicos que hicieron importantes descubrimientos.

Ambroise Paré (1517-1590) fue un famoso cirujano que sirvió a cuatro reyes de Francia, defendía la dilatación del cérvix para el tratamiento de la infertilidad y fue el primero en seccionar un septo vaginal en una mujer infértil.

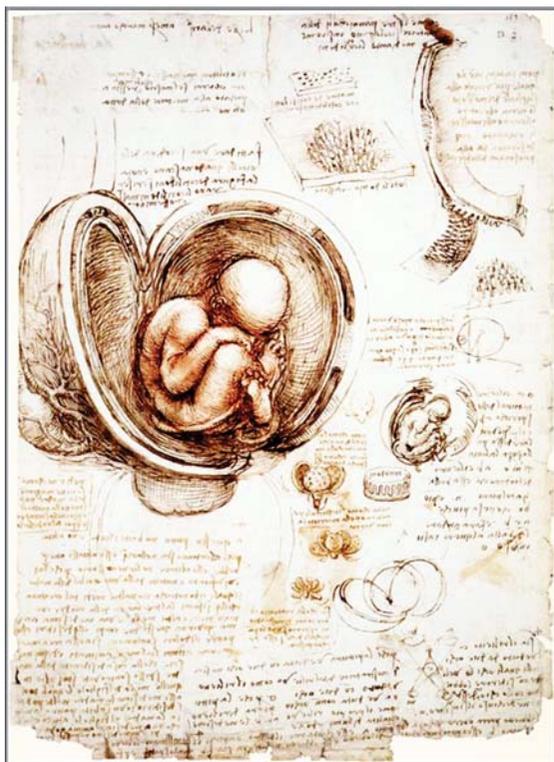


Figura 6-7.  
Carta anatómica de Leonardo da Vinci.

El anatomista y botánico italiano Gabrielle Fallopio (1523-1562) (fig. 6-8), profesor de la escuela de medicina de Padua, describió las trompas junto con el clítoris, la vagina y la placenta y fue quien introdujo el término ovario por sus estudios de huevos de pájaros. En 1651, el conocido médico y anatomista inglés William Harvey (1578-1657) presentó una nueva teoría acerca del desarrollo embrionario humano.

Hasta ese momento se pensaba que el futuro bebé preexistía como un ser humano preformado diminuto, llamado homúnculo, dentro del gameto del varón; esta teoría se conocía con el nombre de preformacionismo.

Harvey postuló, siguiendo a Aristóteles, que las estructuras especializadas de un individuo se desarrollan paso a paso (crecimiento y diferenciación) y provienen de estructuras no especializadas a partir del oocito; esta teoría se conocería como epigénesis. Harvey resumió su investigación con una famosa frase: *ex ovo omnia* (todo proviene del huevo) (Mendiola y col., 2005).

*Siglos XVII y XVIII.* En esta época se publicaron más trabajos acerca de la infertilidad como *De Sterilitate*

*Utriusque Sexus*, escrito en 1609 por Jean Hucher (1570-1630), y *Observations diverses sur la stérilité*, escrito por Louise Bourgeois (1564-1644) en el mismo año. En 1672, a la edad de 31 años, el médico holandés Regnier de Graaf (1641-1673) publicó su gran trabajo sobre los órganos reproductivos femeninos *De Mulierum Organis Generationi Inservientibus Tractatus Novus* (*Nuevo tratado sobre los órganos reproductivos femeninos*), que estableció el ovario como la fuente del óvulo, de allí que al folículo ovárico también se le conozca como folículo de Graaf (Jocelyn and Setchell, 1972).

En el siglo XVII el razonamiento médico sufrió una completa transformación y a partir de ese momento comenzó la verdadera metodología científica. El científico holandés Antoine van Leeuwenhoek (1632-1723) (fig. 6-9), en 1677, junto a su asistente Hamm, fueron las primeras personas que visualizaron los espermatozoides en el microscopio y realizaron la siguiente descripción: «...estos animalculos eran más pequeños que los corpúsculos que imparten el color rojo a la sangre; así que juzgo que un millón de ellos no igualaría el tamaño de un grano de arena».

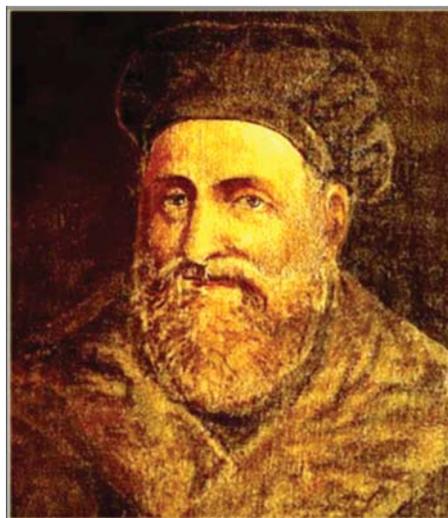


Figura 6-8.  
Gabrielle Fallopio.

Leeuwenhoek no tenía una educación formal avanzada, no había estudiado latín, la lengua científica oficial de la época, y era comerciante de telas; sin embargo, por su afición a la microscopía fue capaz de construir unos lentes tan precisos (existen todavía con 270 aumentos) que permitieron ver los espermatozoides. Su artículo sobre el tema fue publicado por la Royal Society (Van Leeuwenhoek, 1678), él pensaba que los espermatozoides contenían embriones prácticamente formados.

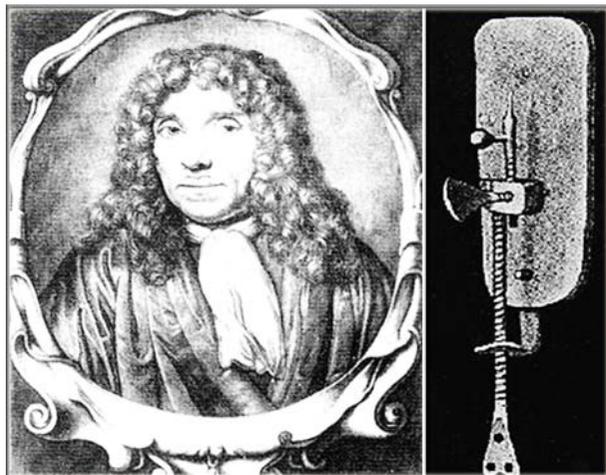


Figura 6-9.  
Antoine van Leeuwenhoek y el primer microscopio.

El anatomista alemán Martin Naboth (1675-1721) publicó en 1707 su tratado sobre infertilidad *De Sterilitate*, en el cual mantiene que la esclerosis ovárica y los bloqueos tubáricos podrían ser causa de infertilidad. En 1752, el padre de la obstetricia inglesa, William Smellie (1697-1763), fue el primero en llevar a cabo experimentos y describir el proceso de fecundación, aunque las bases no fueran siempre correctas; sugirió la leucorrea como posible causa de infertilidad (Smellie, 1752).

A pesar de los avances obtenidos, la infertilidad se atribuía casi siempre a la mujer. Era extraño que se implicara al varón, aunque hay alguna excepción. En 1769, en un trabajo titulado *The Seats and Causes of Diseases*, el anatomista italiano Giovanni Battista Morgani (1682-1771) sumó otras posibles etiologías a la infertilidad y esterilidad tales como ausencia o agenesia folicular, anomalías de la vagina o de los órganos genitales externos, aplasia uterina y derivaciones del útero (Morgani, 1769).

La primera inseminación con éxito en mamíferos fue llevada a cabo en una perra por el médico y sacerdote italiano Lázaro Spallanzani (1729-1799), en 1784: el animal tuvo tres cachorros 62 días después (Spallanzani, 1784). Hacia 1785, el cirujano escocés John Hunter (1728-1793) realizó los primeros intentos de inseminación artificial humana, cuyo resultado fue el nacimiento de un niño sano ese mismo año. El paciente era un comerciante adinerado de tejidos que presentaba hipospadia, al cual Hunter le propuso recoger su semen en una jeringa caliente e inyectarlo en la vagina de su mujer (Hanson and Rock, 1951).

*Siglo XIX.* Este siglo y el siguiente estuvieron marcados por un inmenso progreso en medicina, junto con el descubrimiento de sustancias con efectos terapéuticos. En el siglo XIX se dieron varios pasos decisivos en el campo de la infertilidad y la esterilidad. Uno de los padres de la ginecología americana, James Marion Sims (1813-1883), publicó en 1866 su tratado *Clinical Notes on Uterine Surgery with Special Reference to the Management of the Sterile Condition* (Sims, 1866). En este trabajo, el autor explica que la infertilidad y la dismenorrea tienen un origen común, la estenosis cervical. Recomienda entonces que la esterilidad se debía tratar dilatando el cuello uterino, bien sea utilizando dilatadores o quirúrgicamente, mediante una incisión en el cuello.

También pensaba que la mala posición uterina contribuía a la infertilidad, pero prefería métodos clásicos (pesarios) para tratarla, dejando la cirugía para los casos más extremos. La endocrinología era todavía desconocida en estos momentos y pensaba que el período más adecuado para la fertilidad era durante los 10 días después de la menstruación.

En esta época también llevó a cabo inseminaciones artificiales con éxito. En 1868, Sims publicó *The Microscope as an Aid in the Diagnosis and Treatment of Sterility* (Sims, 1868), en el que defiende el papel fundamental que desempeña el examen microscópico de la calidad espermática para entender la infertilidad.

