Efectividad y seguridad de las tecnologías para la reproducción médicamente asistida en el tratamiento de parejas con diagnóstico de infertilidad en Colombia

Diciembre de 2016

El Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS, es una corporación sin ánimo de lucro, de participación mixta y de carácter privado, con patrimonio propio, creado según lo estipulado en la Ley 1438 de 2011. Su misión es contribuir al desarrollo de mejores políticas públicas y prácticas asistenciales en salud, mediante la producción de información basada en evidencia, a través de la evaluación de tecnologías en salud y guías de práctica clínica, con rigor técnico, independencia y participación. Sus miembros fundadores son el Ministerio de Salud y Protección Social, el Departamento Administrativo de Ciencia, Tecnología e Innovación - Colciencias, el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - INVIMA, el Instituto Nacional de Salud - INS, la Asociación Colombiana de Facultades de Medicina - ASCOFAME y la Asociación Colombiana de Sociedades Científicas.

Autores

Peña-Torres Esperanza. Enfermera, magíster en administración de salud, magíster en epidemiología clínica. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

Sierra Matamoros Fabio. Psicólogo, magíster en epidemiología clínica. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud- IETS-

Vanegas Egdda Química Farmacéutica. Especialista en Gerencia en Salud Pública, MSc. en Diseño y Gestión de Procesos, PhD(c) en Ingeniería-Industria y Organizaciones. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

Agradecimientos

Zorro Carlos Andrés. Médico, especialista en ginecobstetricia, magíster en reproducción humana, fertilidad y reproducción humana, especialista en endocrinología reproductiva y fertilidad.

Aponte Hernán. Médico, especialista en urología. Sociedad Colombiana de urología.

Carvajal Alejandro Médico, especialista en urología. Hospital Universitario San Vicente de Paúl.

Moreno Harold. Médico, especialista en ginecología y obstetricia. Centro Colombiano de Fertilidad y Esterilidad (CECOLFES).

Franco Karen. Médica, especialista en ginecología y obstetricia. Asociación Colombiana de Endometriosis e Infertilidad.

Ramírez Jorge. Médico, especialista en ginecología y obstetricia, especialista en ciencias de la reproducción. Asociación Colombiana de Parejas Infértiles (ACOPI)

Revisión por pares

Demian Glujovsky. Médico. Especialista en Medicina Reproductiva. Magister en Efectividad clínica. Centro de Estudios en Ginecología y reproducción (CEGYR). Buenos Aires. Argentina.

Entidad que solicita la evaluación de tecnología

Esta evaluación se realiza por solicitud del Ministerio de Salud y Protección Social, en el marco de la actualización integral del Plan Obligatorio de Salud.

Fuentes de financiación

Ministerio de Salud y Protección Social e Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS. Contrato 243 de 2016.

Conflictos de interés

Los autores declaran, bajo la metodología establecida por el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS, que no existe ningún conflicto de interés invalidante de tipo financiero, intelectual, de pertenencia o familiar que pueda afectar el desarrollo de esta evaluación económica.

Declaración de independencia editorial

El desarrollo de este informe, así como la formulación de sus conclusiones, se realizarán de manera independiente, transparente e imparcial por parte del grupo desarrollador.

Derechos de autor

Los derechos de propiedad intelectual del contenido de este documento, son de propiedad del Ministerio de Salud y Protección Social. Lo anterior, sin perjuicio de los derechos morales y las citas y referencias bibliográficas enunciadas.

En consecuencia, constituirá violación a la normativa aplicable a los derechos de autor, y acarreará las sanciones civiles, comerciales y penales a que haya lugar, su modificación, copia, reproducción, fijación, transmisión, divulgación, publicación o similares, parcial o total, o el uso del contenido del mismo sin importar su propósito, sin que medie el consentimiento expreso y escrito del Ministerio de Salud y Protección Social.

Citación

Peña-Torres E, Sierra Fabio, Vanegas Egdda. Efectividad y seguridad de la reproducción médicamente asistida para el tratamiento de parejas con diagnóstico de infertilidad idiopática en Colombia. Bogotá D.C. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud –IETS y Ministerio de Salud y Protección Social; 2016.

Correspondencia

Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS
Carrera 49 No. 91-91. La Castellana
Bogotá, D.C., Colombia
www.iets.org.co
subdireccion.etes@iets.org.co

© Ministerio de Salud y Protección Social, 2016.

Contenido

Introducción 9

1 Condición de salud y tecnologías de interés 10

1.1 Condición de salud de interés 10
1.2 Tecnologías en salud de interés 15

2 Preguntas de evaluación 18

2.1 Formulación de las preguntas de evaluación 18

3 Métodos 19

3.1 Criterios de elegibilidad 19
3.1.1 Criterios de inclusión 19
3.1.2 Criterios de exclusión 19
3.2 Búsqueda de evidencia 19
3.2.1 Búsqueda en bases de datos electrónicas 20
3.2.2 Otros métodos de búsqueda 20
3.2.3 Actualización de la búsqueda de estudios primarios para una revisión sistemática 20
3.2.4 Gestión documental 20
3.3 Tamización de referencias y selección de estudios 20
3.4 Evaluación de la calidad de la evidencia 21
3.5 Extracción de datos y síntesis de la evidencia 21
3.6 Análisis estadístico 21

4 Resultados 22

4.1 Búsqueda de evidencia 22
4.2 Tamización de referencias y selección de estudios 22
4.3 Calidad de la evidencia 22
4.4 Síntesis de la evidencia 22
4.5 Descripción de los estudios incluidos 22
4.6 Efectividad y seguridad 25

5 Discusión 35

6 Conclusiones 37

Referencias 38

Anexos 42

Anexo 1. Registros sanitarios vigentes para las tecnologías de interés 42

Anexo 2. Reportes de búsqueda de evidencia en bases de datos electrónicas. 48

Anexo 3. Diagrama de flujo de la búsqueda, tamización y selección de evidencia (búsqueda *de novo*) 52

Anexo 5. Listado de estudios incluidos en la evaluación. 53

Anexo 6. Listado de estudios excluidos de la evaluación y razones para su exclusión. 54

Anexo 7. Calidad de las revisiones sistemáticas incluidas en la evaluación (herramienta AMSTAR). 55

Anexo 8 Características de las revisiones sistemáticas incluidas en la síntesis de evidencia. 57

Anexo 9. Meta-análisis de los estudios de alta calidad de la revisión sistemática de Qin y cols: riesgo de malformaciones congénitas de niños nacidos con técnicas de reproducción asistida versus concepción natural 60

Anexo 10. Informe del proceso participativo……61

Lista de abreviaturas y siglas

FIV	Fertilización In Vitro
ECA	Ensayo clínico aleatorizado
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
ICSI	Intracytoplasmic sperm injection (micro inyección espermática)
IC 95%	Intervalo de confianza del 95%.
IIU	Inseminación intrauterina
OR	Odds Ratio
PICO	Población, Intervención, Comparador, Desenlace (outcome)
RR	Riesgo Relativo
RMA	Reproducción medicamente asistida
WHO	World Health Organisation- Organización Mundial de la Salud

Resumen ejecutivo

Introducción

La evaluación de la efectividad y la seguridad de tecnologías para lograr reproducción medicamente asistida para el tratamiento de la infertilidad en Colombia, se desarrolló en el marco del mecanismo técnico-científico para la ampliación progresiva del plan de beneficios y la definición de la lista de exclusiones, establecido en el artículo 15 de la Ley 1751 de 2015. Estas tecnologías fueron seleccionadas por la Dirección de Beneficios, Costos y Tarifas del Aseguramiento en Salud del Ministerio de Salud y Protección Social (MSPS), y remitidas al Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS) para su evaluación.

Objetivo

Evaluar la efectividad y seguridad de técnicas de reproducción medicamente asistida: (inseminación intrauterina, fertilización in vitro (FIV) con o sin micro inyección espermática (ICSI) en el tratamiento de parejas conformadas por hombre y mujer en edad fértil con diagnóstico de infertilidad idiopática.

Metodología

Esta evaluación se desarrolló de acuerdo con un protocolo definido *a priori* por el grupo desarrollador. Se realizó una búsqueda sistemática en las bases MEDLINE, EMBASE, Cochrane Database of Systematics Reviews y LILACS, en inglés o español, limitada a revisiones sistemáticas publicadas en los últimos cinco años; esta búsqueda fue complementada mediante consulta con expertos temáticos. Dos revisores de manera independiente tamizaron las referencias. La selección de estudios se realizó a partir de la revisión en texto completo, verificando los criterios de elegibilidad. Se evaluó la calidad de las revisiones por medio de la herramienta AMSTAR y de la evidencia global por comparaciones y desenlaces siguiendo la metodología propuesta por GRADE Working Group.

Resultados

Fueron recuperados 271 referencias después de remover los duplicados; 116 referencias en MEDLINE, 93 en EMBASE, 44 en Cochrane Database of Systematic reviews y 18 en la base de datos LILACS. Luego de aplicar los criterios de elegibilidad fueron seleccionadas cinco (5) revisiones. Dos revisiones no contaron con información suficiente para su evaluación de calidad bajo el sistema GRADE. La FIV fue superior al manejo expectante (OR = 3.24; IC 95% = 1.07-9.80), la IIU con clomífero y la IIU con gonadotropinas sin/con tratamiento previo (OR de 1.27 y 2.57), en términos del número de gestaciones clínicas (calidad de la evidencia baja a moderada). De igual manera, la FIV sumada al ICSI fue superior a la concepción espontánea (OR = 3.24; IC 95% = 1.07 a 9.80; I^2= 80%) y a otras opciones de tratamiento en términos del número de gestaciones (Pandian 2015; calidad moderada de la evidencia). En relación con los eventos adversos, una de las revisiones encontró evidencia de mayor riesgo de malformaciones congénitas relacionadas con las diferentes técnicas de RMA (RR = 1.33; IC 95% = 1.24 a 1.43; I^2 = 66%). (Qin 2015; calidad baja/ muy baja de la evidencia). Se presentaron con mayor frecuencia eventos de embarazos ectópicos y de mortalidad perinatal con el uso de FIV+ICSI versus la concepción espontánea. Otros desenlaces explorados en las restantes comparaciones no tuvieron diferencias estadísticamente significativas.

Conclusiones

No hay evidencia concluyente de superioridad de alguna de las técnicas de reproducción asistida en parejas no tratadas previamente para el manejo de la infertilidad idiopática. Se encontró evidencia de una diferencia en las tasas de nacidos vivos a favor de la fertilización in vitro comparada con la inseminación intrauterina sin o con estimulación ovárica. Los eventos adversos asociados a malformaciones congénitas y embarazos múltiples con las técnicas de reproducción médicamente asistida son mayores que los eventos asociados a los nacidos con concepción natural.

Introducción

La evaluación de la efectividad y la seguridad de las técnicas de reproducción médicamente asistida para parejas con diagnóstico de infertilidad en Colombia, se desarrolló en el marco del mecanismo técnico-científico para la ampliación progresiva del plan de beneficios y la definición de la lista de exclusiones, establecido en el artículo 15 de la Ley 1751 de 2015. Estas tecnologías fueron seleccionadas por la Dirección de Beneficios, Costos y Tarifas del Aseguramiento en Salud del Ministerio de Salud y Protección Social (MSPS), y remitidas al Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS) para su evaluación.

La infertilidad es un trastorno único, en cuanto afecta a una pareja y no a un individuo, se define como la incapacidad de una pareja para concebir, luego de 12 meses de relaciones sexuales frecuentes sin uso de contraceptivos (1). A menos que se haya demostrado esterilidad, algunos clínicos utilizan el término subfertilidad para describir esta incapacidad para la concepción. Esta es una alteración común, con importantes implicaciones psicológicas, económicas, demográficas y médicas. Aunque la prevalencia de la infertilidad se mantiene estable, la exigencia de los servicios de infertilidad muestra una tendencia creciente.

En Colombia, los tratamientos para la infertilidad han sido objeto de revisión por parte de la Corte Constitucional, con el fin de dirimir si este tipo de tratamientos deben garantizarse a las parejas en esta situación, con cargo al presupuesto del Sistema General de Seguridad Social en Salud (SGSSS).

Una de las últimas disposiciones que trata este tema es la Sentencia T-274 de 2015, en este fallo la alta corte analiza diferentes criterios para determinar la pertinencia de la cobertura de los procedimientos para el tratamiento de la infertilidad, abordando entre otros aspectos: los derechos fundamentales a la salud reproductiva, a la vida privada y familiar, a la igualdad, al libre desarrollo de la personalidad y a conformar una familia, la distinción entre la infertilidad primaria y secundaria y cómo opera la integralidad que debe garantizarse en los servicios de salud, la capacidad de pago de los ciudadanos para acceder a tratamientos para la infertilidad con recursos propios, a la luz del principio de solidaridad que se establece en el sistema de salud, la posibilidad de desarrollarse como padres, acudiendo a medidas civiles como la adopción y el impacto de incluir este tipo de tecnologías en el plan de beneficios en salud.

Por lo anterior, el alcance de esta evaluación fue establecido con el propósito de apoyar la política de cobertura de servicios por el plan de beneficios en salud de Colombia, por esa razón las comparaciones de interés están centradas en las técnicas menos invasivas (inseminación intrauterina) versus las técnicas más invasivas (fertilización in vitro con / sin micro inyección espermática), y no fue del interés la comparación entre los fármacos utilizados para el tratamiento de la estimulación ovárica. Este documento resume algunos de los aspectos referidos a la efectividad y seguridad de la reproducción médicamente asistida y, también, a factores relacionados con la ejecución de los procedimientos.

Condición de salud y tecnologías de interés

1.1 Condición de salud de interés

La siguiente información se basa en la presentada en la base de datos UpToDate, elaborada por Kuohung W, Hornstein MD. Esta base fue consultada por una de las autoras de este informe (EP-T) el 15 y 17 de noviembre de 2016.

La infertilidad es una alteración común, con importantes implicaciones psicológicas, económicas, demográficas y médicas. Aunque la prevalencia de la infertilidad se mantiene estable, la exigencia de servicios de infertilidad muestra una tendencia creciente.

- **Definiciones**

Infertilidad: es un trastorno único, en cuanto afecta a una pareja, y no a un individuo. Se define como la incapacidad de una pareja para concebir, luego de 12 meses de relaciones sexuales frecuentes sin uso de contraceptivos (1). A menos que se haya demostrado esterilidad, algunos clínicos utilizan el término subfertilidad para describir esta incapacidad para la concepción.

Fecundabilidad: probabilidad de lograr un embarazo en un ciclo menstrual. Este término identifica diferentes grados de infertilidad, y es útil para establecer parámetros de normalidad en los estudios de potencial de fertilidad.

Fertilidad normal

En un estudio realizado entre 1946 y 1956 (2), se examinó el número de meses para la concepción en 5574 mujeres normales con relaciones sexuales sin contracepción y que quedaron embarazadas, se encontraron embarazos en los primeros 12 meses en el 85 %. La “fecundabilidad” fue de 0.25 en el primer trimestre de la observación, luego disminuyó a 0.15 en los siguientes nueve meses.

En un segundo estudio de 200 parejas saludables con intención de quedar en embarazo (3), se encontró también que la “fecundabilidad” disminuyó de 0.25 en los primeros tres meses a 0.11 en los siguientes nueve meses de seguimiento. El 82% de las parejas lograron la concepción en los 12 meses de observación.

Un estudio de China realizado en parejas recién casadas entre los 20 y los 34 años demostró concepción de un 50% en los primeros dos ciclos, y 88% en los primeros seis meses (4). Se encontró fecundidad mensual de 0.30 a 0.35.

Un estudio europeo prospectivo investigó 346 usuarios de métodos de planificación naturales, con probabilidades acumulativas de concepción al mes, a los 3, 6 y 12 meses de 38%, 68%, 81% y 92% respectivamente (5). Se postuló que luego de seis meses, el 50% de las parejas restantes eran subfértiles o infértiles.

Un estudio de una muestra aleatoria de 867 mujeres de la población general, con relaciones sexuales sin planificación, demostró tasas de embarazo a los 6, 12 y 24 meses de 54%, 76% y 89% respectivamente (6).

Estos estudios demostraron que la gran mayoría de las parejas aparentemente normales (80% a 90%) concebirán en el primer año de intento de concepción, pero también muestran que la “fecundabilidad” de una cohorte disminuye con el tiempo y con la edad de la mujer.

Las mujeres que no han logrado un embarazo luego de 12 meses tienen una "fecundabilidad" aún menor.

No existe aún un sistema de clasificación pronostica aceptado que permita hacer una mejor planeación terapéutica (7). En general, las mujeres menores de 30 años, con una historia de infertilidad menor, que han tenido un embarazo previo y que no tienen enfermedad tubárica, anovulación, endometriosis o compañeros sexuales con factores de infertilidad, tienen el mejor pronóstico para lograr la concepción, independiente del tratamiento (8).

- **Prevalencia de infertilidad**

En la Encuesta Nacional de Crecimiento Familiar (NSFG, por su sigla en inglés) de los EE.UU, en el que se entrevistaron 12,279 mujeres entre los 15 y los 44 años, se consideró como mujer infértil aquella que no hubiera quedado embarazada a pesar de tener una pareja con la que cohabitó en los últimos 12 meses y que fuera sexualmente activa cada mes, sin métodos contraceptivos (9). Entre 1982 y 2006-2010, las mujeres que cumplieron estos criterios disminuyeron de 8.5% a 6%, dato que es menor que la incidencia reportada en EE.UU, de 12% a 18% (10), y también menor que la tasa reportada de infertilidad primaria en mujeres casadas nulíparas. La frecuencia de infertilidad primaria en mujeres de 15 a 34 años fue de 7.3% a 9.1%; de 35 a 39 años, de 25%; entre 40 y 44 años, de 30%.

No hay una explicación para estas tendencias discordantes, pero es claro que muchas mujeres consultan para lograr quedar embarazadas, con un 2% de mujeres en edad reproductiva con una o más consultas de este tipo y un 10% que recibieron tratamientos en algún momento, según la NSFG del 2002. Según el informe del año 2013, la intención de quedar embarazadas fue del 64% en las mujeres nulíparas con infertilidad y del 53% en las mujeres infértiles que ya hubieran tenido algún hijo (9).

La prevalencia de infertilidad es más alta en Europa del Este, África del Norte y Oriente Medio, Oceanía y África subsahariana (11). En todo el mundo, en el 2010, 1.9% de las mujeres entre 20 y 44 años que querían tener hijos no pudieron tener su primer recién nacido vivo, y 10.5 % de mujeres con un recién nacido vivo fueron incapaces de lograr un nuevo recién nacido vivo. Sin embargo, las definiciones de infertilidad y la metodología de las encuestas varían mucho entre los EE. UU y otros países. En ese estudio, la infertilidad se definió como la ausencia de un recién nacido vivo para mujeres con deseos de tener hijos y que hubieran permanecido en unión por lo menos cinco años, durante los cuales no hubieran usado contraceptivos.

- **Causas de infertilidad**

El grupo de trabajo para el diagnóstico y tratamiento de la infertilidad de la OMS llevó a cabo un estudio de 8500 parejas infértiles, con criterios diagnósticos estándar para establecer las enfermedades que contribuyen a la infertilidad (12). En los países desarrollados, se reportó infertilidad femenina en 37% de las parejas, un factor masculino de 8% y combinado en 35%. La infertilidad sin explicación se encontró en 5% y 15% quedaron embarazadas durante el estudio, el cual demostró que no se debe asumir que la infertilidad es debida principalmente a factores femeninos.

Algunas causas de infertilidad son fácilmente identificables, como la azoospermia (ausencia de espermatozoides en la eyaculación), la amenorrea prolongada o la obstrucción tubárica bilateral. Sin embargo, en la mayoría de las parejas no es tan claro: puede haber reducción en el número de espermatozoides, oligomenorrea con algunos ciclos ovulatorios, obstrucción tubárica parcial, o una historia menstrual que sugiera ovulación intermitente.

Con frecuencia, es difícil abordar estos hallazgos durante la consejería a las parejas infértiles o que planean recibir tratamiento. La situación se hace más compleja al saber que hay poca información con respecto a la validez predictiva de las pruebas usadas, por lo cual un resultado anormal no es necesariamente la causa de infertilidad en una pareja dada.

La incierta relación de causalidad entre una prueba de fertilidad anormal y la infertilidad hace difícil calcular la frecuencia relativa de las diferentes causas de infertilidad. Sin embargo, estimar la frecuencia con la que varios factores se encuentran asociados a infertilidad puede ser una medida indirecta de su importancia relativa. Un estudio poblacional demostró las siguientes frecuencias (13):

a. Factor masculino (hipogonadismo, defectos postesticulares, disminución de túbulos seminíferos) = 26%
b. Disfunción ovulatoria = 21%
c. Lesión tubárica = 14%
d. Endometriosis = 6%
e. Dificultades del coito = 6%
f. Factores cervicales = 3%
g. Sin causa aparente (idiopática) = 28%

La frecuencia de estos factores es similar en la infertilidad primaria o secundaria, y no ha cambiado significativamente en los países desarrollados en los últimos 25 años. (Hay un vínculo que analiza en detalle las causas de infertilidad femenina y masculina) (14).

- **Equipo profesional para la evaluación de infertilidad**

La evaluación debe estar dirigida por especialistas en fertilidad o por médicos con experiencia en esta área. En general, los ginecólogos y obstetras deben estar capacitados para la evaluación básica de fertilidad. En los estudios observacionales, los especialistas en el diagnóstico y tratamiento de la infertilidad ofrecieron un manejo más costo-efectivo que los médicos con menor experiencia, y pudieron cumplir mejor con las expectativas de los pacientes (15-20). Aunque un médico con menos experiencia puede iniciar el estudio de infertilidad, las parejas deben ser remitidas a un especialista en el área. La Sociedad Americana de Medicina Reproductiva (ASRM) ha establecido guías para la práctica de la reproducción asistida (21).

- **Cronología de la evaluación de la infertilidad**

El consenso general entre los expertos en infertilidad es que la evaluación debe hacerse en parejas que no han logrado la concepción luego de 12 meses de relaciones sexuales frecuentes y sin contraceptivos, pero esta evaluación puede hacerse antes con base en la historia clínica y los hallazgos del examen físico, así como en mujeres de más de 35 años (22). Se ha propuesto iniciar el estudio luego de seis meses de relaciones sexuales con intención fallida de buscar un embarazo, pues hay estudios prospectivos de cohortes que han mostrado una disminución significativa en la fecundidad luego de este tiempo (4, 5, 23).

El momento de la evaluación inicial depende de la edad de la mujer, así como de los factores de riesgo de la pareja. Las mujeres presentan disminución de la fecundidad con la edad, la cual inicia a partir de los 30 años y presenta un aumento progresivo después de los 35 años (24). El retrasar la evaluación y tratamiento de una mujer infértil en sus años 30 puede disminuir las tasas de éxito de la terapia. De ahí que se inicie la evaluación luego

de 6 meses de relaciones sexuales frecuentes sin concepción en mujeres entre los 35 y 40 años, y antes de los seis meses en mujeres de más de 40 años. El Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología (ACOG) y la ASRM recomiendan que las mujeres mayores de 35 años tengan una evaluación expedita de la infertilidad y que inicien tratamiento luego de seis meses de intentos fallidos de concepción, o menos, si se considera indicado (22).

La evaluación también comienza en forma temprana si hay factores de riesgo para falla ovárica prematura (cirugía ovárica, exposición a drogas citotóxicas o radioterapia pélvica, enfermedad autoinmune, consumo de cigarrillo, historia familiar de menopausia temprana o de falla ovárica prematura), endometriosis avanzada o enfermedad tubárica (25). La presencia de factores masculinos también puede ser indicación para un estudio temprano de la infertilidad masculina, como en el caso de un trauma testicular, testículo no descendido, parotiditis del adulto, impotencia o disfunción sexual, quimioterapia o radioterapia o historia de subfertilidad con otra pareja o de azoospermia familiar.

Se recomiendan además cambios en el estilo de vida que puedan mejorar la fertilidad, como el lograr un índice de masa corporal ideal, dejar de fumar y limitar la exposición a la cafeína y el alcohol. La evaluación se comienza más temprano en caso de que la mujer tenga los antecedentes ya mencionados o si hay factores de riesgo masculinos.

- **Evaluación de la infertilidad**

No se debe ignorar el componente emocional de la pareja, pues la evaluación de infertilidad suele ser estresante para la mayoría de las parejas, y puede asociarse a sensaciones de depresión, ira, ansiedad y discordia. Es importante recordar que una pareja puede tener varios factores que contribuyan a su infertilidad, por lo cual es importante comenzar con una historia clínica y un examen físico completos, que deben detectar las causas más comunes de infertilidad. Tanto en la infertilidad primaria como la secundaria, se estudian en forma simultánea el hombre y la mujer (25).