En el año 1884, en Filadelfia (EE.UU.), se produjo el primer caso confirmado de inseminación artificial con donante (IAD), llevada a cabo por William Pancoast en el Jefferson Medical College. Un adinerado comerciante le expuso al notable doctor su imposibilidad para procrear y éste vio una oportunidad única para probar un nuevo procedimiento. Tiempo después, la esposa del paciente fue anestesiada y ante una audiencia de estudiantes de medicina, la señora fue inseminada usando el semen del miembro más guapo de la clase. Nueve meses más tarde nació un niño (Hard, 1909).

En 1891, Walter Heape es el primer científico en recuperar un embrión preimplantatorio mediante el lavado del oviducto de una coneja, que luego fue transferido a una receptora en la cual continuó su desarrollo normal (Heape, 1891). Su trabajo alentó a la comunidad científica a desarrollar el cultivo de embriones en el laboratorio. El primer intento exitoso de fertilización in vitro (FIV) en animales fue realizado por Onanoff en 1893 (O'Dows and Phillip, 1994).

*Siglo XX a la actualidad.* Durante las dos primeras décadas del siglo XX se empezó a desarrollar la endocrinología reproductiva y se utilizaron gonadotropinas para realizar estimulaciones e inducciones ováricas. En 1929 se efectúan por primera vez recuentos espermáticos. A partir de esta época se produce una prolífica e imparable sucesión de avances en medicina reproductiva (Chen and Wallach, 1994).

En 1944, se crea la Asociación Americana de Medicina Reproductiva (ASRM), originalmente llamada Asociación Americana de Fertilidad, y el equipo de John Rock (1890-1984), en la Universidad de Harvard, comunica uno de los avances más importantes en medicina reproductiva: la FIV de oocitos humanos (Rock and Hertig, 1944).

Los embriones resultantes nunca fueron transferidos al útero materno, pero constituyó el primer experimento de FIV en Estados Unidos. En 1951 tiene lugar la primera transferencia satisfactoria de embriones bovinos y se publican novedosos trabajos sobre FIV y desarrollo embrionario en conejos (Chang, 1951).

Más recientemente, Steptoe y Edwards, en 1976 (fig. 6-10), señalan el primer embarazo en humanos que resultó en ectópico (Steptoe and Edwards, 1976) y luego, el 26 de julio de 1978, nace Louise Brown, primera niña concebida mediante FIV (Edwards and Steptoe, 1978), fecha que marca el nacimiento de la medicina reproductiva moderna.

En 1983, se logran los primeros embarazos de oocitos donados. En esta primera serie de casos, el semen del varón se introdujo en el cuello uterino de la donante de oocitos; una vez producida la fecundación in vivo, los cigotos fueron retirados mediante lavado y transferidos a la mujer receptora (Buster et al., 1983).

En 1984, el equipo de Ricardo Asch de la Universidad de Texas popularizó una nueva técnica terapéutica relacionada con los gametos, en la cual se procede a la transferencia de uno o más oocitos mezclados con espermatozoides lavados y capacitados directamente en la trompa de Falopio, mediante laparoscopia (Asch, 1986).

En 1987, se publica la primera experiencia de FIV con óvulos obtenidos por vía vaginal mediante aspiración guiada por ultrasonidos (Russell, 1987) y, en 1992, tuvo lugar una verdadera revolución en el campo de la medicina reproductiva con la introducción de la inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI).

Esta técnica consiste en la inyección intraocitaria directa de un único espermatozoide viable (Palermo et al., 1992) y posibilita el embarazo en parejas en las que el hombre presenta deficiencias espermáticas.



Figura 6-10.  
Robert Edwards (frente) y Patrick Steptoe (atrás).

A partir de 1990 se unieron dos ramas científicas: por un lado, las técnicas de reproducción asistida (TRA), y por otro, la biología molecular, para dar lugar a una excitante y pionera área biomédica: el diagnóstico genético preimplantación (DGP). En ese año se logró el primer embarazo en humanos tras biopsia embrionaria preimplantación para determinar el sexo de embriones con riesgo de padecer enfermedades ligadas al sexo (Handyside et al., 1990).

La tecnología utilizada en las TRA es la misma que se emplea en la transferencia citoplasmática en humanos, la transferencia nuclear (clonación) en animales, o para conseguir embriones en fase de blastocisto y obtener de su masa celular interna células madre embrionarias (CME), y establecer líneas celulares. Uniendo las dos últimas tecnologías se podría llegar a la clonación terapéutica, en la cual embriones clonados serían la fuente de las CME para la regeneración de distintos tipos celulares y/o tisulares del mismo individuo (Mendiola y col., 2005).

En la tabla 6-1 se pueden observar los principales eventos que permitieron los grandes avances de la medicina reproductiva mundial, durante el siglo XX.



Tabla 6-1.  
Evolución histórica de los conocimientos en reproducción humana en el mundo, durante la época moderna.

Rock (1944)	Realizó la fecundación in vitro (FIV) de oocitos humanos, sin transferirlos al útero
Austin y Chang (1951)	Trabajando independientemente descubrieron el proceso de capacitación de los espermatozoides
Chang (1959)	Logró la primera fertilización in vitro en conejos
Stephoe y Edwards (1976)	Lograron la primera fertilización in vitro en humanos, pero resulta en un embarazo ectópico
Edwards y Steptoe (1978)	Primer embarazo con éxito mediante fertilización in vitro en el mundo Nace Louise Brown, en Inglaterra, el 26 de julio, y la medicina reproductiva moderna
Buster (1983)	Primeras experiencias con donación de oocitos
Ash (1985)	Primer nacimiento por la técnica de GIFT
Russel (1987)	Primera experiencia de fertilización in vitro con óvulos obtenidos por vía vaginal mediante aspiración guiada por ultrasonidos
Handyside (1990)	Primer nacimiento mediante DGP
Palermo (1992)	Primeras experiencias con ICSI

Los avances de esta ciencia han sido tan asombrosos que ha habido que redefinir una serie de conceptos médicos y darle una nueva nomenclatura a procedimientos que se han desarrollado de manera vertiginosa, para dar cabida a la gran cantidad de técnicas que se engloban bajo la denominación técnicas de reproducción asistida (TRA). Con ellas, es posible tener hijos sin relaciones sexuales de un padre sin espermatozoides y de una madre sin útero, ovarios, y aun durante la menopausia.

Se ha tenido que redefinir el concepto de maternidad y paternidad porque, como consecuencia de estos avances, existen las siguientes alternativas:

- Madre biológica, la que lleva el embarazo.
- Madre genética, la que aporta los óvulos.
- Madre social, la que cría al niño.
- Padre genético, el que aporta los espermatozoides.
- Padre social, el que cría al niño.

En su condición más extrema, un niño moderno puede tener 3 madres y 2 padres, cuando se presenta el caso de una pareja infértil que desea un hijo y utiliza los óvulos de una donante (madre genética), que se

unen con el semen de un donante (padre genético) y los embriones que se obtienen son transferidos al útero de una mujer que va a tener al niño (madre biológica). El producto de esa gestación es entregado a los padres, que contrataron los servicios y que van a criar al niño (madre social y padre social).

Las implicaciones legales, éticas, morales y religiosas de esta revolución son muy complejas. Aun en países desarrollados, donde las leyes se mantienen al día con la evolución de la ciencia, se han presentado problemas para adaptarse a estos cambios, con muchos conflictos legales de maternidad y paternidad.

### Historia en Venezuela

La medicina reproductiva moderna nace en Venezuela gracias al esfuerzo de un grupo de médicos de la Clínica El Ávila, institución privada de la ciudad de Caracas, que, bajo la dirección del doctor Juan Aller, fundaron FERTILAB, primera Unidad de Reproducción Humana de Venezuela. Los principios fundamentales que permitieron este desarrollo se lograron gracias a los estudios que realizó su fundador en Estados Unidos, en la especialidad de Biología de la Reproducción, que para la década de los años 70 era una disciplina naciente. En la tabla 6-2, se pueden apreciar los eventos más importantes en la evolución de la historia de los procedimientos de RA en Venezuela.



Tabla. 6-2.  
Historia de los procedimientos de RA en Venezuela.

Quintero-Monasterios (1974)	Primera publicación sobre inseminación artificial de su experiencia en Estados Unidos
Aller (1974)	Creación del primer banco de semen de Venezuela Primeras experiencias con técnicas de microcirugía de infertilidad
Aller (1986)	Primer nacimiento mediante fertilización in vitro en Venezuela Nació Coromoto Josefina, en Caracas, el 24 de febrero
Aller (1987)	Primer nacimiento en Venezuela con la técnica de GIFT Se publican las primeras experiencias con donación de semen
Lerner (1991)	Primer embarazo con embrión congelado a partir de un óvulo donado
Trías (1997)	Primer nacimiento en Venezuela mediante la técnica de ICSI
Rosemberg (1999)	Primer embarazo producto de embrión congelado fertilizado por ICSI
Rísquez (2005)	Primer embarazo producto de diagnóstico genético preimplantatorio

*Inseminación artificial.* La primera mención sobre inseminación artificial en Venezuela se hace mediante referencias verbales de algunos médicos venezolanos que la habían practicado, pero sin datos científicos (Aguerrevere, 1951). En 1974, apareció una monografía sobre el tema que, aunque fue escrita en Venezuela, se hizo con base en la experiencia del autor en Estados Unidos (Quintero-Monasterios, 1974).