En la mayoría de las parejas con infertilidad, resultan útiles los siguientes estudios:

a. Espermograma que evalúa esencialmente volumen, concentración, movilidad y morfología, además de la parte bioquímica.

b. Historia menstrual, niveles de progesterona en la fase lútea, hormona estimulante de la tiroides (TSH), hormona folículo estimulante (FSH), estradiol y prolactina para evaluar la función ovulatoria.

c. Evaluación de la reserva ovárica, mediante la medición de FSH y estradiol en el día tres del ciclo, prueba de exposición al clomífero, recuento ecográfico de folículos antrales, la medición de hormona antimülleriana

d. Histerosalpingografía.

e. Ecografía pélvica en busca de miomas uterinos y quistes ováricos.

- **Tratamiento**

Una vez identificada la causa de la infertilidad, se dirige el tratamiento a la corrección de la etiología o factores reversibles. También se hace consejería a la pareja en cuanto a las modificaciones en su estilo de vida que puedan mejorar la fertilidad, como el dejar de fumar, disminuir el consumo excesivo de cafeína o de alcohol, en mejorar el ritmo y frecuencia del coito (uno o dos días después del momento esperado de ovulación, según el resultado de una prueba predictor de la ovulación).

Las intervenciones terapéuticas pueden incluir la terapia farmacológica, cirugía o procedimientos como la inseminación intrauterina o la fecundación in vitro. Para mejorar el éxito global del tratamiento, se requiere mayor investigación sobre las causas de la infertilidad y sobre las modalidades terapéuticas. La aceptación del tratamiento mejora en cuanto se reduzcan los costos del tratamiento, los riesgos de gestación múltiple y las complicaciones como la hiperestimulación ovárica.

Las únicas contraindicaciones para el tratamiento de la infertilidad son la contraindicación para un embarazo o para los medicamentos o procedimientos quirúrgicos para mejorar la fertilidad**.**

Reproducción médicamente asistida (RMA):

Reproducción lograda a través de la inducción de ovulación, estimulación ovárica controlada, desencadenamiento de la ovulación, técnicas de reproducción asistida (TRA), inseminación intrauterina, intracervical o intravaginal, con semen del esposo/pareja o un donante (26).

Técnicas de Reproducción Asistida (TRA):

Todos los tratamientos o procedimientos que incluyen la manipulación tanto de oocitos como de espermatozoides o embriones humanos para el establecimiento de un embarazo. Esto incluye, pero no está limitado sólo a, la fecundación in vitro y la transferencia de embriones, la transferencia intratubárica de gametos, la transferencia intratubárica de zigotos, la transferencia intratubárica de embriones, la criopreservación de oocitos y embriones, la donación de oocitos y embriones, y el útero subrogado. TRA no incluye inseminación asistida (inseminación artificial) (26).

- **Desenlace de embarazo**

Las mujeres que reciben tratamiento de la infertilidad (fecundación in vitro o intrauterina) parecen tener un riesgo bajo pero significativo de complicaciones del embarazo, como embarazos múltiples, parto prematuro y el bajo peso al nacer, entre otros (27-30) Los riesgos específicos y los mecanismos involucrados requieren una evaluación de las causas de la infertilidad y del tipo de tratamiento.

1.2 Tecnologías en salud de interés

Inseminación artificial

La inseminación artificial es una técnica no invasiva que consiste en el depósito de espermatozoides mediante el uso de una cánula, dentro de la cavidad uterina, con el fin de lograr un embarazo; generalmente es empleado junto con técnicas de estimulación ovárica hormonal (31-33). Se clasifica de acuerdo con la procedencia del semen, en homóloga, cuando se emplea el semen de la pareja y heteróloga, cuando el semen es de un donante; de acuerdo al lugar de inseminación puede ser intracervical o intrauterina (32, 34). La inseminación heteróloga ha sido empleada en casos de esterilidad de origen masculino por patología severa del semen.

La inseminación artificial intrauterina con semen de la pareja o conyugal (IAC) tiene como principales indicaciones (35):

- Defectos leves y moderados de la calidad espermática, por reducción no extrema de la cantidad, movilidad o calidad morfológica de los espermatozoides.
- Defectos en la calidad del moco del cérvix uterino, que en estos casos actúa como una barrera que dificulta el ascenso de los espermatozoides hacia el útero y las trompas.
- Esterilidad de causa desconocida o inaparente, que es la que afecta a los pacientes en los que las pruebas diagnósticas convencionales resultan normales.
- Otras situaciones en las que la inseminación intrauterina conyugal puede mejorar la probabilidad de conseguir la gestación son: endometriosis no severas, alteraciones de las trompas de Falopio que no supongan su obstrucción completa, ciertos trastornos de la ovulación, problema coitales, etc.

Por su parte, la inseminación artificial intrauterina de donante (IAD), tiene como principales indicaciones (35) :

- Azoospermia (ausencia completa de espermatozoides en el eyaculado) e imposibilidad de obtener espermatozoides útiles procedentes de testículo o de la vía seminal, que comunica a este con el exterior
- Causas masculinas severas no resueltas con Fecundación in Vitro/ICSI
- Ciertos trastornos genéticos del varón, cuya transmisión a la descendencia sea probable y no evitable mediante procedimientos de diagnóstico destinados a la selección embrionaria
- Sensibilización grave de la mujer frente al factor Rh, que haya producido pérdida de gestaciones anteriores y no pueda ser tratada por otro procedimiento.
- Mujeres sin pareja masculina, sean parejas homosexuales o bien mujeres que desean afrontar la maternidad de forma individual.

Dentro de las complicaciones de esta técnica se consideran la alta tasa de embarazos múltiples, síndrome de estimulación ovárica, embarazo ectópico y otras complicaciones como: alergias, infección del aparato reproductor femenino y torsión ovárica (32, 34).

La inseminación artificial comprende las siguientes fases (32):

- Estimulación ovárica: puede durar entre 5 y 12 días, mediante estimulación hormonal, generalmente con gonadotropinas o clomifeno, se hiperestimula el ovario, con el fin de obtener 1 ó 2 folículos de un tamaño adecuado.
- Descarga ovulatoria: al alcanzar los oocitos el tamaño adecuado se inyecta a la paciente la hormona gonadotropina coriónica humana (hCG), en un día específico del ciclo menstrual. Así, los folículos formados liberaran oocitos a las trompas de falopio para su fecundación; luego de 36 horas se produce la ovulación y se programa el procedimiento de inseminación.
- Recogida de la muestra seminal: se obtiene a través de la masturbación, al eyacular se recoge toda la muestra en un recipiente estéril.
- Recepción de la muestra y fraccionamiento: se envía al laboratorio, se realiza un examen del semen y se obtiene una suspensión rica en espermatozoides móviles.
- Canalización: la suspensión se introduce en una cánula flexible de inseminación artificial intrauterina (IAIU); se le realiza a la paciente una especuloscopia para limpiar el flujo exocervical y vaginal y tener una visión amplia del canal cervico – vaginal y se introduce el semen.
- Soporte hormonal de la fase lútea: se administra progesterona, para aumentar el grosor del endometrio y facilitar la implantación.

Fertilización In Vitro (FIV)

Es una técnica de reproducción médicamente asistida que consiste habitualmente en la estimulación exógena de los ovarios mediante gonadotropinas, clomifeno o letrozol; la extracción de los óvulos mediante un procedimiento quirúrgico mínimamente invasivo (aspiración folicular guiada por ecografía); la fertilización in vitro en un laboratorio, previa selección y clasificación de la calidad oocitaria y capacitación espermática; el cultivo embrionario sistemático; y transferencia de embriones a la cavidad uterina (34, 36).

La fertilización In-vitro está indicada en (35):

- Lesión severa o ausencia de las trompas de Falopio.
- Afectación severa de la calidad seminal, por reducción del número o movilidad de los espermatozoides, o incremento anormal de sus anomalías morfológicas
- Endometriosis moderada o severa, que consiste en la existencia de focos importantes de endometrio fuera de la cavidad uterina.
- Alteraciones de la ovulación no resueltas por otros tratamientos.
- Fallas reiteradas de inseminaciones intrauterinas.

Dentro de las complicaciones de esta técnica se han relacionado: el síndrome de hiperestimulación ovárica, los embarazos múltiples, los defectos congénitos, restricción de crecimiento intrauterino, muerte perinatal, parto prematuro, bajo peso al nacimiento y otros como diabetes gestacional, placenta previa, preeclampsia y muerte fetal (34, 36).

El procedimiento general consiste en:

- Estimulación ovárica: como se mencionó anteriormente se realiza empleando gonadotropinas o clomifeno, se debe considerar la edad de la mujer, la respuesta a

estimulaciones previas y la reserva ovárica. Se espera colectar un número adecuado de oocitos maduros minimizando el riesgo para la paciente.

- Recuperación de oocitos: mediante la hormona gonadotropina ovárica (HCG) o agonistas de la GnRH, se procede a desencadenar la ovulación. La recuperación se realiza 36 horas después de la administración de la HCG, mediante la aspiración de oocitos guiada por ecografía transvaginal y con anestesia locoregional. Posteriormente, se traslada el líquido folicular al laboratorio.
- Maduración de oocitos
- Fecundación: puede ser *in-vitro*: los espermatozoides son incubados junto a los óvulos por un tiempo entre 12 y 18 horas, posteriormente se buscan los oocitos posiblemente fecundados. La otra técnica empleada es la micro inyección espermática (ICSI por su sigla en inglés)
- Cultivo del embrión: se incuba entre 2 y cinco días y es clasificado según su morfología.
- Transferencia embrionaria: se efectúa dos a cinco días posteriores a la recuperación y fecundación, puede realizarse en el mismo ciclo o diferida en otro ciclo, se seleccionan el embrión o embriones de mejor calidad y se introducen mediante una cánula flexible; este último procedimiento debe ser soportado mediante guía ecográfica.
- Apoyo de la fase lútea: se administra progesterona hasta la séptima semana de gestación o hasta la siguiente de menstruación

Micro inyección espermática

Es una técnica empleada para el proceso de fecundación *in-vitro*, en la que se inyecta de forma directa el espermatozoide dentro del óvulo, mediante una técnica de micro inyección, inmovilizando un único espermatozoide seleccionado comprimiendo la cola con una pipeta. La pipeta perfora la zona pelúcida y el oolema, inyectando el espermatozoide directamente en el ooplasma (37, 38). Permite conseguir la fecundación y embarazo en casos en donde se recupera un escaso número de espermatozoides móviles.

Teniendo en cuenta que algunas formas de esterilidad masculina tienen un componente genético y que dichas mutaciones se pueden transmitir vía ICSI, existe un importante porcentaje de anomalías cromosómicas detectadas en el periodo prenatal posterior a esta intervención, por ello el cariotipo es una prueba básica antes de incluir a las parejas en un programa de ICSI por factor masculino (37).

Se indica para aquellos casos de esterilidad por factor masculino severo, en caso de usar espermatozoides recuperados mediante cirugía (biopsia testicular).

Las principales indicaciones son:

- Alteraciones inmunológicas con trascendencia reproductiva.
- Fallos previos de fecundación en procedimientos previos.
- Causa desconocida de infertilidad o esterilidad.
- Necesidad de diagnóstico genético preimplantacional.

Las reproducción médicamente asistida se acompañan del uso de medicamentos para estimular la ovulación, en el Anexo 1 se presenta la descripción de las tecnologías utilizadas para éste fin.

Preguntas de evaluación

1.3 Formulación de las preguntas de evaluación

Para formular la pregunta de evaluación se llevaron a cabo los siguientes pasos:

- Se realizó una reunión presencial con expertos clínicos en las instalaciones del Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud, IETS con el objetivo de refinar la pregunta, así como las definiciones que son usadas en este documento y que sirvieron para dar alcance a la evaluación.
- Se verificó la existencia del registro sanitario vigente de cada los medicamentos utilizados para la estimulación ovárica por medio de la página de internet del INVIMA.

Cuadro 1. Pregunta de evaluación en estructura PICO

P	Parejas conformadas por hombre y mujer, en edad fértil, con diagnóstico de infertilidad idiopática
I	Tecnologías para la reproducción médicamente asistida: • Inseminación artificial • Fertilización in vitro (FIV) con y sin micro inyección espermática (ICSI)
C	Entre ellas
O	Efectividad Tasa de embarazo clínico por parejas Tasa de embarazo en curso y tasa de nacidos vivos Seguridad: Relacionadas con la gestante: • Tasa de síndrome de hiperestimulación ovárica moderada o grave • Embarazo ectópico Relacionadas con el recién nacido • Tasa de morbimortalidad neonatal y perinatal • Tasa de embarazos múltiples • Malformaciones congénitas (mayores y menores)

Métodos

Se llevaron a cabo los siguientes pasos para el desarrollo de la evaluación de efectividad y seguridad definidos a partir de la pregunta de evaluación y con base en lo sugerido en el Manual para la Elaboración de Evaluaciones de Efectividad y Seguridad de Tecnologías en Salud del IETS (20):

- Definición de criterios de elegibilidad.
- Búsqueda de evidencia.
- Tamización de referencias y selección de estudios.
- Evaluación de la calidad de los estudios.
- Extracción de datos y síntesis de la evidencia.

1.4 Criterios de elegibilidad

1.4.1 Criterios de inclusión

Población, intervención, comparación y desenlaces

Se presentan en el cuadro 1 (pregunta de evaluación en estructura PICO).

Estudios:

Diseño: se priorizó la selección de revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o de estudios observacionales, incluyendo revisiones con evidencia directa con o sin meta-análisis. Se tuvieron en cuenta los criterios propuestos en el manual Cochrane de revisiones sistemáticas de intervenciones para determinar que los estudios correspondan a revisiones sistemáticas.

Formato de publicación: fueron incluidos estudios disponibles como publicación completa. Los estudios publicados únicamente como formato de resumen no fueron considerados debido a que la información reportada es incompleta para evaluar su calidad metodológica. Además, los resultados de los estudios pueden cambiar significativamente entre la presentación inicial en un evento y la publicación final.

Idioma de publicación: inglés o español.

Estado de publicación: estudios publicados, en prensa o literatura gris.

Fecha de publicación: últimos cinco años para revisiones sistemáticas, no fueron incluidos estudios primarios.

Reporte de resultados: estudios que informan rangos de estimaciones del efecto en el caso de revisiones sistemáticas sin meta-análisis, y combinadas, en el caso de revisiones sistemáticas que realizaron meta-análisis atribuible específicamente a las tecnologías de interés.

1.4.2 Criterios de exclusión

Estudios cuyo objetivo sea evaluar las características pre tratamiento, como las técnicas de preparación uterina o histeroscopía, o tratamientos de complemento (add-ons), como detección genética de pre-implantación o eclosión asistida.

1.5 Búsqueda de evidencia

Se llevó a cabo una búsqueda sistemática y exhaustiva de literatura. Todo el proceso se acogió a los estándares de calidad internacional utilizados por la Colaboración Cochrane.

1.5.1 Búsqueda en bases de datos electrónicas

Para identificar publicaciones indexadas, se consultaron las siguientes fuentes:

- MEDLINE, incluyendo los repositorios In-Process & Other Non-Indexed Citations y Daily Update (plataforma Ovid)
- EMBASE (plataforma Ovid)
- Cochrane Database of Systematic Reviews - CDSR (plataforma Ovid)
- Database of Abstracts of Reviews of Effects - DARE (plataforma Ovid)
- LILACS (Biblioteca Virtual en Salud - BVS, interfaz iAHx)

Se diseñó una estrategia de búsqueda genérica con base en los términos clave para la población e intervención, definidos en la pregunta PICO. Por lo tanto se incluyeron los términos “infertilidad”, “inseminación artificial”, “fertilización in vitro”

La estrategia de búsqueda estuvo compuesta por vocabulario controlado (MeSH, Emtree y DeCS) y lenguaje libre, considerando sinónimos, abreviaturas, acrónimos, variaciones ortográficas y plurales. La sintaxis se complementó con expansión de términos controlados, identificadores de campo, truncadores, operadores de proximidad y operadores booleanos, y se limitó empleando filtros validados (propios de cada base de datos) para revisiones sistemáticas. Esta estrategia se validó mediante una consulta con expertos temáticos y se adaptará para las diferentes fuentes de información.

1.5.2 Otros métodos de búsqueda

Se indagó a los expertos clínicos consultados sobre estudios relevantes para esta evaluación.

1.5.3 Actualización de la búsqueda de estudios primarios para una revisión sistemática

Las revisiones sistemática incluidas en este informe, no fueron objeto de actualización.

1.5.4 Gestión documental

Cada búsqueda realizada en bases de datos electrónicas es informada a través de una bitácora, garantizando su reproducibilidad y transparencia. Las estrategias de búsqueda fueron almacenadas en formato electrónico para su actualización. Cada listado de referencias bibliográficas fue descargado en una biblioteca del programa EndNote X6®, donde se eliminaron las publicaciones duplicadas.

Los resultados de esta fase de la evaluación fueron resumidos mediante un diagrama de flujo de la información (PRISMA).

1.6 Tamización de referencias y selección de estudios

Las referencias fueron tamizadas por dos revisores de forma independiente (FS y EP), examinando los títulos y resúmenes frente a los criterios de elegibilidad predefinidos. En caso de duda sobre el cumplimiento de los criterios de elegibilidad, se revisó el texto completo de los estudios preseleccionados para orientar la decisión. Los desacuerdos entre los revisores fueron resueltos por consenso.

A partir del grupo de referencias preseleccionadas, se realizó la selección de estudios; para esto, un revisor verificó que el estudio cumpliera los criterios de elegibilidad (de inclusión y

de no exclusión) mediante la revisión de cada publicación en texto completo. Cuando se identificaron múltiples publicaciones de un mismo estudio, se tomó en cuenta el reporte con fecha de publicación más reciente.

Los resultados de este paso se presentan en el diagrama de flujo PRISMA (39) (Anexo 4).

1.7 Evaluación de la calidad de la evidencia

La calidad metodológica de las revisiones sistemáticas seleccionadas fue valorada por un revisor (EP) empleando la herramienta AMSTAR (40). Para evaluar la calidad global de cada revisión se emplearon las tres categorías: baja (cumple entre 0-3 criterios), media (cumple entre 4-7 criterios) y alta (cumple entre 8-11 criterios).

1.8 Extracción de datos y síntesis de la evidencia

Se realizó la extracción de las características y medidas de efecto de los estudios incluidos, la cuales se presentan de forma narrativa y en tablas de evidencia, en el formato establecido en el Manual Metodológico para el desarrollo de Evaluaciones de Efectividad y Seguridad del IETS. Se incluyen los perfiles de evidencia GRADE para efectividad y seguridad para las comparaciones y desenlaces de interés.

1.9 Análisis estadístico

Se presentan las medidas de efecto informadas por los estudios incluidos.

Resultados

1.10 Búsqueda de evidencia

En la búsqueda de revisiones sistemáticas fueron identificadas 271 referencias, luego de la exclusión de duplicados. Los resultados de la búsqueda en cada base de datos consultada y el listado de los estudios incluidos y excluidos (con las razones para su exclusión) se presentan en los Anexos 2, 5 y 6, respectivamente.

1.11 Tamización de referencias y selección de estudios

El total de referencias identificadas fue tamizado por dos revisores (EP y FS) de forma independiente, examinando los títulos y resúmenes frente a los criterios de elegibilidad predefinidos en el protocolo de la evaluación. A partir del grupo de referencias preseleccionadas, se realizó la selección de estudios; para esto, un revisor (EP) verificó que cada estudio cumpliera los criterios de elegibilidad (de inclusión y de no exclusión) mediante el examen de cada publicación en texto completo. Los resultados de esta etapa de la evaluación fueron descritos mediante un diagrama de flujo PRISMA (39), se presentan en el Anexo 3. En resumen, de las 271 referencias identificadas luego de la exclusión de duplicados, se seleccionaron nueve estudios para su lectura en texto completo. Luego de aplicar los criterios de elegibilidad fueron seleccionadas cinco (5) revisiones para su inclusión en la presente evaluación.

1.12 Calidad de la evidencia

La calidad de la evidencia fue evaluada, cuando esto fue posible, con el sistema propuesto por GRADE Working Group en el Cuadro 2 y subsiguientes. En dos revisiones este procedimiento no pudo realizarse por falta de información, relacionada con la evaluación de riesgo de sesgo de los estudios primarios (41, 42).

1.13 Síntesis de la evidencia

Los resultados de esta evaluación están basados en los hallazgos provenientes de cinco revisiones sistemáticas de la literatura (41-45) incluidas, las cuales fueron calificadas como de alta calidad en el caso de las revisiones de Nardelli 2014 (43), Qin 2015 (44), y Pandian 2015 (45) (puntajes AMSTAR de 9/10,10/11 y 11/11 respectivamente); de calidad media en el caso de la revisión de Jonhson 2013 (41) (puntaje AMSTAR de 6/11), y de baja calidad en el caso de la revisión de Gunn 2016 (42) (puntaje AMSTAR 3/10).

1.14 Descripción de los estudios incluidos

Una descripción resumida de las cinco revisiones incluidas puede verse a continuación en el Cuadro 2. La descripción completa de dichos estudios puede consultarse en el Anexo 8.

Cuadro 2. Características de las revisiones incluidas en el reporte

	Johnson 2013	Nardelli 2014	Qin 2015	Pandian 2015	Gunn 2016
Número de estudios (diseño) y pacientes incluidos	11 estudios con 901 parejas y 11.767 oocitos analizados.	33 Revisiones sistemáticas de la literatura, 3 estudios primarios	57 estudios de cohortes.	8 Ensayos clínicos aleatorizados de grupos paralelos, cinco de los cuales fueron ensayos multicéntricos.	13 Ensayos clínicos aleatorizados
Bases de datos consultadas	MEDLINE EMBASE	MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library, DARE, Web of Science, Scopus, CINAHL, PsycInfo	MEDLINE, Cochrane Library, China Biology Medicine disc, Chinese Scientific Journal Fulltext Databse, China National Knowledge Infrastructure, Wangfang Database, Google Scholar	Evidence Based Medicine (EBM) MEDLINE EMBASE CENTRAL PsycInfo CINAHL	MEDLINE
Rango de fecha de búsqueda	1992-2012	2008-2013	No informado	Sin restricción	1966- 2015
Población	Parejas con infertilidad idiopática	Parejas de 18 años y mayores con infertilidad	Lactantes concebidos con técnicas de reproducción médicamente asistida y bebés concebidos naturalmente.	Parejas con infertilidad idiopática Parejas con diagnóstico de endometriosis mínima según la definición de American Society Fertility	Parejas con diagnóstico de fertilidad idiopática
Comparaciones		Fertilización in vitro con y sin micro inyección espermática, concepción natural, inducción de la ovulación, inseminación intrauterina.	Fertilización in vitro con y sin microinyección espermática, inseminación intrauterina, concepción natural.	Fertilización in vitro (con o sin micro inyección espermática), manejo expectante, inseminación intrauterina con o sin estimulación ovárica. Para	Manejo expectante y coito programado; citrato de clomifeno con o sin inseminación intrauterina; letrozole con o sin inseminación

	Johnson 2013	Nardelli 2014	Qin 2015	Pandian 2015	Gunn 2016
				la estimulación ovárica fue usado: gonadotropinas, clomifeno o letrozole.	intrauterina; gonadotropinas con o sin inseminación intrauterina, con o sin fertilización in vitro (con o sin micro inyección espermática)
Desenlaces	Tasa de fertilización y tasa de fertilización fallida total	Indicadores de éxito del ciclo, embarazo, aborto espontáneo, nacidos vivos, embarazo múltiple.	Malformaciones congénitas (mayores y menores)	Tasa de nacidos vivos. Tasa de embarazos Embarazo múltiple Incidencia de síndrome de hiperestimulación ovárica Tasa de aborto espontáneo	Tasa de embarazo clínico por parejas, tasa de embarazo en curso y tasa de nacidos vivos.
Calidad de los estudios primarios	No informada	Baja	Alta para 20 estudios (35.1%), Baja para 37 estudios (64.9%)	De muy baja a moderada	No informada
Calidad de la revisión (Puntuación AMSTAR)	6/11 (Media)	9/10 (Alta)	10/11 (Alta)	11/11 (Alta)	3/10 (Baja)

En resumen, la revisión sistemática y meta-análisis de Johnson y cols (41), incluyó nueve estudios observacionales y 901 parejas (rango de edad femenino: 30 a 35 años), evaluando una cohorte ovocitaria dividida en dos grupos para asignarlos de forma aleatoria a alguna de las dos intervenciones: inseminación convencional o a fertilización in vitro con microinyección espermática.