La primera experiencia nacional con inseminación artificial, siguiendo criterios modernos, se hace en la Clínica El Ávila, cuando en 1974, FERTILAB abre el primer banco de semen venezolano para inseminación con donante y se realizan las primeras experiencias con inseminación homóloga, preparando el semen en el laboratorio.

En 1983, se publicaron los primeros resultados estadísticos en inseminación artificial con donante, comparando las diferencias entre semen fresco y congelado (Aller, 1983) y luego se publicó la serie más grande, hasta la fecha, con base en 182 casos de inseminación con donante (Aller y col., 1987a).

*Microcirugía de infertilidad.* La publicación venezolana más antigua sobre tuboplastias se realizó en 1959, con 6 casos y 1 embarazo (Mazziota-Mirabal, 1959). La primera serie grande fue una recopilación de 84 casos realizados en varios hospitales por diferentes cirujanos (Domínguez-Gallegos, 1959). Todas estas cirugías se practicaron sin emplear conceptos modernos de microcirugía, que se estaban iniciando en esa fecha.

En 1974, se efectuaron en FERTILAB las primeras tuboplastias, ooforectomías y miomectomías utilizando técnicas modernas de microcirugía (ver cap. 16). La serie más grande presentada sobre miomectomías en pacientes infértiles se realizó en el año 2000, con 173 pacientes (Aller y col., 2000), y la más reciente, en pacientes a las que se les practicaron tuboplastias, fue publicada en 2001, con base en 282 casos (Aller y col., 2001).

*Fertilización in vitro.* Los primeros intentos de FIV de Venezuela los realiza el grupo médico de FERTILAB, en 1985. El 24 de febrero de 1986 nació Coromoto Josefina, primera niña concebida mediante esta técnica (Aller y col., 1986a) (fig. 6-11). Se analizaron los resultados de la laparoscopia en FIV (Aller y col., 1986b), las técnicas de superovulación para FIV (Aller y col., 1986c) y se hicieron varias revisiones de los resultados estadísticos a medida que fue aumentando el número de casos (Aller y col., 1991a). En 1987, se publicó el trabajo sobre la primera experiencia venezolana con la técnica de GIFT, por sus siglas en inglés de transferencia intratubárica de gametos, que representó la tercera publicación sobre el tema en el mundo (Aller y col., 1987c), seguida de una serie más extensa sobre 269 casos (Aller y col., 1991b).

En 1991, se publicó el trabajo sobre el primer caso de embarazo con embrión congelado a partir de óvulo donado (Lerner y col., 1991) y 6 años más tarde se presenta la primera experiencia nacional con ICSI (Trías y col., 1997). En 1999 se presentó el primer embarazo pro-



ducto de embrión congelado fertilizado por ICSI (Rosemberg y col., 1999). En 2005, se logró el nacimiento de los primeros bebés producto de diagnóstico genético preimplantación (Rizquez, 2005).



Figura 6-11.  
Coromoto Josefina, primera bebé venezolana concebida por FIV, con 1 y 15 años.

## ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

La epidemiología de la infertilidad abarca un extenso campo que comprende desde los factores que determinan su frecuencia y distribución, hasta sus probables causas. Esto le confiere un matiz complejo multifactorial, que hace difícil su determinación estadística. Si por definición de la Organización Mundial de la Salud, «...la salud es el estado de bienestar físico, emocional y social de las personas...», se puede concluir que las parejas infértiles tienen problemas de salud. Primero, por los problemas emocionales que desarrollan al ver frustrado su deseo de reproducción que se acompañan de depresión, ruptura del nexo matrimonial, entre otros, y segundo, porque muchas de las causas de infertilidad pueden producir daños importantes a la salud tales como infecciones, endometriosis, fibromas, criptorquidia, etc.

A pesar de esto, ha sido difícil incluir la infertilidad como un problema de salud pública y las TRA de alta complejidad sólo están disponibles para un pequeño segmento de la población con elevados recursos económicos (Inhorn, 2001).

Las instituciones de salud de los países en vías de desarrollo consideran que las parejas infértiles pueden recurrir a la adopción y, de esa manera, contribuyen a mejorar el problema de la infancia abandonada. Además, está el argumento de que las TRA no curan el eventual problema de salud que está ocasionando la infertilidad, simplemente solucionan el deseo de tener descendencia (Thompson, 2002).

Al contrario de lo que sucede con el cáncer o las enfermedades del corazón, la infertilidad no se considera como una falla del organismo, sino como una falla para satisfacer un deseo y lo comparan con el mismo anhelo que puede tener una mujer de una cirugía cosmética (Sandellowski and De Lacey, 2002), de allí que, en la mayoría de los países, los seguros médicos no cubren los tratamientos de infertilidad.

En Venezuela, la situación es similar, no existen servicios públicos que ofrezcan TRA y éstas sólo son asequibles a pacientes de elevados recursos económicos; por eso, a pesar de tener una población de más de 25 millones de habitantes, sólo se realizan poco más de 1.000 ciclos de FIV al año.

## Subfertilidad en humanos

Quizás uno de los aspectos más curiosos de la reproducción es que el humano, a pesar de ser el animal más subfértil, haya logrado dominar el mundo y convertirse en el mamífero más numeroso. Se estima que la tasa de fecundidad en las parejas más fértiles, alrededor de los 25 años de edad, no supera el 33% por ciclo, esta tasa se reduce a la mitad a los 35 años, alrededor del 15% y de nuevo a la mitad a los 40 años, alrededor del 8% por ciclo (Tietze, 1956; Cahill, 2002).

Con base en estos resultados, se pudiera asumir que al cabo de 3 meses todas las parejas habrían logrado el embarazo; sin embargo, esa tasa de fertilidad es para el primer mes.

Si se hace un seguimiento, al cabo de 6 meses se ha embarazado el 60-70% y al cabo del año, el 85%. Es por esto que se considera que la tasa de infertilidad en el humano está alrededor de un 15%, luego de un año de relaciones no protegidas (fig. 6-12) (Hull, 1988; Thonneau and Spira, 1991; Thonneau et al., 1991; Templeton, 1995;).

Sin embargo, en el cuestionario de un estudio piloto realizado en Inglaterra en 1989, entre 20% y 35% de las parejas respondieron que les había tomado más de un año lograr un embarazo, en algún momento de su historia reproductiva (Page, 1989).

En Estados Unidos no hubo un cambio significativo en la proporción de parejas infértiles hasta la década de los años 80; sin embargo, el porcentaje total de las mujeres infértiles ha crecido de 8,4% en 1982, a 10,2% en 1988, fundamentalmente porque las mujeres difieren el embarazo hasta después de lograr sus metas profesionales (Speroff, 1994).

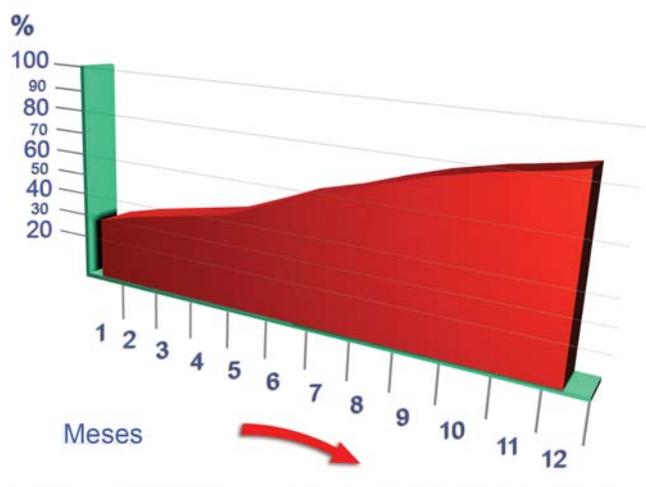


Figura 6-12.  
Tasa de fertilidad natural en la mujer  
alrededor de los 25 años.

(Hull, 1988; Thonneau and Spira, 1991;  
Thonneau et al., 1991; Templeton, 1995).

Se considera que del 15% de mujeres que no logran embarazo en el primer año, más del 50% lo hacen en forma espontánea al año siguiente; sin embargo, las posibilidades disminuyen con el tiempo y son poco frecuentes luego de 3 años de infertilidad (Speroff, 1994), de allí que se ha sugerido que se redefina el término infertilidad, y se aplique a parejas con más de 2 años tratando de lograr un embarazo y el estudio de infertilidad se inicie luego de ese tiempo (Buxton, 1958). Sólo cabe preguntar cuántas parejas son capaces de esperar 2 años para someterse a un estudio de infertilidad, además de que la edad de la paciente infértil que asiste a la consulta debe ser tomada muy en cuenta (ver cap. 7).

Se ha determinado que una pareja fértil se debe embarazar en el plazo de 3 años, debido a que la tasa acumulada de embarazo en la población general alcanza el 84% a los 12 meses, 92% después de 2 años y 93% después de 3 (RCOG, 2004); aun así, se estima que existen aproximadamente 4 millones de parejas infértiles en todo el mundo, y para este grupo la imposibilidad de salir embarazadas representa una tragedia personal (Vayena et al., 2002).