Por su parte, la revisión panorámica de Nardelli y cols (43), incluyó 33 revisiones sistemáticas y tres estudios primarios, comparando la seguridad y eficacia de la fertilización in vitro con y sin microinyección espermática, con las técnicas menos invasivas: concepción natural, inducción de la ovulación e inseminación artificial. De forma adicional, evaluó el número de embriones transferidos y comparó la transferencia de embriones frescos versus congelados.

En tercer lugar, la revisión sistemática y meta-análisis de Qin y cols (44), incluyó 57 estudios observacionales (de cohortes) que compararon las tecnologías para la reproducción

médicamente asistida versus la concepción natural para evaluar la frecuencia de malformaciones congénitas.

En cuarto lugar, la revisión sistemática y meta-análisis de Pandian y cols (45), incluyó 8 ensayos clínicos aleatorizados que evalúan la eficacia y la seguridad de la fertilización in vitro comparada con manejo expectante, inseminación intrauterina sin estimulación ovárica e inseminación intrauterina con estimulación ovárica realizada con gonadotropinas, clomífeno o letrozoleee.

Finalmente, la revisión de Gunn y cols (42) incluyó 30 ensayos clínicos con 3.081 pacientes enfocados en el manejo de la infertilidad no-explicada, incluyendo el uso de citrato de clomifeno, letrozole y fertilización in vitro, entre otras intervenciones. Los autores presentan sus resultados de manera narrativa sin presentar evaluación de la calidad metodológica de los estudios incluidos.

1.15 Efectividad y seguridad

Los desenlaces identificados por las diferentes revisiones incluidas en el presente reporte, así como los resultados encontrados y la calidad de los mismos pueden verse en el Cuadro 3. En dos casos la evaluación de la calidad fue tomada de la evaluación realizada por los mismos autores (43, 45). En dos revisiones este procedimiento no pudo realizarse por falta de información, especialmente relacionada con la evaluación de riesgo de sesgo de los estudios primarios (41, 42). En la revisión restante, se proporciona la calidad de la evidencia para cada desenlace en un perfil de evidencia desarrollado por los autores del reporte (Cuadro 2). A continuación se presenta un resumen de los principales hallazgos derivados de las revisiones incluidas.

En primer lugar, la revisión sistemática y meta-análisis de Johnson 2013 tuvo objetivo determinar si la fertilización in vitro con micro inyección espermática comparada con inseminación convencional mejora las tasas de fertilización y previene la fertilización fallida total en las parejas con infertilidad idiopática. Realizado en centros de FIV en parejas con infertilidad idiopática bien definida en tratamiento con FIV. Esta RSL incluyó búsquedas en MEDLINE y EMBASE entre 1992 y 2012 y estudios en los cuales cohorte ovocitaria dividida en dos grupos para asignarlos de forma aleatoria entre inseminación convencional versus micro inyección espermática. Para combinar las medidas de resultado se utilizó un modelo efectos aleatorios.

El desenlace de interés fue la tasa de fertilización y tasa de fertilización fallida total en cada método de reproducción. Se incluyeron 11 estudios y 901 parejas (rango de edad femenino: 30-35 años) con 11.767 oocitos. El RR agrupado de fertilización de un oocito maduro fue mayor con ICSI que con la inseminación convencional (RR = 1.49; IC 95% = 1.35 a 1.64; I^2 = 86%). El RR agrupado de la fertilización de un oocito asignado (antes de la aleatorización) fue mayor con la ICSI que con la inseminación convencional (RR = 1.27; IC 95% = 1.02 a 1.58; I^2 = 93.2%). Al realizar un análisis de sensibilidad por la alta heterogeneidad entre los estudios se determinó que le RR agrupado de la fertilización de un oocito maduro fue mayor con ICSI (RR = 1.43; IC 95% = 1.38 a 1.48; I^2= 0.7%) y la fertilización de un oocito asignado (antes de la aleatorización) fue mayor con la ICSI (RR = 1.14; IC 95% = 1.08 a 1.22; I^2 = 0.001%). El RR agrupado de la fertilización fallida total fue significativamente mayor con la inseminación convencional que con ICSI (RR = 8.22; IC 95% = 4.44 a 15.23; I^2 = 16.4%). El número de sujetos necesario para tratar (NNT) con ICSI para prevenir un fracaso de fertilización fallida total fue de 5 pacientes.

Este meta-análisis favorece el uso de la fertilización in vitro con micro inyección espermática para aumentar las tasas de fertilización y disminuir el riego de fertilización fallida total, en casos de infertilidad idiopática bien definida. Los autores concluyen que se necesitan más estudios para determinar el impacto sobre las tasas de embarazo clínico y la tasa de nacidos vivos. Debido a la ausencia de evaluación de la calidad metodológica de los estudios primarios incluidos, no es posible evaluar la calidad general de la evidencia bajo el sistema GRADE.

Por su parte, la revisión panorámica de Nardelli 2014 tuvo como objetivo evaluar la seguridad y eficacia de la fertilización in vitro con o sin micro inyección espermática en comparación con la concepción espontánea y las tecnologías para la reproducción medicamente asistida menos invasivas como la inducción de la ovulación o la inseminación intrauterina. Así mismo, evaluó el impacto de los factores relacionados con el procedimiento para la obtención de resultados. Se evaluó el impacto de las características procedimentales sobre la seguridad o efectividad de fertilización in vitro con o sin micro inyección espermática desde 2007 hasta la fecha de publicación de esa revisión (2014). Fueron incluidas 33 revisiones sistemáticas y 3 estudios primarios. La mayor parte de los estudios incluyó pacientes entre los 30 a 35 años. Ninguna revisión incluyó mujeres mayores de 44 años. Los autores de la revisión proporcionaron la evaluación de la calidad de la evidencia de manera global para los desenlaces evaluados.

En general, la FIV muestra beneficios sobre la concepción no asistida en relación a las tasas de embarazos (OR = 3.24; IC 95% = 1.07-9.80) y de nacidos vivos (OR = 22; IC 95% = 2.56 a 189.37). En mujeres no tratadas previamente, la FIV con micro inyección espermática comparada con las otras opciones de tratamiento no fue estadísticamente significativo, el OR estimado fue de 1.10 (IC 95% = 0.6-2.03), mientras que en mujeres tratadas previamente fue de 12.78 (IC 95% = 7.54-21.65). En esta misma comparación (FIV/ICSI versus otras opciones de tratamiento), el OR relacionado con la tasa de nacidos vivos en mujeres no tratadas previamente se estimó en 1.09 (IC 95% = 0.74-1.59), y para mujeres que hubieran sido previamente tratadas con inseminación intrauterina y que fallaron al tratamiento, el OR estimado fue de 2.66 (IC 95% = 1.94-3.66).

Respecto a los eventos adversos, se encontró un efecto significativo de casos de embarazo ectópico, mortalidad perinatal y numero de malformaciones congénitas cuando se comparó la FIV/ICSI versus la concepción espontánea, pero esta información fue calificada por los autores como de calidad inferior (baja/ muy baja). Más información sobre los resultados de Nardelli y cols puede verse en la tabla ***.

Por otro lado, la revisión y meta-análisis de Qin 2015 tuvo como objetivo evaluar la asociación entre las tecnologías de reproducción médicamente asistida y el riesgo de malformaciones congénitas. Esta asociación fue realizada a través de tres meta-análisis de 57 estudios de cohorte. La búsqueda de los estudios incluidos fue realizada en MEDLINE, Google Scholar, Cochrane Library, y CBMdisc hasta agosto de 2014, para identificar estudios que cumplieran con criterios de inclusión preestablecidos. Fueron usados modelos de efectos fijos y aleatorios para calcular las estimaciones combinadas de riesgo de toda la población, se llevó a cabo análisis de subgrupos para explorar potenciales moderadores de heterogeneidad. Los 57 estudios incluidos, involucraron 199.874 recién nacidos concebidos con reproducción medicamente asistida (RMA) y 1.212.320 recién nacidos concebidos naturalmente. La edad materna no es reportada dentro de las características de los estudios incluidos en la revisión.

Como principales resultados, los niños concebidos con RMA fueron asociados con mayor riesgo de malformaciones congénitas al compararlos con aquellos concebidos en forma natural (RR = 1.33; IC 95% = 1.24 a 1.43; I^2 = 66%). Cuando los datos fueron sometidos a un análisis de sensibilidad debido a la heterogeneidad, se encontró un efecto similar con un rango de RR = 1.32; IC 95% = 1.23 a 1.42 a RR = 1.3; IC 95% = 1.25 a 1.46. De forma adicional hay un riesgo aumentado de malformaciones congénitas cuando el embarazo es gemelar con RMA (RR = 1.18; IC 95% = 1.06 a 1.32; I^2 =39%) o el embarazo es múltiple (RR = 1.16; IC 95% = 1.05 a 1.27; I^2 = 33%). Se compararon en forma separada los nacimientos gemelares o múltiples concebidos espontáneamente, el análisis de sensibilidad para estos desenlaces no mostró cambios significativos en relación con el análisis inicial.

Los autores concluyen que los bebés concebidos con reproducción médicamente asistida tienen un mayor riesgo de malformaciones congénitas comparadas con aquellos concebidos en forma natural. Sin embargo, estos resultados deben analizarse con precaución debido a su heterogeneidad.

Asimismo, la revisión y meta-análisis de Pandian 2015 evaluó la eficacia y la seguridad de la fertilización in vitro en comparación con otras alternativas, incluyendo el manejo expectante y la inseminación intrauterina con o sin estimulación ovárica (con gonadotropinas, clomifeno o letrozol). Los desenlaces evaluados incluyen la tasa de nacidos vivos, la tasa de gestaciones, la tasa de embarazos múltiples, la incidencia de síndrome de hiperestimulación ovárica y la presentación de abortos espontáneos. En total se identificaron ocho ensayos clínicos paralelos con mujeres menores a 42 años, y duración de la infertilidad entre 6 meses a 3 años. No se identificaron ensayos clínicos que compararan FVI versus IIU + letrozol. En general, la evidencia identificada para cada una de las comparaciones propuestas es limitada y heterogénea, sugiriendo que la evidencia de efectividad de la FIV aún no es definitiva.

Para la alternativa FIV comparado con tres a seis meses de manejo expectante, se encontró una tasa mayor de nacidos vivos posterior a la FIV (OR = 22; IC 95% = 2.56 a 189.37; I^2= 0). La tasa de embarazo clínico fue significativamente mayor con FIV (OR = 3.24; IC 95% = 1.07 a 9.80; I^2= 80%), sin embargo, la heterogeneidad fue muy alta y los resultados de los estudios reportaron diferente dirección del efecto para este desenlace. No se encontró evidencia de otros desenlaces como frecuencia de embarazos múltiples o presencia de síndrome de hiperestimulación ovárica.

En relación con la comparación de FIV versus inseminación intrauterina sin estimulación ovárica, se encontró una mayor tasa de nacidos vivos posterior a la FIV (OR = 2.47; IC 95% = 1.19 a 5.12; I^2= 60%). Para la tasa de tasa de embarazo clínico y embarazo múltiple no se identificaron diferencias estadísticamente significativas. No se reportaron otros desenlaces.

Para la comparación de FIV e inseminación uterina con estimación ovárica (gonadotropinas o clomifeno), los estudios enfocados en mujeres sin tratamiento previo no identifican diferencias con FIV en términos de número de nacidos vivos (OR de 1.27 y 2.57 para gonadotropinas y clomifeno, respectivamente), mientras que para las mujeres pre tratadas y con inseminación intrauterina más gonadotropinas existe diferencia estadísticamente significativa a favor de la FIV (OR = 3.90; IC 95% = 2.32 a 6.57; I^2= NA). Respecto a la gestación clínica, se encontraron cifras superiores estadísticamente significativas en el grupo de FIV en todos los casos, pero con una calidad inferior (Muy baja).

Los resultados relacionados con la gestación múltiple se derivaron de cuatro estudios con calidad heterogénea, y si bien se encuentra una frecuencia mayor en los pacientes que recibieron FIV, las diferencias no son estadísticamente significativas en ninguna de las comparaciones planteadas. Finalmente, la evidencia relacionada con la presentación del síndrome de hiperestimulación ovárica se centró en mujeres sin tratamiento previo, sin encontrarse diferencia entre los grupos evaluados pero con una baja calidad en ambos casos.