Además, si se considera la pérdida precoz o subclínica del embarazo, la ineficacia en la reproducción humana es aún más notable. En el pasado se consideraba que el 25% de las mujeres embarazadas podían presentar hemorragia del primer trimestre del embarazo y que la mitad terminaría en aborto (Golds-

tein, 1994). Sin embargo, los avances tecnológicos de las últimas décadas, como el ultrasonido de alta resolución vía transvaginal, la determinación cuantitativa seriada de gonadotropina coriónica humana por radioinmunoensayo, los abundantes datos obtenidos de los programas de fertilización in vitro y el continuo seguimiento de las muestras de vellosidades coriónicas obtenidas en los curetajos uterinos, han permitido realizar el diagnóstico precoz y establecer que, entre el 12% y el 20% de los embarazos reconocidos clínicamente terminan en abortos espontáneos (Miller et al., 1980), aunque algunos señalan cifras tan altas como un 22%. Del total de abortos, más del 90% ocurren antes de la semana 12, aumentando el riesgo a medida que aumenta la paridad, así como la edad materna y paterna (Wilcox, 1995).

Son evidentes las limitantes que la fisiología impone a la reproducción, lo que empeora el panorama ante una condición de infertilidad. Pensar que cualquier tipo de tratamiento de infertilidad es capaz de superar esa cifra de fecundidad natural, es crear falsas expectativas; así, la FIV, que es la técnica más avanzada de reproducción humana, sólo logra una tasa acumulativa de nacidos vivos de 26% en el primer intento, 48% en el segundo, 57% en el tercero y 66% en el cuarto (Sharma, 2002). Aun usando semen fresco de un donante, la incidencia de embarazo con inseminación artificial intrauterina es de 77% si se hace por más de 3 meses (Strickler, 1975).

Los países en vías de desarrollo no escapan a esta realidad y, aunque existe poca información sobre este particular, resulta interesante el trabajo de estudio poblacional en parejas que consultaron por infertilidad en los principales hospitales de la región nororiental de Venezuela durante un año. En el mismo se señala una incidencia de infertilidad cercana al 18% (Rivas y Camero, 2000).

## DEFINICIONES

Aunque conceptualmente los términos infertilidad, esterilidad e infecundidad son diferentes, en la práctica clínica pareciera existir consenso para emplearlos como sinónimos (Peinado y Bolumar, 1996). Según la Asociación Americana de Medicina Reproductiva (ASMR, 1993), la infertilidad es una enfermedad y la duración de la falta de concepción debe ser de 12 o más meses antes de emprender una investigación sobre sus causas, a menos que la historia clínica indique que se debe iniciar el estudio y tratamiento antes de ese tiempo. Esta definición no incluye a aquellas pacientes que se embarazan y tienen pérdida fetal recu-



rente (ver cap. 15), por eso en FERTILAB se usa la siguiente definición: «la infertilidad es la incapacidad para lograr el embarazo, luego de un año de relaciones no protegidas, o una vez logrado el embarazo, la imposibilidad de que llegue a feliz término».

Se considera que el término infertilidad fue introducido en 1978 (Sandellowski and De Lacey, 2002) cuando, luego del nacimiento del primer bebé por FIV, se dejó de usar el de esterilidad, que implica una condición de carácter irreversible (Mosher, 1991), debido a que las nuevas tecnologías permiten la posibilidad de embarazo a todas las mujeres que lo deseen.

La infertilidad puede ser primaria o secundaria, en este último caso ocurrió un embarazo o nacimiento previo, pero han pasado más de 12 meses de relaciones no protegidas sin lograr uno nuevo. Otro término que se ha usado es el de infecundidad, que es la incapacidad de una mujer para lograr la gestación en un determinado ciclo menstrual. También se ha utilizado el término subfertilidad, que hace referencia a la pareja, aparentemente sana, con dificultad para lograr un embarazo (Crosignani et al., 1993).

Todas estas definiciones son estrictamente clínicas y, en algunos casos, dejan dudas sobre la conducta que hay que seguir antes de cumplirse el lapso de 12 meses, porque pueden existir otros factores como la edad y los antecedentes de enfermedades previas que ameriten que el estudio se haga antes de que haya transcurrido ese período. Por tanto, el momento de inicio de la evaluación de una pareja infértil debe ser individualizado (ver cap. 7).

A pesar de que la infertilidad debe ser analizada como un problema de pareja, es a la mujer a la que se le realizan la mayoría de los tratamientos y la que con frecuencia lleva la mayor carga emocional, tanto en los éxitos como en los fracasos (Greil, 2002).

## FACTORES QUE AFECTAN LA FERTILIDAD

### Edad materna

La fertilidad femenina comienza a declinar muchos años antes del inicio de la menopausia, a pesar de tener ciclos ovulatorios regulares continuos. Aunque no existe un parámetro determinante sobre a partir de qué edad hay disminución de la capacidad reproductiva, se sabe que la infertilidad es más frecuente después de los 35 años (ASRM, 2002). Un informe acerca del efecto de la edad de la mujer sobre la fertilidad, encontró que el porcentaje de mujeres que no usaban contra-

cepción y que permanecían sin hijos, se incrementó de manera progresiva a medida que avanzaba en edad: 6% entre los 20 y 24 años de edad, 9% entre 25 y 29, 15% entre 30 y 34, 30% entre 35 y 39 y 64% entre 40 y 44 años (Menken et al., 1986).

El riesgo del aborto espontáneo también aumenta con la edad de la mujer. En un estudio donde se valoró el porcentaje de embarazos que era clínicamente detectable con ultrasonido, pero que no llegaban a dar un nacimiento vivo, se encontraron los siguientes resultados: 14% para mujeres menores de 35 años, 19% entre 35 y 37, 25% entre 38 y 40, y 40% después de los 40 años (CDC, 2001).

No hay duda de que en la mujer la edad afecta y condiciona su capacidad reproductiva, lo que se explica por la disminución fisiológica del cohorte folicular y oocitario de sus ovarios. En el proceso de oogénesis y foliculogénesis, la mujer nace con el número de oocitos que va a usar durante su vida reproductiva (ver cap. 2), de tal manera que una mujer a los 15 años tiene oocitos con 15 años de edad y a los 45, sus oocitos tienen 45 años.

Se estima que la tasa de fertilidad después de los 35 años, disminuye a la mitad en relación con la tasa que se tiene a los 25 años. Así, en un cuestionario enviado a mujeres por encima de los 35 años, la tasa de infertilidad al cabo de 2 años de exposición fue de 14% (fig. 6-13) (Fraser and Thompson, 1991).

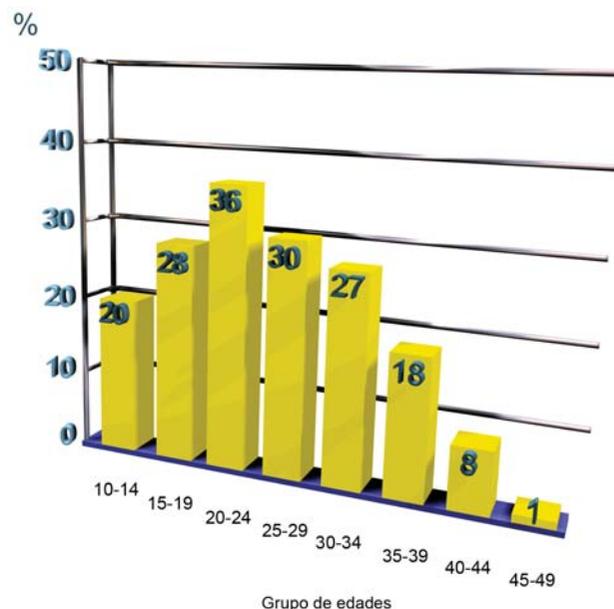


Figura 6-13.  
Fertilidad según la edad de la mujer.  
(Menken et al., 1986; Fraser and Thompson, 1991).

También se ha determinado que la edad materna no sólo afecta el pronóstico reproductivo de su concepción natural sino también las tasas de éxito de los tratamientos de infertilidad (Ron-El et al., 2000). En casos de inseminación con donante, el número global de embarazos es inferior al obtenido en forma natural, con una tasa de menos de 20% en el primer ciclo y de

63% al cabo de 9 ciclos. Cuando se analizan los resultados en mujeres mayores de 35 años, son de 3% para el primer ciclo y de 32% al cabo de 9 ciclos (fig. 6-14) (Aller, 1983). En una serie de 2.708 ciclos consecutivos de FIV-TE, la posibilidad de concebir en mujeres menores de 35 años fue 1,89 veces mayor que en las que tenían más de 35 años (Sharma, 2002).

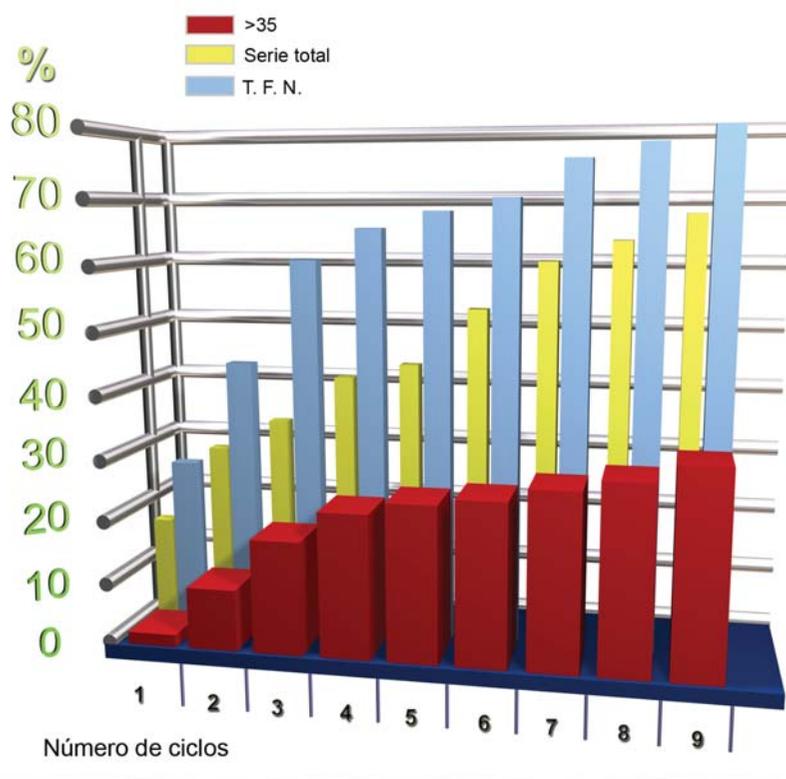


Figura 6-14.

Incidencia de embarazos en inseminación con donante usando semen congelado en la serie total, comparada con la tasa de fertilidad natural y la obtenida en mujeres mayores de 35 años.

(Aller, 1983).

Por otro lado, al analizar, en un modelo hipotético, los niveles séricos de FSH con la edad para establecer el pronóstico de embarazo en pacientes que van a ser sometidas a FIV-TE (fig. 6-15), se observa que las mujeres con edad mayor de 42 años, independientemente de los niveles de FSH, tienen muy poca probabilidad de embarazarse; mientras que aquéllas con edad entre 38 y 40 años pero con niveles normales de FSH tienen buen pronóstico cuando se les va a realizar una FIV-TE, aunque mucho menor que las menores de 35 años con nivel de FSH normal (Toner, 2004).

En la actualidad, el número de pacientes con esta situación se ha incrementado, principalmente porque

hoy en día son más las mujeres que postergan su deseo reproductivo por razones sociales, como completar sus estudios para lograr su incorporación al mundo profesional o el de lograr metas personales a mediano plazo.

Esta situación también se refleja en el incremento de procedimientos con TRA en pacientes en estas edades. Así, la Red Latinoamericana de Reproducción Asistida señala un aumento en el número de pacientes a las que se les practicó el procedimiento de donación de óvulos, de 559 en 1997, a 1.974 pacientes en el año 2000, de los cuales más del 50% se realizó en mujeres mayores de 40 años (Zegers-Hochschild y Galdames, 2002).

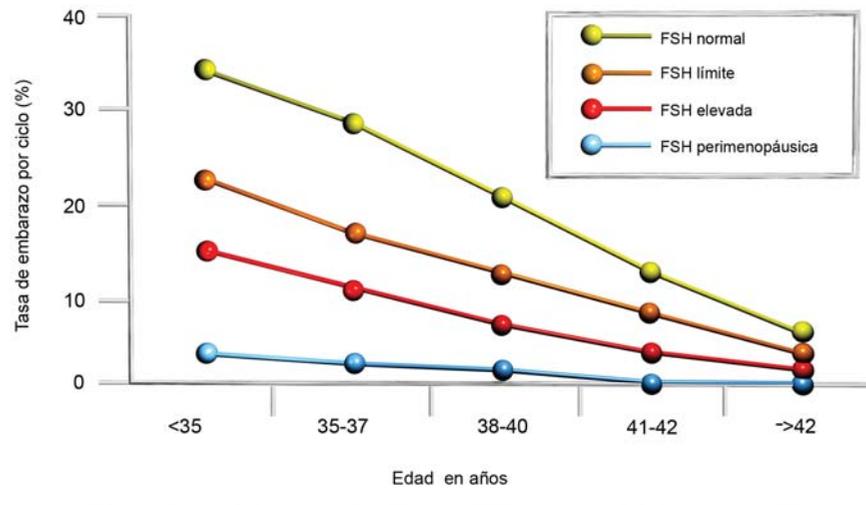


Figura 6-15.

Relación entre los niveles de FSH, tasas de embarazo y edad en pacientes que van a ser sometidas a FIV.

(Toner, 2004).

## Edad paterna

Determinar la importancia del factor edad en la fertilidad masculina es más complejo debido a lo controversial de las distintas investigaciones publicadas. Si bien es cierto que el factor masculino está involucrado en la mitad de los casos de infertilidad, no está del todo claro que la edad sea determinante. A diferencia de la mujer, en la que la dotación y calidad de los óvulos va disminuyendo con la edad, en el hombre el proceso de espermatogénesis a cualquier edad dura aproximadamente  $74 \pm 5$  días, lo que les confiere un reciclaje permanente (ver cap. 1). De esta manera, un varón de 20 años eyacula espermatozoides que tienen 3 meses de edad, la misma que tienen los espermatozoides de un individuo de 60 años.

Un interesante análisis realizado sobre un programa de donación de óvulos en el cual el parámetro espermático se mantuvo controlado, sugiere que el varón no pierde, al menos hasta los 65 años, la capacidad fecundante de sus espermatozoides (Gallardo y col., 1996). Sin embargo, a medida que se incrementa la edad existe un declive del volumen del semen, la motilidad espermática y la morfología de los espermatozoides, pero no de la concentración espermática. Estas alteraciones son más evidentes después de los 50 años; sin embargo, los resultados son confusos porque toman en cuenta la edad de la mujer (Hassan and Killick, 2003). Otros trabajos sugieren que los espermatozoides se deterioran con el paso del tiempo como resultado de factores externos o ambientales (Swan,

1997); sin embargo, se ha comprobado fertilidad en hombres mayores de 80 años.

## Diferir el momento de la procreación

El ser humano fue creado para que la mujer desarrollara su potencial fértil a los 12 años y el hombre, a los 14, en el momento en que aparece el instinto sexual y de reproducción. Sin embargo, con los avances en la anticoncepción y el nuevo sistema social donde la mujer compite con el hombre en el estudio y el campo laboral, la reproducción se ha diferido en el tiempo.

En la actualidad, la mujer antepone sus necesidades de estudio y laborales a las de procreación, por lo que con mayor frecuencia inician la búsqueda del embarazo después de los 35 años, edad que coincide con la disminución de su capacidad fértil y aumento en la probabilidad de desarrollar alguna patología ginecológica como endometriosis o leiomiomatosis, que son menos frecuentes en mujeres jóvenes.

Todo esto trae como consecuencia que exista un número cada vez mayor de parejas que necesiten tratamientos complejos de reproducción asistida para lograr un embarazo. Como se aprecia en un estudio realizado en Inglaterra, que señala que en los últimos 25 años la cifra de mujeres que han diferido el momento de la reproducción hasta después de los 30 años se ha duplicado, lo cual hace que 1 de cada 6 parejas solicite estudios y tratamientos de infertilidad (Cahill, 2002).

## Frecuencia y momento del coito

El coito diario resulta en la más alta probabilidad de concepción, pero no es el único factor que la afecta si se considera que la viabilidad y supervivencia del óvulo es corta. La eyaculación ocho veces por semana tiende a disminuir los parámetros espermáticos, pero no el potencial de fertilidad del hombre. Sin embargo, se ha señalado que cuando se realiza el coito cada 2 o 3 días se maximiza la posibilidad de salir embarazada de forma natural, debido a que se han encontrado espermatozoides en el tracto genital femenino hasta después de 7 días de haber realizado una inseminación artificial (Ferreira-Poblete, 1997).

La frecuencia del coito también afecta los resultados de los tratamientos de infertilidad. Así, en una serie de 717 mujeres que se sometieron a 929 ciclos de inseminación, se valoró el impacto de la abstinencia sexual sobre los resultados: con menos de 3 días de abstinencia la incidencia de embarazo fue de 14% por ciclo; entre 4 y 9 días de abstinencia, de 10%; y con más de 10 días, 3% (Jurema et al., 2005).

En relación con el momento, se ha señalado que la mayoría de los embarazos ocurren cuando la relación sexual se realiza durante los 6 días previos al momento de la ovulación, con la mayor tasa de concepción cuando el coito se practica 2 días antes de la misma (Wilcox et al., 2000). Las posibilidades de embarazo luego de la ovulación son materialmente nulas, de allí la expresión de que las relaciones preovulatorias son buenas para fertilización y las postovulatorias para recreación.

Cuando se usa la curva de temperatura basal o las pruebas para predecir la ovulación, para determinar el momento adecuado de tener relaciones sexuales no se mejora la posibilidad de lograr el embarazo en forma natural y se aumentan los niveles de ansiedad de la pareja infértil. Sin embargo, en algunas parejas que tienen dificultad para realizar el coito las pruebas para determinar la ovulación pueden resultar de gran utilidad (Guermendi et al., 2001).