Por último, la revisión de Gunn y cols tuvo como objetivo evaluar la efectividad de diversos tratamientos enfocados en el manejo de la infertilidad idiopática. Fueron incluidos 13 ensayos publicados en inglés desde 1989 a septiembre de 2015, con un total de 3081 pacientes con edades entre los 18 y 40 años y diagnóstico de infertilidad idiopática. Se incluyó información relacionada con manejo expectante, coito programado, uso de citrato de clomifeno con o sin inseminación intrauterina, uso de letrozole con o sin inseminación intrauterina, uso de gonadotropinas con o sin inseminación intrauterina, y fertilización in vitro (con o sin micro inyección espermática). Se evaluaron como desenlaces la tasa de embarazo clínico por parejas, tasa de embarazo en curso y tasa de nacidos vivos. Los resultados se presentan de manera narrativa, y muestran que el tratamiento con gonadotropinas para la estimulación ovárica es más eficaz que el clomifeno y este a su vez es más efectivo que el letrozole. Sin embargo, el tratamiento con gonadotropinas muestra un aumento del riesgo de gestaciones múltiples.

Para estos autores sus resultados afirman que la fertilización in vitro con o sin micro inyección espermática no es superior en efectividad a la inseminación intrauterina para parejas con diagnóstico de infertilidad idiopática. No fue posible hacer evaluación con la metodología GRADE a los estudios incluidos en esta RSL pues no hay datos cuantitativos sobre número de participantes o eventos, ni tampoco se presenta información sobre la evaluación de calidad de los estudios incluidos.

Cuadro 3. Resultados identificados en las revisiones incluidas en el presente reporte

Comparación	Desenlace	Resultado	Calidad de la evidencia
Johnson 2013			
FIV con ICSI versus FIV con inseminación convencional	Tasa de fertilización por oocito inyectado o inseminado	RR agrupado = 1.49 (IC 95% = 1.35 a 1.64; I^2= 86%)	No evaluable
	Fertilización de oocito asignado	RR agrupado = 1.27 (IC 95% = 1.02 a 1.58; I^2= 93.2%)	No evaluable
	Fertilización fallida total	RR agrupado = 8.22 (IC 95% = 4.44 a 15.23; I^2= 16.4%)	No evaluable
Nardelli 2014			
FIV con ICSI versus concepción espontánea	Tasa de embarazo en mujeres tratadas previamente	OR = 3.24 (IC 95% = 1.07 a 9.80; I^2= 80)	Moderado
	Tasa de nacidos vivos	OR = 22 (IC 95% = 2.56 a 189.37; I^2= no informado)	Moderada
	Embarazo ectópico	RR = 6.4 (IC 95% = 4.38 a 9.35; I^2= no informado)	Muy bajo a bajo
	Mortalidad neonatal	RR 1.30 (IC 95% = 0.08 a 21.33; I^2= no informado)	Muy bajo a bajo
	Mortalidad perinatal	RR = 1.87 (IC 95% = 1.48 a 2.37; I^2= no informado) OR desde 1.12 a 1.95	Muy bajo a bajo
	Malformaciones congénitas	RR = 1.67 (IC 95% = 1.33 a 2.09) ; I^2= no informado)	Muy bajo a bajo
FIV con ICSI versus otras opciones de tratamiento	Tasa de embarazo en mujeres no tratadas previamente	OR = 1.10 (IC 95% = 0.6 a 2.03; I^2=0)	Moderada
	Tasa de embarazo en mujeres tratadas previamente	OR = 12.78 (IC 95% = 7.54 a 21.65; I^2= no informado)	Moderada
	Tasa de nacidos vivos en mujeres no tratadas previamente	OR = 1.09 (IC 95% = 0.74 a 1.59; I^2= 0%)	Moderada
	Tasa de nacidos vivos en mujeres tratadas previamente con inseminación intrauterina y que fallaron al tratamiento	OR = 2.66 (IC 95% = 1.94 a 3.63; I^2= no informado)	Moderada

Comparación	Desenlace	Resultado	Calidad de la evidencia
	Síndrome de hiperestimulación ovárica	OR = 1.53 (IC 95% = 0.25 a 9.49; I^2= no informado)	Muy bajo a moderado
	Tasa de embarazos múltiples	OR = 0.64 (IC 95% = 0.31 a 1.29; I^2= 0)	Moderada
Qin 2015			
Reproducción medicamente asistida versus concepción natural	Malformaciones congénitas	RR = 1.33 (IC 95% = 1.24 a 1.43; I^2= 86%)	Muy baja
	Malformaciones congénitas en estudios de alta calidad	RR = 1.43 (IC 95% = 1.29 a 1.58; I^2= 85%)	Baja
	Malformaciones congénitas en embarazo gemelar	RR= 1.18 (IC 95% = 1.06 a 1.32; I^2= 39%)	Muy baja
Pandian 2015			
FIV versus manejo expectante	Tasas de gestación clínica	OR = 3.24 (IC 95% = 1.07 a 9.80; I^2= 80%)	Muy baja
	Tasa de nacidos vivos	OR = 22 (IC 95% = 2.56 a 189.37)	Muy baja
FIV versus IIU sin estimulación ovárica	Tasas de gestación clínica	OR = 4.83 (IC 95% = 0.94 a 24.95)	Muy baja
	Tasa de nacidos vivos	OR = 2.47 (IC 95% = 1.19 a 5.12; I^2= 60%)	Baja
	Embarazo múltiple	OR = 1.03 (IC 95% = 0.04 a 27.29; I^2= 0%)	Muy baja
FVI versus IIU + gonadotropinas en mujeres sin tratamiento previo	Tasas de gestación clínica	OR = 1.45 (1.03 a 2.03; I^2=73%)	Moderada
	Tasa de nacidos vivos	OR = 1.27 (IC 95% = 0.94 a 1.73; I^2= 8%)	Moderada
	Tasa de síndrome de hiperestimulación ovárica	OR = 1.23 (IC 95% = 0.36 a 4.14; I^2= 0%)	Baja
	Tasa de embarazo múltiple	OR = 0.79 (IC 95% = 0.45 a 1.39; I^2= 0%)	Moderada
FIV versus IIU + gonadotropinas con tratamiento previo (clomifeno)	Tasas de gestación clínica	OR = 14.13 (IC 95% = 7.57 a 26.38)	Moderada
	Tasa de nacidos vivos	OR = 3.90 (IC 95% = 2.32 a 6.57)	Moderada
FIV versus IIU + clomifeno sin tratamiento previo	Tasas de gestación clínica	OR = 4.59 (IC 95% = 1.86 a 11.35)	Moderada
	Tasa de nacidos vivos	OR = 2.51 (IC 95% = 0.96 a 6.55)	Baja
	Tasa de síndrome de hiperestimulación ovárica	OR = 1.02 (IC 95% = 0.20 a 5.31; I^2= 0%)	Baja

Comparación	Desenlace	Resultado	Calidad de la evidencia
	Tasa de embarazo múltiple	OR = 1.02 (IC 95% = 0.20 a 5.31; I^2= 0%)	Baja
Gunn 2015			
Coito programado + clomifeno versus manejo expectantes	Tasa clínica de embarazos	Más efectivo el coito programado+ clomifeno	No evaluable
	Tasa de embarazos en curso	No hay diferencias	No evaluable
IIU + clomifeno versus manejo expectante	Tasa de embarazos en curso	No hay diferencias	No evaluable
IIU + gonadotropinas versus manejo expectante	Tasa de embarazos en curso	No hay diferencias	No evaluable
IIU + clomifeno versus IIU + letrozole	Tasa clínica de embarazos	No hay diferencias	No evaluable
	Tasa de embarazos en curso	Evidencia contradictoria entre dos estudios	No evaluable
	Tasa de nacidos vivos	No hay diferencias	No evaluable
IIU + gonadotropinas versus IIU + clomifeno	Tasa clínica de embarazos	Más efectivo Inseminación intrauterina + gonadotropinas	No evaluable
	Tasa de embarazos en curso	Evidencia contradictoria entre tres estudios	No evaluable
	Tasa de nacidos vivos	Evidencia contradictoria entre dos estudios	No evaluable
IIU + gonadotropinas versus IIU + letrozole	Tasa clínica de embarazos	Evidencia contradictoria entre tres estudios	No evaluable
	Tasa de embarazos en curso	Más efectivo Inseminación intrauterina + gonadotropinas	No evaluable
	Tasa de nacidos vivos	Evidencia contradictoria entre dos estudios	No evaluable
IIU + gonadotropinas versus FIV	Tasa de nacidos vivos	No hay diferencias	No evaluable
FIV versus FIV + ICSI	Tasa de nacidos vivos	No hay diferencias	No evaluable

Cuadro 4. Perfil de evidencia GRADE.

¿Las técnicas de reproducción asistida como tratamiento de la infertilidad son un factor de riesgo para la presencia de malformaciones congénitas?

Bibliografía: Qin J, Sheng X, Wang H, Liang D, Tan H, Xia J. Assisted reproductive technology and risk of congenital malformations: a meta-analysis based on cohort studies. Archives of gynecology and obstetrics. 2015; 292(4):777-98.

Evaluación de la calidad							Resumen de los resultados				
№ de participantes (estudios) Seguimiento	**Riesgo de sesgo**	**Inconsistencia**	**Evidencia indirecta**	**Imprecisión**	**Sesgo de publicación**	**Calidad de la evidencia**	**Tasas de eventos de estudio (%)**		**Efecto relativo (95% CI)**	**Efectos absolutos anticipados**	
							Con concepción espontánea	**Reproducción médicamente asistida**		**Riesgo con concepción espontánea**	**La diferencia de riesgo con reproducción médicamente asistida**
Frecuencia de malformaciones congénitas de las técnicas de reproducción asistida versus concepción natural (evaluado con : no informado)											
1332464 (57 estudios observacionales)	serio [a]	serio [b]	no es serio	no es serio	ninguno	⨁◯◯◯ MUY BAJA	55242/121259 0 (4.6%)	9047/119874 (7.5%)	**RR 1.33** (1.24 a 1.43)	46 por 1.000	**15 más por 1.000** (11 más a 20 más)
Frecuencia de malformaciones congénitas de las técnicas de reproducción asistida versus concepción natural en embarazo simple (evaluado con : no reportado)											
891985 (25 estudios observacionales)	serio [c]	serio [d]	no es serio	no es serio	ninguno	⨁◯◯◯ MUY BAJA	44001/791813 (5.6%)	8176/100172 (8.2%)	**RR 1.38** (1.30 a 1.47)	56 por 1.000	**21 más por 1.000** (17 más a 26 más)
Frecuencia de malformaciones congénitas de las técnicas de reproducción asistida versus concepción natural en embarazo gemelar (evaluado con : no informado)											

¿Las técnicas de reproducción asistida como tratamiento de la infertilidad son un factor de riesgo para la presencia de malformaciones congénitas?

Bibliografía: Qin J, Sheng X, Wang H, Liang D, Tan H, Xia J. Assisted reproductive technology and risk of congenital malformations: a meta-analysis based on cohort studies. Archives of gynecology and obstetrics. 2015; 292(4):777-98.

Evaluación de la calidad							Resumen de los resultados				
438546 (27 estudios observacionales)	serio [e]	serio	no es serio	no es serio	ninguno	⊕◯◯◯ MUY BAJA	23188/368159 (6.3%)	5846/70387 (8.3%)	**RR 1.18** (1.06 a 1.32)	63 por 1.000	**11 más por 1.000** (4 más a 20 más)
Frecuencia de malformaciones congénitas de las técnicas de reproducción asistida versus concepción natural en embarazo múltiple (evaluado con : no informado)											
813132 (33 estudios observacionales)	serio [f]	serio [e]	no es serio	no es serio	ninguno	⊕◯◯◯ MUY BAJA	42483/728125 (5.8%)	6788/85007 (8.0%)	**RR 1.16** (1.05 a 1.27)	58 por 1.000	**9 más por 1.000** (3 más a 16 más)
Frecuencia de malformaciones congénitas de las técnicas de reproducción asistida versus concepción natural en estudios de alta calidad (evaluado con : no informado)											
750228 (20 estudios observacionales)	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	⊕⊕◯◯ BAJA	38098/673267 (5.7%)	5812/76961 (7.6%)	**RR 1.43** (1.29 a 1.58)	57 por 1.000	**24 más por 1.000** (16 más a 33 más)

CI: Intervalo de confianza; **RR:** Riesgo Relativo

a. De los 57 estudios, 20 (35.1%) alcanzaron una calificación de alta calidad con la escala New Castle Ottawa. Esto significa que la mayoría de estudios que integran el meta-análisis son de baja calidad, este aspecto según lo informado por Qin y cols., fue uno de los aspectos que aporta factores de confusión en la estimación del efecto.
b. La prueba I2 para el total de estudios (57) de la revisión sistemática fue de 66%
c. Hay diferencias en la evaluación de calidad de los estudios que integran el meta-análisis

d. En los 27 estudios que integran el meta-análisis, la heterogeneidad persiste a pesar del ajuste realizado por los autores a las variables de confusión. Cuando se realizó el ajuste por las variables de confusión, hubo evidencia de una diferencia significativa entre las intervenciones objeto de estudio.
e. En los 33 estudios que integran el meta-análisis, la heterogeneidad persiste a pesar de ajustar las medidas de efecto por las variables de confusión
f. De acuerdo con lo informado por Qin y cols., la heterogeneidad persiste después de realizar el ajuste por las variables de confusión identificadas.

Discusión

Este documento resume algunos de los aspectos referidos a la efectividad y seguridad de la reproducción médicamente asistida. Los aspectos aquí señalados se basan en evidencia procedente de estudios de investigación clínica, incluyendo ensayos clínicos y estudios observacionales. El alcance de esta evaluación fue establecido con el propósito de apoyar la política de cobertura de servicios por el plan de beneficios en salud de Colombia, por esa razón las comparaciones de interés están centradas en las técnicas menos invasivas (inseminación intrauterina) versus las técnicas más invasivas (fertilización in vitro con / sin micro inyección espermática), y no fue de interés la comparación entre los fármacos utilizados para el tratamiento de la estimulación ovárica.

Como hallazgos de esta revisión se determinó que al comparar la inseminación convencional con la fertilización in vitro con micro inyección espermática esta mejora las tasas de fertilización y previene la fertilización fallida total en las parejas con infertilidad idiopática.

La fertilización in vitro muestra beneficios sobre la concepción no asistida o manejo expectante y la inseminación intrauterina sin estimulación ovárica en los desenlaces de tasa de embarazos y tasa de nacidos vivos; para estos desenlaces la FIV comparada con la inducción de la ovulación y la inseminación intrauterina fue estadísticamente más efectiva en mujeres que recibieron tratamientos previos.

Para la comparación de FIV e inseminación intrauterina con estimación ovárica con gonadotropina para el desenlace de nacidos vivos, existe diferencia estadísticamente significativa a favor de la FIV en las mujeres con tratamiento previo. Para otros desenlaces no se identificaron diferencias significativas.

Dos revisiones sistemáticas reportaron resultados relacionados con los eventos adversos significativos, la primera reportó como eventos adversos los embarazos ectópicos y malformaciones congénitas cuando se comparó la FIV/ICSI versus la concepción espontánea, la segunda reportó que los niños concebidos con RMA fueron asociados con mayor riesgo de malformaciones congénitas al compararlos con aquellos concebidos en forma natural, dicho riesgo se mantiene en embarazos gemelares y múltiples.

Como hallazgo importante de la información incluida en este informe, las diferencias en efectividad de las técnicas parecen estar relacionadas con la heterogeneidad informada en los estudios. Esta heterogeneidad puede, en parte, ser atribuida a características maternas y paternas, condiciones médicas de base asociadas a la infertilidad, factores espermáticos, el uso de medicaciones para inducir la ovulación, las condiciones del laboratorio durante el cultivo embrionario, el medio de cultivo, la crio-preservación y descongelamiento, el diagnóstico genético prenatal (si fue realizado) y diferencias en el manejo obstétrico. Estos aspectos son sugeridos por los autores de las revisiones sistemáticas incluidas (41, 43-45) y parecen ser en la mayoría de los casos las variables generadoras de confusión, esta información es consistente con otros estudios (46, 47).

El aspecto señalado anteriormente es una de las principales limitaciones de esta evaluación: la calidad de la evidencia incluida y la heterogeneidad de las poblaciones en las cuales han sido realizados los estudios (edad, duración de la infertilidad, paridad, estudios de infertilidad y terapia previa), así mismo, la falta de uniformidad en la definición de los desenlaces de interés y los protocolos de manejo de las parejas en tratamiento.

Las limitaciones inherentes a la baja calidad de los estudios, la ausencia de evaluación de la calidad en algunos reportes, así como la alta heterogeneidad entre ellos, hacen imperativo evaluar la pertinencia de prescribir de forma preferencial una de las tecnologías aquí evaluadas sobre las otras.

En la literatura se han reportado otro tipo de complicaciones, tanto neonatales como maternas, dentro de las cuales se encuentran los siguientes: parto pretérmino, restricción de crecimiento intrauterino, mortalidad perinatal, diabetes gestacional, hipertensión inducida por el embarazo, embarazo ectópico, alteraciones placentarias (placenta previa, ruptura prematura de membranas y abruptio de placenta) (41, 42); sin embargo, dada la evidencia existente y su baja calidad, persiste la controversia acerca la probabilidad de aumento de las complicaciones asociadas al uso de las tecnologías incluidas en esta evaluación. Dicha situación debe ser analizada con detenimiento puesto que, si bien es cierto, las tasas de embarazo clínico son mayores con la FIV, el impacto a futuro que puede tener este desenlace en términos de balance riesgo beneficio y costos, debe ser tenido en cuenta en la toma de decisiones para la inclusión en el plan de beneficios en salud, puesto que no existe evidencia de adecuada calidad, que apoye la efectividad y seguridad de dichas tecnologías con un adecuado nivel de confianza.

Se recomienda a futuro realizar más estudios de alta calidad que comparen cabeza a cabeza las tecnologías incluidas en esta evaluación, con el fin de determinar la efectividad y seguridad en poblaciones e intervenciones menos heterogéneas y con otros desenlaces de impacto en la morbilidad de las parejas con infertilidad.

Conclusiones

No hay evidencia concluyente para estimar la diferencia en las tasas de nacidos vivos entre la fertilización in vitro y la inseminación intrauterina con gonadotrofinas, así como entre la fertilización in vitro y la inseminación intrauterina con clomifeno, en pacientes que no han sido previamente tratados con alguna técnica de reproducción médicamente asistida.

Asimismo, la evidencia incluida en el presente reporte muestra que la tasa de nacidos vivos es mayor en personas tratadas con fertilización in vitro comparadas con las tratadas con manejo expectante o inseminación intrauterina sin estimulación ovárica.

Por otra parte, se encontró que la tasa de embarazos múltiples es mayor en parejas bajo tratamiento con técnicas de reproducción médicamente asistidas que con los embarazos concebidos naturalmente.

Respecto a la seguridad de las diferentes técnicas evaluadas, los resultados relacionados con malformaciones congénitas son consistentes entre los estudios observacionales de alta calidad metodológica y los de baja calidad.

Finalmente, las mujeres tratadas con técnicas de reproducción médicamente asistida parecen tener un riesgo aumentado de embarazos con malformaciones congénitas comparada con las mujeres fértiles que conciben de forma natural. La causa de este aumento no ha podido ser esclarecida y, si bien podría asociarse a las técnicas implementadas, también podría estar relacionada con otros factores no analizados como los factores relacionados con los procedimientos de la reproducción, la medicación o la patología basal del paciente.

Referencias

1. Medicine PCotASfR. Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss. Fertility and sterility. 2008;90(5):S60.

2. Guttmacher AF. Factors affecting normal expectancy of conception. Journal of the American Medical Association. 1956;161(9):855-60.

3. Zinaman MJ, Clegg ED, Brown CC, O'Connor J, Selevan SG. Estimates of human fertility and pregnancy loss. Fertility and sterility. 1996;65(3):503-9.

4. Wang X, Chen C, Wang L, Chen D, Guang W, French J, et al. Conception, early pregnancy loss, and time to clinical pregnancy: a population-based prospective study. Fertility and sterility. 2003;79(3):577-84.

5. Gnoth C, Godehardt D, Godehardt E, Frank-Herrmann P, Freundl G. Time to pregnancy: results of the German prospective study and impact on the management of infertility. Human Reproduction. 2003;18(9):1959-66.

6. Slama R, Hansen OKH, Ducot B, Bohet A, Sorensen D, Allemand LG, et al. Estimation of the frequency of involuntary infertility on a nation-wide basis. Human reproduction. 2012:des070.

7. Habbema JDF, Collins J, Leridon H, Evers JL, Lunenfeld B. Towards less confusing terminology in reproductive medicine: a proposal. Human Reproduction. 2004;19(7):1497-501.

8. Van Voorhis BJ. Outcomes from assisted reproductive technology. Obstetrics & Gynecology. 2006;107(1):183-200.

9. Chandra A, Copen CE, Stephen EH. Infertility and impaired fecundity in the United States, 1982–2010: data from the National Survey of Family Growth. Natl Health Stat Report. 2013;67(67):1-19.

10. Thoma ME, McLain AC, Louis JF, King RB, Trumble AC, Sundaram R, et al. Prevalence of infertility in the United States as estimated by the current duration approach and a traditional constructed approach. Fertility and sterility. 2013;99(5):1324-31. e1.

11. 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(12):e1001356.

12. Organization WH. Recent advances in medically assisted conception: report of a WHO scientific group [meeting held in Geneva from 2 to 6 April 1990]. 1992.

13. Hull M, Glazener C, Kelly N, Conway D, Foster P, Hinton R, et al. Population study of causes, treatment, and outcome of infertility. Br Med J (Clin Res Ed). 1985;291(6510):1693-7.

14. Bhattacharya S, Porter M, Amalraj E, Templeton A, Hamilton M, Lee A, et al. The epidemiology of infertility in the North East of Scotland. Human reproduction. 2009;24(12):3096-107.

15. Kerr J, Brown C, Balen AH. The experiences of couples who have had infertility treatment in the United Kingdom: results of a survey performed in 1997. Human Reproduction. 1999;14(4):934-8.

16. VanderLaan B, Karande V, Krohm C, Morris R, Pratt D, Gleicher N. Cost considerations with infertility therapy: outcome and cost comparison between health maintenance organization and preferred provider organization care based on physician and facility cost. Human Reproduction. 1998;13(5):1200-5.

17. Halman LJ, Abbey A, Andrews FM. Why are couples satisfied with infertility treatment? Fertility and sterility. 1993;59(5):1046-54.

18. Ceballo R, Abbey A, Schooler D. Perceptions of women's infertility: what do physicians see? Fertility and sterility. 2010;93(4):1066-73.

19. Wilkes S, Hall N, Crosland A, Murdoch A, Rubin G. General practitioners' perceptions and attitudes to infertility management in primary care: focus group study. Journal of evaluation in clinical practice. 2007;13(3):358-63.

20. Wilkes S, Hall N, Crosland A, Murdoch A, Rubin G. Patient experience of infertility management in primary care: an in-depth interview study. Family practice. 2009:cmp039.

21. Medicine PCotASfR, Technology PCotSfAR. Revised minimum standards for practices offering assisted reproductive technologies: a committee opinion. Fertility and Sterility. 2014;102(3):682-6.

22. Obstetricians ACo, Gynecologists. Female age-related fertility decline. Committee Opinion No. 589. Fertil Steril. 2014;101(3):633-4.

23. Brosens I, Gordts S, Valkenburg M, Puttemans P, Campo R, Gordts S. Investigation of the infertile couple: when is the appropriate time to explore female infertility? Human Reproduction. 2004;19(8):1689-92.

24. Schwartz D, Mayaux M. Female fecundity as a function of age: results of artificial insemination in 2193 nulliparous women with azoospermic husbands. Obstetrical & Gynecological Survey. 1982;37(8):548-50.

25. Medicine PCotASfR. Diagnostic evaluation of the infertile female: a committee opinion. Fertility and sterility. 2012;98(2):302-7.

26. Zegers-Hochschild F, Adamson G, De Mouzon J, Ishihara O, Mansour R, Nygren K, et al. Glosario de terminología en Técnicas de Reproducción Asistida (TRA). Versión revisada y preparada por el International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology (ICMART) y la Organización Mundial de la Salud (OMS). 2009.

27. Welmerink DB, Voigt LF, Daling JR, Mueller BA. Infertility treatment use in relation to selected adverse birth outcomes. Fertility and sterility. 2010;94(7):2580-6.

28. Jaques AM, Amor DJ, Baker HG, Healy DL, Ukoumunne OC, Breheny S, et al. Adverse obstetric and perinatal outcomes in subfertile women conceiving without assisted reproductive technologies. Fertility and sterility. 2010;94(7):2674-9.

29. Messerlian C, Platt RW, Tan S-L, Gagnon R, Basso O. Low-technology assisted reproduction and the risk of preterm birth in a hospital-based cohort. Fertility and sterility. 2015;103(1):81-8. e2.