## Tiempo tratando de lograr el embarazo

Se ha observado que mientras mayor sea el tiempo transcurrido padeciendo infertilidad, menor es la posibilidad de lograr el embarazo. Esto también se aplica a la tasa de éxitos en tratamientos con TRA; a mayor tiempo buscando sin éxito, menor es la posibilidad de embarazo que tiene la pareja cuando se realiza una determina técnica (Collins and Rowe, 1989; Aller y col., 2001).

## Hábitos psicobiológicos

Son diversos los trabajos que sugieren la existencia de una relación entre el consumo de alcohol, café, tabaco y cierto tipos de profesiones con la infertilidad, aun cuando no se ha logrado demostrar científicamente el grado de afectación según la cantidad o el tiempo de exposición a estos hábitos (ASRM, 2004).

El tabaquismo ha sido uno de los parámetros que ha recibido más atención debido a que existen evidencias que demuestran su relación con la infertilidad (Gocze and Brennan, 1999; Hughes, 2000; Klonoff and Cohen, 2001). Se ha señalado que a las mujeres fumadoras les toma mayor tiempo concebir que a las no fumadoras, tanto por vía natural como por tratamiento. Aunque los mecanismos no están del todo claros, se ha señalado como posible causa su acción sobre la síntesis de progesterona.

En un estudio donde se extrajeron células de la granulosa del líquido folicular ovárico y se incubaron con extractos del humo del cigarrillo, se concluyó que tanto el humo como sus alcaloides afectan la síntesis celular de progesterona, por inhibición directa y por efectos tóxicos intracelulares, que se traduce en alteración en la función de las células de la granulosa y, por tanto, en insuficiencia del cuerpo lúteo (Gocze and Brennan, 1999). Otra investigación realizada sobre 240 pacientes infértiles clasificadas según el consumo o no de cigarrillo señala que en fumadoras durante más de 5 años, las cifras de progesterona disminuyeron a niveles casi anovulatorios y la tasa de fracasos del tratamiento era casi el doble en relación con las no fumadoras (Hernández y Molano, 2002). También se ha asociado el hábito de fumar con la alteración de los parámetros espermáticos; sin embargo, esta relación no está totalmente comprobada (Vine et al., 1994).

En relación con la ingesta de cafeína presente en café, té, colas y chocolate, no existe evidencia consistente que señale alguna disminución en la tasa de fertilidad cuando se consumen estos alimentos (Jensen et al., 1998).

El incremento de la temperatura escrotal está asociado con la disminución de la calidad del semen en hombres sanos, por lo que situaciones como el trabajo sedentario o la exposición ocupacional al calor se han señalado como agentes causales de disminución de la capacidad fértil. En relación con el uso de ropa interior caliente o para la práctica deportiva, no se ha señalado asociación alguna con alteraciones de los parámetros espermáticos (Munkelwitz and Gilbert, 1998).



## Tóxicos ambientales

Al revisar las tasas de nacimientos en algunos países industrializados, se observa que tanto la fertilidad femenina como la masculina han descendido notablemente en los últimos años. En España, la tasa de natalidad se ha reducido de forma tan alarmante que en algunas ciudades es mayor el número de personas fallecidas que el de personas nacidas por año (Barri y Coroleu, 2002).

Debido a esto surge la interrogante: ¿la contaminación del medio ambiente tiene relación con este fenómeno? La respuesta inicial es afirmativa; sin embargo, la evidencia científica en humanos no permite concluir que la exposición a tóxicos ambientales sea causa directa de infertilidad. En trabajos experimentales se ha observado que algunos tipos de químicos industriales como los policlorados, ocasionan disminución en la espermatogénesis y la motilidad espermática (Seiler and Fisher, 1994), o alteración en la secreción hormonal de estrógenos y progesterona, que bloquea o retrasa la ovulación (Matthews et al., 2001). También se ha observado fracaso en el desarrollo embrionario e incapacidad para mantener el embarazo (McLachlan, 2001). Sin embargo, se tienen que realizar mayor número de investigaciones para obtener conclusiones concretas.

## CAUSAS DE LA INFERTILIDAD

Determinar cuáles son los factores por los que una pareja no logra un embarazo es una tarea difícil. Clásicamente se considera que el 40% de las causas de la infertilidad son por problemas en la mujer, 40% en el hombre y 20% son de causa desconocida. Otra forma clásica estima un 35% de problemas masculinos, 35% femeninos, 15% de infertilidad de causa desconocida y 15% por problemas de ambos.

Cuando se analiza la literatura se consiguen cifras muy variadas como factor masculino 25%, ovulatorio 25%, tuboperitoneal 20%, causa desconocida 25% y endometriosis 5% (Templeton, 1995). Cuando en el estudio de infertilidad se incluye la laparoscopia, la causa más frecuente es el factor tuboperitoneal (Hurtado y col., 1983; Espinoza y col., 1992). La etiología de la infertilidad varía con la población estudiada; en general, se considera que las tres causas más frecuentes son las alteraciones espermáticas, las alteraciones ovulares y las enfermedades tuboperitoneales.

Las razones por las cuales es difícil llegar a un consenso radican en el tipo de población estudiada, raza, nivel socioeconómico, centro adonde asiste la pareja,

etc. El ginecólogo sin preparación en el área que recibe a una pareja con poco tiempo de infertilidad, probablemente esté viendo una frecuencia mayor de problemas de ovulación o de factor cervical que un centro especializado que recibe parejas con esterilidad de larga data, donde los factores más frecuentes serán el tuboperitoneal y el masculino.

En general, las causas de infertilidad se clasifican en masculinas, femeninas y esterilidad de origen desconocido. En este libro se han desarrollado todas las posibles causas en los diversos capítulos.

## RESUMEN

Se analizan los aspectos históricos de la reproducción humana desde los principios de la humanidad y de cómo el ser humano fue conociendo las diversas fases del proceso reproductivo. Después de comprenderlo, logró controlarlo con el desarrollo de métodos anticonceptivos y promoverlo con tratamientos diversos, hasta el nacimiento del primer bebé mediante fertilización in vitro, en 1978, fecha que marca el inicio de la medicina reproductiva moderna.

En Venezuela, se logra el nacimiento de la primera niña mediante fertilización in vitro con transferencia de embriones (FIV-TE) en 1986, momento a partir del cual la medicina reproductiva se ha mantenido a la altura de los grandes centros del mundo, tanto en las diferentes técnicas de reproducción asistida (TRA) como en los avances en microcirugía tubárica.

Se hace un análisis de los aspectos epidemiológicos relacionados con el hecho de que el ser humano es un mamífero de baja fertilidad y a pesar de eso ha logrado convertirse en el más numeroso de la tierra. Se señala la necesidad de esperar por lo menos a un año de relaciones sexuales no protegidas para considerar que una pareja tiene problemas de infertilidad y que se deben realizar estudios para determinar las causas.

El nacimiento del primer bebé por fertilización in vitro marcó el final del uso del término esterilidad, que implicaba nunca poder tener descendencia, y se sustituyó por el de infertilidad, donde siempre queda una posibilidad gracias a que las nuevas técnicas de reproducción asistida permiten tener hijos sin relaciones sexuales de un padre sin esperma-



tozoides y de una madre sin útero, ovarios, y, aun, durante la menopausia.

Se señalan los factores que afectan la fertilidad: edad materna, edad paterna, frecuencia del coito, hábitos, etc., y se analizan las causas que pueden provocar la infertilidad, las cuales se clasifican en femeninas, masculinas y de origen desconocido.

## REFERENCIAS

- AGUERREVERE L (1951). Inseminación artificial. *Rev Obstet Ginecol Venezuela*; 11:5-13.
- ALLER J (1983). Experiencia privada de 10 años en inseminación artificial con donante: estudio comparativo entre semen fresco y congelado. *Rev Venezuela Urol*; 35:17.
- ALLER J, BARANY A, DEL GIUDICE M, FARO I (1986a). Fertilización in vitro y transferencia de embriones: primera experiencia nacional. *Rev Obstet Ginecol Venezuela*; 46:51.
- ALLER J, BARANY A, DEL GIUDICE M, FARO I (1986b). Laparoscopia en la fertilización in vitro. *Rev Obstet Ginecol Venezuela*; 46:58.
- ALLER J, BARANY A, DEL GIUDICE M, FARO I (1986c). Técnicas de superovulación en fertilización in vitro. *Rev Obstet Ginecol Venezuela*; 46:61.
- ALLER J, DEL GIUDICE M, BARANY A, VIANELLO F, BRICEÑO A, RECOVER P, GARCÍA E, HUELGA M (1989). Experiencia con 187 casos de transferencia intratubaria de gametos (GIFT). Resumen de Trabajos XII Congreso Venezolano de Obstetricia y Ginecología Caraballeda.
- ALLER J, DEL GIUDICE M, BARANY A, VIANELLO F, FARO I, RECOVER P (1987b). Fertilización in vitro y transferencia de embriones: segunda fase. *Rev Obstet Ginecol Venezuela*; 47:89-90.
- ALLER J, DEL GIUDICE M, BARANY A, VIANELLO F, FARO I, RECOVER P (1987c). Transferencia intratubaria de gametos: primera experiencia nacional. *Rev Obstet Ginecol Venezuela*; 47:85-88.
- ALLER J, DEL GIUDICE M, BARANY A, VIANELLO F, PALACIOS A, BRICEÑO E, RECOVER P, GARCÍA E, HUELGA M (1991a). Experiencia con 233 casos de fertilización asistida in vitro y transferencia de embriones (FIV-TE). *Rev Obstet Ginecol Venezuela*; 51:23-28.
- ALLER J, DEL GIUDICE M, BARANY A, VIANELLO F, PALACIOS A, BRICEÑO E, RECOVER P, GARCÍA E, HUELGA M (1991b). Experiencia con 269 casos de transferencia intratubaria de gametos (GIFT). *Rev Obstet Ginecol Venezuela*; 51:29-35.
- ALLER J, DEL GIUDICE M, BARANY A, VIANELLO F, PALACIOS A, FARO I, RECOVER P (1987a). Inseminación artificial con donante. Experiencia en 182 casos. *Rev Obstet Ginecol Venezuela*; 47:187-190.
- ALLER J, PAGÉS G, MARTELL A, ALLER B, RASINES MI, JIMÉNEZ R (2000). Miomectomía en pacientes infértiles. Resumen del XVII Congreso Nacional de Obstetricia y Ginecología. I Congreso Bolivariano de Obstetricia y Ginecología. Caracas.
- ALLER J, PAGÉS G, MARTELL A, JIMÉNEZ R, RASINES M, ALLER B (2001). Tuboplastias en el tratamiento del factor tuboperitoneal de infertilidad. *Rev Obstet Ginecol Venezuela*; 61(3):169-174.
- ASCH R, BALMACEDA J, ELLSWORTH L, WONG P (1986). Preliminary experiences with gamete intrafallopian transfer (GIFT). *Fertil Steril*; 45:366-371.
- ASRM PRACTICE COMMITTEE OF THE AMERICAN SOCIETY OF REPRODUCTIVE MEDICINE (2004). Smoking and infertility. *Fertil Steril*; 81(4):1181-1186.
- ASRM PRACTICE COMMITTEE OF THE AMERICAN SOCIETY OF REPRODUCTIVE MEDICINE (2004). Aging and infertility in women. *Fertil Steril*; 82:102-106.
- ASRM PRACTICE COMMITTEE OF THE AMERICAN SOCIETY OF REPRODUCTIVE MEDICINE (2004). Definition of infertility. Approved by the Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. *Fertil Steril*; 82:S206.
- BARRI P, COROLEU B (2002). Edad de la mujer y fertilidad. En: REMOHÍ J (ed.). *Reproducción Humana*. Madrid: McGraw-Hill Interamericana.
- BUSTER J, BUSTILLO M, THORNEYCROFT I (1983). Nonsurgical transfer of in vivo fertilised donated ova to five infertile women: report of two pregnancies. *Lancet*; 2:223.
- BUXTON C, SOUTHAM A (1958). *Human Infertility*. New York: Hoeber-Harper & Brothers.
- CAHILL D, WARDLE P (2002). Management of infertility. *BMJ*; 325:28-32.
- CDC (2001). Centers for Disease Control and Prevention, American Society for Reproductive Medicine, Society for Assisted Reproductive Technology, RESOLVE. 1999 Assisted Reproductive Technology Success Rates. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention.
- CHANG M (1951). Fertility and sterility as revealed in the study of fertilization and development of rabbit eggs. *Fertil Steril*; 2:205-222.
- CHEN S, WALLACH E (1994). Five decades of progress in management of the infertile couple. *Fertil Steril*; 62:665-685.
- COLLINS J, ROWE T (1989). Age of the female partner as a prognostic factor in prolonged unexplained infertility: a multicenter study. *Fertil Steril*; 52:15-20.
- CROSIGNANI P, COLLINS J, COOKE I (1993). Unexplained infertility. *Hum Reprod*; 8:977-980.
- DE VILLENEUVE A (1512). *Le tresor des pauvres qui parle des maladies qui peuvent venir au corps humain*. Paris: Trepperel and Jehannot.



- DOMÍNGUEZ-GALLEGOS A (1959). Cirugía conservadora de las trompas de Falopio. *Rev Obstet Ginecol Venezuela*; 19:193-214.
- DRABKIN I (1951). Soranus and his system of medicine. *Bull Hist Med*; 25:503-518.
- DUMONT M (1990). La gynécologie et l'obstétrique dans la Bible. *J Gynecol Obstet Biol Reprod*; 19:9-17.
- EDWARDS R, STEPTOE P (1978). Birth after reimplantation of the human embryo. *Lancet*; 2:366.
- ESPINOZA Y, HURTADO F, ABACHE E, ZIGHELBOIM I (1992). Mil laparoscopias en pacientes estériles. *Rev Obstet Ginecol Venez*; 52(2):87-90.
- FERREIRA-POBLETE A (1997). The probability of conception on different days of the cycle with respect to ovulation: an overview. *Adv Contracept*; 13(2-3):83-95.
- FRASER S, THOMPSON B (1991). Infertility-epidemiology and referral practice. *Hum Repro*; 6:1391-1394.
- GALLARDO E, SIMÓN C, LEVY M, REMOHÍ J (1996). Effect of age on sperm fertility potential: oocyte donation as a model. *Fertil Steril*; 66:260-264.
- GHALIOUNGUI P, KHALIL S, AMMAR R (1963). On an ancient Egyptian method of diagnosing pregnancy and determining foetal sex. *Med Hist*; 7:241-246.
- GOCZE P, SZABO I, FREEMAN D (1999). Influence of nicotine, cotinine, anabasine and cigarette smoke extract on human granulosa cell progesterone and estradiol synthesis. *Gynecological Endocrinology*; 13:266-272.
- GOLDSTEIN R (1994). New insights into the early pregnancy. *Contemp Obstet Gynecol*; 39:42-45.
- GREIL A, (2002). Infertile bodies: medicalization, metaphor and agency. In: INHORN M, VAN BALEN F (eds.). *Infertility around the world*. Berkely: University of California Press.
- GUERMANDI E, VEGETTI W, BIANCHI M, UGLIETTI A, RAGNI G, CROSIGNANI P (2001). Reliability of ovulation tests in infertile women. *Obstet Gynecol*; 97(1):92-96.
- HANDYSIDE A, KOTOGIANNI E, HARDY K, WINSTON R (1990). Pregnancies from biopsied human preimplantation embryos sexed by Y-specific DNA amplification. *Nature*; 244:768-770.
- HANSON F, ROCK J (1951). Artificial insemination with husband's sperm. *Fertil Steril*; 2:162-174.
- HARD A (1909). Artificial impregnation. *Med World*; 27:163-164.
- HASSAN M, KILLICK S (2003). Effect of male age on fertility: evidence for the decline in male fertility with increasing age. *Fertil Steril*; 79(S3):1520-1527.
- HEAPE W (1891). Preliminary note on the transplantation and growth of mammalian ova within a uterine foster-mother. *Proc R Soc*; 48:457-458.
- HERNÁNDEZ D, MOLANO C (2002). Tabaquismo e infertilidad. Análisis prospectivo en pacientes que consultan por infertilidad. Tesis de grado, Universidad de Oriente.
- HUGHES E (2000). Randomized trial of a «stage-of-change» oriented smoking cessation intervention in infertile women and pregnant women. *Fertil Steril*; 74:498-503.
- HULL M (1988). The epidemiology of infertility. En: WILKIN T (ed.). *Endocrine Management of Infertility*. London: Harwood Academic Publishers.
- HURTADO F, AURE M, ZIGHELBOIM I, ESPINOZA Y (1983). Laparoscopia en un servicio de fertilidad. *Rev Obstet Ginecol Venezuela*; 43:93-97.
- INHORN MC (2001). Money, marriage and morality: constraints on IVF treatment seeking among infertile Egyptian couples. In: OBERMAYER C (ed.). *Cultural Perspectives on Reproductive Health*. Oxford: Oxford University Press.
- JENSEN T, HENRIKSEN T, HJOLLUND N, SCHEIKE T, KOLSTAD H, GIWERCMAN A, ERNST E, BONDE J, SKAKKEBAEK N, OLSEN J (1998). Caffeine intake and fecundability: a follow-up study among 430 danish couples planning their first pregnancy. *Reprod Toxicol*; 12(3):289-295.
- JOCELYN H, SETCHELL B (1972). Regnier de Graaf on the human reproductive organs. An annotated translation of Tractatus de Virorum Organis Generationi Inservientibus (1668) and De Mulierub Organis Generationi Inservientibus Tractatus Novus (1962). *J Reprod Fertil Suppl*; 17:1-222.
- JUREMA M, VIEIRA A, BANKOWSKI B, PETRELLA C, ZHAO Y, WALLACH E, ZACUR H (2005). Effect of ejaculatory abstinence period on the pregnancy rate after intrauterine insemination. *Fertil Steril*; 84:678-681.
- KLONOFF-COHEN H, NATARAJAN L, MARRS R, YEE B (2001). Effects of female and male smoking on success rate of IVF and gamete intra-fallopian transfer. *Human Reprod*; 16:1382-1390.
- LA SAGRADA BIBLIA (2001). Versión de Casiodoro de Reina, 1569. Madrid: Sociedad Bíblica.
- LEFEBVRE G (1952). Tableau des parties du corps humain mentionnées par les égyptiens. *Annales du Service des Antiquités d'Égypte*; 25-26:51-53.
- LERNER J, MARTÍNEZ A, TRÍAS A, KOVAC'S A (1991). Embarazo con embrión congelado a partir de óvulo donado. Primer caso en Venezuela. *Rev Obstet Ginecol Venez*; 51(2):117-119.
- MATTHEWS M, HEIMLER I, FAHY M, RADWANSKA E, HUTZ R, TREWIN A, RAWLINS R (2001). Effects of dioxin, an environmental pollutant, on mouse blastocyst development and apoptosis. *Fertil Steril*; 75(6):1159-1162.
- MAZZIOTA-MIRABAL R (1959). Tratamiento quirúrgico de la esterilidad por obstrucción tubaria. *Rev Obstet Ginecol Venezuela*; 19:215-222.



- McLACHLAN J (2001). Environmental signaling: embryos and evolution teach us about endocrine disruption chemicals. *Endocrine Reviews*; 22:319-341.
- MENDIOLA J, TEN J, VIVERO G, ROCA M, BERNABEU R (2005). Esterilidad y reproducción asistida: una perspectiva histórica. *Rev Iber Fest*; 1(22):14-22.
- MENKEN J, TRUSSELL J, LARSEN U (1986). Age and infertility. *Science*; 233:1389-1394.
- MILLER J, WILLIAMSON E, GLUE J (1980). Fetal loss after implantation. A prospective study. *Lancet*; 2(8194):554-556.
- MORGANI G (1769). *The Seats and Causes of Diseases*. London: Millar and Cadell, 1769;3:205.
- MORICE P, JOSSET P, CHAPRON C, DUBUISSON J (1995). History of infertility. *Hum Reproduction Update*; 1:497-504.
- MOSHER W, PRATT W (1991). Fecundity and infertility in the United States: incidence and trends. *Fertil Steril*; 56:192-193.
- MUNKELWITZ R, GILBERT B (1998). Are boxer shorts really better? A critical analysis of the role of underwear type in male subfertility. *J Urol*; 160(4):1329-1333.
- O'DOWS M, PHILLIP E (1994). *The History of Obstetrics and Gynaecology*. New York: The Parthenon Publishing Group.
- PAGE H (1989). Estimation of the prevalence and incidence of infertility in a population: a pilot study. *Fertil Steril*; 51(4):571-577.
- PALERMO G, JORIS H, DEVROEY P, VAN STEIRTEGHEM A (1992). Pregnancies after intracytoplasmic injection of single spermatozoon into an oocyte. *Lancet*; 340:17-18.
- PEINADO J, BOLUMAR F (1996). Esterilidad e infertilidad: aproximación a su incidencia y a la demanda previsible de servicios. En: REMOHÍ J (ed.). *Reproducción Humana*. Madrid: McGraw-Hill Interamericana.
- QUINTERO-MONASTERIOS R (1974). *Inseminación artificial*. Monografía. Caracas: Universidad Central de Venezuela.
- RCOG Press (2004). Fertility: assessment and treatment for people with fertility problems. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. National Institute for Clinical Excellence. Jane Moody editor. Londres: Bell & Bain Ltd.
- RÍSQUEZ F, VARGAS V, TANG M, AGUIRRE T, PIRAS M, PIRAS R. (2005). Manejo clínico de los primeros embarazos con nacimientos vivos posteriores a diagnóstico preimplantatorio. Resumen del XXI Congreso Nacional de Obstetricia y Ginecología. Caracas, marzo.
- RIVAS C, CAMERO A (2000). La infertilidad en hospitales de Barcelona y Puerto la Cruz. Tesis de grado, Universidad de Oriente.
- ROCK J, HERTIG A (1944). Information regarding the time of human ovulation derived from a study of 3 unfertilized and 11 fertilized ova. *Am J Obstet Gynecol*; 47:343-356.
- RON-EL R, RAZIEL A, STRASSBURGER D, SCHACHTER M, KASTERSTEIN E, FRIEDLER S (2000). Outcome of assisted reproductive technology in women over the age of 41. *Fertil Steril*; 74(3):471-475.
- ROSEMBERG E, OLIVIERI MT, CHACÍN M, BRONFENMAJER S (1999). Primer embarazo en Venezuela de embrión congelado fertilizado por ICSI. XIV Jornada Nacional de Obstetricia y Ginecología. Pampatar, 3 al 6 de marzo.
- RUSSELL J, DECHERNEY A, HOBBS J (1987). A new transvaginal probe and biopsy guide for oocyte retrieval. *Fertil Steril*; 47:350-352.
- SANDELLOWSKI M, DE LACEY S (2002). The uses of a disease. In: INHORN M, VAN BALEN F (eds.). *Infertility around the world*. Berkely: University of California Press.
- SEILER P, FISHER B (1994). Effects of persistent chlorinated hydrocarbons on fertility and embryonic development in the rabbit. *Human Reprod*; 9:1920-1926.
- SHARMA V, ALLGAR V, RAJHKHOWA (2002). Factors influencing the cumulative conception rate and discontinuation of in vitro fertilization treatment for infertility. *Fertil Steril*; 78(1):40-46.
- SIMS J (1868). The microscope as an aid in the diagnosis and treatment of sterility. *Br Med J*; 2:465.
- SIMS J (1866). *Clinical notes on uterine surgery with special reference to the management of the sterile condition*. London: R. Hardwicke.
- SMELLIE W (1752). *A treatise on the theory and practice of midwifery*. London: Published and printed by D. Wilson and T. Durham.
- SPALLANZANI L (1784). Dissertations relative to the natural history of animals and vegetables. In: BEDDOES T (Trans.). *Dissertations relative to the natural history of animals and vegetables*. London: J. Murray.
- SPEROFF L (1994). The effect of aging on fertility. *Curr Opin Obstet Gynecol*; 6(2):115-120.
- STEPTOE P, EDWARDS R (1976). Reimplantation of a human embryo with subsequent tubal pregnancy. *Lancet*; 1:880-882.
- STRICKLER R, KELLER D, WARREN J (1975). Artificial insemination with fresh donor semen. *N Engl J Med*; 293(17):848-853.
- SWAN S, ELKIN E, FENSTER L (1997). Have sperm density declined? A reanalysis of global trend data. *Environ Health Perspectives*; 105:1228-1232.
- TEMPLETON A (1995). Infertility epidemiology, aetiology and effective management. *Health Bull*; 53(5):294-298.
- THOMPSON C (2001). Fertility ground: feminist theorize infertility. In: INHORN M, VAN BALEN F (eds.). *Infertility around the world*. Berkely: University of California Press.



- THONNEAU P, MARCHAND S, TALLEC A, FERIAI M, DUCOT B, LANSAC J, LOPES P, TABASTE J, SPIRA A (1991). Incidence and main causes of infertility in a resident population (1,850,000) of three french regions (1988-1989). *Hum Reprod*; 6(6):811-816.
- THONNEAU P, SPIRA A (1991). Prevalence of infertility: international data and problems of measurement. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*; 38(1):43-52.
- TIETZE C (1956). Statistical contributions to the study of human fertility. *Fertil Steril*; 6:88-95.
- TONER J (2004). Modest follicle-stimulating hormone elevations in younger women: warn but don't disqualify. *Fertil Steril*; 81(6):1493-1495.
- TRATADOS HIPOCRÁTICOS (IV) (1988). Sobre las enfermedades de las mujeres. (Trad. Lourdes Sanz). Madrid: Gredos.
- TRÍAS A, KOVAC'S A, REYES I, RÍSQUES F, PALACIOS A, PIRAS M (1997). ICSI. Comparación de los resultados obtenidos en 1996 por IVF y por IVF con inyección intra-citoplasmática de espermatozoides (ICSI) en la Clínica de Fertilidad del CMDLT. XII Jornada Nacional de Obstetricia y Ginecología. Barquisimeto, 5 al 8 de marzo.
- VAN BALEN F, INHORN M (2002). Interpreting infertility: a view from the social sciences. In: INHORN M, VAN BALEN F (eds.). *Infertility around the world*. Berkely: University of California Press.
- VAN LEEUWENHOEK A (1678). De natis è semine genitali animalcules. *R Soc Lond Philos Trans*; 12:1040-1043.
- VANRELL J (1999). Esterilidad, subfertilidad e infertilidad. En: VANRELL J (ed.). *Fertilidad y Esterilidad Humana*. Barcelona: Editorial Mason.
- VAYENA E, ROWE P, GRIFFIN P (2002). Current practices and controversies in assisted reproduction: report of a WHO meeting. Geneva: World Health Organization.
- VINE M, MARGOLIN B, MORRISON H, HULKA B (1994). Cigarette smoking and sperm density: a meta-analysis. *Fertil Steril*; 61(1):35-43.
- WILCOX A, DUNSON D, BAIRD D (2000). The timing of the «fertile window» in the menstrual cycle: day specific estimates from a prospective study. *BMJ*; 321(7271):1259-1262.
- WILCOX A, WEINBERG C (1995). Timing of sexual intercourse in relation to ovulation. *N Engl J Med*; 333:1517-1521.
- ZEGERS-HOCHSCHILD F, GALDAMES V (eds.) (2002). Registro Latinoamericano de Reproducción Asistida (REDLARA). Santiago, Chile.