30. Declercq E, Luke B, Belanoff C, Cabral H, Diop H, Gopal D, et al. Perinatal outcomes associated with assisted reproductive technology: the Massachusetts Outcomes Study of Assisted Reproductive Technologies (MOSART). Fertility and sterility. 2015;103(4):888-95.

31. Ramos-Alvarado AM D-RA, García-De la Torre E. Inseminación artificial intrauterina y comparación de resultados referentes al tiempo posterior a la inducción de ovulación. Revista mexicana de reproducción. 2012;4(4):164-9.

32. García C. REPRODUCCIÓN HUMANA ASISTIDA. APORTACIÓN DE LOS CUIDADOS DE ENFERMERÍA: Universidad de Valladolid; 2015.

33. H.K. S, Collins JA, Evers JLH. What is the most valid comparison treatment in trials of intrauterine insemination, timed or uninfluenced intercourse? A systematic review and meta-analysis of indirect evidence. Human Reproduction. 2008;23(10):2239–45.

34. Jausoro A. Reproducción Humana Asistida: Descripción de las opciones terapéuticas disponible. Informe nº: Osteba E-00-05 ed: Osakidetza - Gobierno Vasco; 2000.

35. Sociedad Española de Fertilidad. Saber más sobre fertilidad y reproducción asistida. Madrid: Sociedad Española de Fertilidad. 2011.

36. Kushner-Dávalos L, FERTIVIDA. La fertilización in vitro: beneficios, riesgos y futuro. Rev Cient Cienc Méd. 2010 12/2010;13(2):77-80.

37. Aibar Villán L, Martínez Navarro L. FECUNDACIÓN IN VITRO. Hospital de las Nieves - Servicio de Obstetricia2011 [22/11/2016]. Available from: http://www.hvn.es/servicios_asistenciales/ginecologia_y_obstetricia/ficheros/clase2011_fecundacion_in_vitro.pdf.

38. MedlinePlus. Fecundación in vitro (FIV): MedlinePlus enciclopedia médica. Biblioteca Nacional de Medicina (EE. UU.)2016.

39. Liberati A, Altman D, Tetzlaff J, Mulrow C, Gotzsche P, Ioannidis J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. Journal of clinical epidemiology. 2009 Oct;62(10):e1-34. PubMed PMID: 19631507. Epub 2009/07/28. eng.

40. Shea BJ, Hamel C, Wells GA, Bouter LM, Kristjansson E, Grimshaw J, et al. AMSTAR is a reliable and valid measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. Journal of clinical epidemiology. 2009 Oct;62(10):1013-20. PubMed PMID: 19230606. Epub 2009/02/24. eng.

41. Johnson LNC, Sasson IE, Sammel MD, Dokras A. Does intracytoplasmic sperm injection improve the fertilization rate and decrease the total fertilization failure rate in couples with well-defined unexplained infertility? A systematic review and meta-analysis. Fertility and sterility. 2013;100(3):704-11.

42. Gunn DD, Bates GW. Evidence-based approach to unexplained infertility: a systematic review. Fertility and sterility. 2016;105(6):1566-74. e1.

43. Nardelli AA, Stafinski T, Motan T, Klein K, Menon D. Assisted reproductive technologies (ARTs): Evaluation of evidence to support public policy development. Reproductive health. 2014;11(1):1.

44. Qin J, Sheng X, Wang H, Liang D, Tan H, Xia J. Assisted reproductive technology and risk of congenital malformations: a meta-analysis based on cohort studies. Archives of gynecology and obstetrics. 2015;292(4):777-98.

45. Pandian Z, Gibreel A, Bhattacharya S. In vitro fertilisation for unexplained subfertility. The Cochrane database of systematic reviews. 2015;11:CD003357.

46. Veltman-Verhulst SM, Hughes E, Ayeleke RO, Cohlen BJ. Intra-uterine insemination for unexplained subfertility. The Cochrane database of systematic reviews. 2016;2:CD001838.

47. Farquhar C, Brown J, Arroll N, Gupta D, Boothroyd C, Al Bassam M, et al. A randomised controlled trial of fallopian tube sperm perfusion compared with standard intrauterine insemination for women with non-tubal infertility: Oxford University Press; 2013 [cited 28 (Farquhar, Brown, Arroll, Gupta) University of Auckland, Obstetrics and Gynaecology, Auckland, New Zealand]. i233]. Available from: http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed15&NEWS=N&AN=71335569.

Anexos

Anexo 1. Registros sanitarios vigentes para las tecnologías de interés

Principio activo	Forma farmacéutica	Indicación	PB	Uso no incluido en registro sanitario	Consideraciones para su uso como tecnología cubierta en el plan de beneficios
Bromocriptina	Tableta	• Tratamiento de las disfunciones asociadas a hiperprolactinemia, incluyendo amenorrea con o sin galactorrea. • Coadyuvante en el tratamiento del parkinsonismo y acromegalia, mastalgia aislada asociada a un síndrome premestrual o alteraciones nodulares o quísticas benignas.	Si	Si	Tableta con o sin recubrimiento que no modifique la liberación del fármaco, cápsula
Cetrorelix	Polvo liofilizado	Prevención de la ovulación prematura en pacientes sometidas a una estimulación ovárica controlada seguida de extracción de oocitos y técnicas de reproducción asistida.	No	No	NA
Clomifeno	Tableta	• Antiestrogénico no esteroide que estimula la ovulación. • Esterilidad por amenorrea secundaria	No	No	NA
Coriogonadotropin alfa	Solución inyectable	Está indicado en el tratamiento de: • Mujeres adultas sometidas a superovulación para practicar técnicas de reproducción asistida, tales como la fertilización in vitro (FIV): se administra para desencadenar la maduración folicular final y la luteinización tras la estimulación del desarrollo folicular. • Mujeres adultas con anovulación u oligovulación: se administra para desencadenar la ovulación y la luteinización en mujeres con anovulación u oligovulación tras la estimulación del desarrollo folicular.	No	No	NA
Folitropina alfa	Solución inyectable	Mujeres: • Coadyuvante en el manejo de trastornos de infertilidad. • Anovulación (incluyendo el síndrome del ovario poliquístico) en mujeres que no han respondido al tratamiento con citrato de clomifeno (para ayudar a liberar un óvulo del ovario (ovulación) en mujeres que no pueden ovular). • Estimulación del desarrollo folicular múltiple en mujeres sometidas a superovulación para realizar técnicas de reproducción asistida (TRA), tales como la fertilización in vitro (FIV), transferencia intratubárica de gametos y transferencia intratubárica de cigotos (para ayudar a desarrollar varios folículos (en que cada uno contiene un óvulo) en	No	No	NA

Principio activo	Forma farmacéutica	Indicación	PB	Uso no incluido en registro sanitario	Consideraciones para su uso como tecnología cubierta en el plan de beneficios
		mujeres que se someten a técnicas de reproducción asistida (técnicas que pueden ayudarla a quedarse embarazada)). • Asociado a un preparado de hormona luteinizante (LH), se recomienda para la estimulación del desarrollo folicular en mujeres con deficiencia severa de LH y FSH (para ayudar a liberar un óvulo del ovario (ovulación) en mujeres que no están ovulando porque su organismo produce cantidades muy pequeñas de gonadotropinas (FSH y LH)). • Estimulación ovárica controlada (COS) en combinación con un antagonista de hormona liberadora de gonadotropina GNRH para el desarrollo de múltiples folículos en mujeres que participan en un programa de tecnología reproductiva asistida (ART). • Tratamiento de hipogonadismo hipogonadotrópico femenino. Hombres: • Estimulación de la espermatogénesis en varones con hipogonadismo hipogonadotropo congénito o adquirido, administrado de forma concomitante con gonadotropina coriónica humana (HCG) (para ayudar a producir esperma en varones que son estériles debido a una concentración baja de ciertas hormonas).			
Folitropina beta	Solución inyectable	En la mujer está indicado para el tratamiento de la esterilidad femenina en las siguientes situaciones clínicas: • Anovulación (incluye enfermedad poliquística del ovario, PCOD), en mujeres que no han respondido al tratamiento con citrato de clomifeno. hiperestimulación ovárica controlada para inducir el desarrollo de múltiples folículos en programas de reproducción médicamente asistida (por ejemplo fertilización in vitro / transferencia de embriones (IVF/ET), transferencia intrafalopina de gametos (GIFT) e inyección de espermatozoides intra citoplasmática (ICSI). En el hombre: • Espermatogénesis deficiente debido a hipogonadismo hipogonadotrópico.	No	No	NA
FSH	Solución inyectable	• Coadyuvante en la inducción de la ovulación o en el manejo de los trastornos de infertilidad femenina asociados a anovulación relacionados	No	No	NA

Principio activo	Forma farmacéutica	Indicación	PB	Uso no incluido en registro sanitario	Consideraciones para su uso como tecnología cubierta en el plan de beneficios
		con disfunción del eje hipotálamo, hipófisis y síndrome de ovario poli quístico o tratamientos fallidos previamente con citrato de clomifeno, no debido a falla ovárica primaria. • Inducción de hiperestimulación ovárica controlada para promover el desarrollo de folículos múltiples en programas de reproducción medicamenten asistida. • Tratamiento del hipogonadismo hipogonadotrófico femenino y masculino.			
Ganirelix	Solución inyectable	Prevención de picos prematuros de hormona luteinizante en mujeres sometidas a hiperestimulación ovárica controlada para técnicas de reproducción asistida.	No	No	NA
Gonadotropina corionica	Polvo liofilizado / solución inyectable	Deficiencias de la gonadotrofina coriónica humana. En el hombre: • Hipogonadismo hipogonadotrópico. • Retardo de la pubertad asociado con una función insuficiente de la pituitaria gonadotrófica. • Esterilidad en casos seleccionados de espermatogénesis deficiente. • Criptorquidia no obstructiva • Dispermia idiopática En la mujer: • Coadyuvante en el tratamiento de la infertilidad como inductor de la ovulación en fertilidad disminuida debida a anovulación o deterioro de la maduración folicular. • En preparación de folículos para punción en programas de hiperestimulación ovárica controlada, en medio de tratamientos de reproducción asistida. • Apoyo de la fase lútea. • Concomitantemente con HMG, en la estimulación de superovulación controlada en programas de reproducción médicamente asistidos. • Aborto habitual: una vez confirmado el embarazo. Como agente de diagnóstico: • Diagnóstico diferencial de testículo retenido y testículo perdido.	SI	No	Incluye todas las formas de Administración parenteral

Principio activo	Forma farmacéutica	Indicación	PB	Uso no incluido en registro sanitario	Consideraciones para su uso como tecnología cubierta en el plan de beneficios
		• Evaluación de la función testicular en pacientes con hipogonadismo antes de un tratamiento planeado de estimulación prolongada.			
Goserelina	Implante	• Tratamiento de cáncer de próstata posible de manipulación hormonal. • Tratamiento del cáncer de mama en mujeres premenopáusicas y perimenopausicas en las cuales resulta adecuada manipulación hormonal. • En el tratamiento de endometriosis alivia los síntomas, incluyendo dolor y reduce el tamaño y el número de las lesiones del endometrio. • Preadelgazamiento del endometrio uterino antes de la ablación o resección del endometrio. • Fibromas uterinos: junto con un tratamiento a base de hierro para mejorar el estado hematológico de pacientes anémicas con fibromas antes de la cirugía • Reproducción asistida: regulación descendente de la hipófisis para la preparación a la superovulación.	No	No	NA
Indometacina	Cápsula blanda	Antiinflamatorio no esteroide.	No	Si	NA
Letrozolee	Tableta recubierta	• Adyuvante en el tratamiento de mujeres post menopaúsicas con receptores positivos de cáncer temprano de seno. • Coadyuvante prolongado en el tratamiento hormono-dependiente de cáncer temprano de seno en mujeres post menopáusicas que han recibido terapia estándar previa con tamoxifeno por 5 años. • Tratamiento de primera línea en mujeres post menopaúsicas en tratamiento hormono-dependiente de cáncer de seno avanzado. • Tratamiento en cáncer de seno avanzado en mujeres con desvío de estado menopáusico o artificialmente inducido después de progresión de la enfermedad o recaída que han sido previamente tratadas con terapia anti-estrógenos. • Tratamiento preoperatorio en mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama con receptores hormonales positivos, a fin de permitir la posterior cirugía conservadora de la mama en pacientes a las que originalmente no se consideran idóneas para este tipo de intervención. El tratamiento posquirúrgico ulterior debe adjuntarse al tratamiento de referencia.	SI	Si	Cubierto para uso en mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama metastásico, receptor hormonal positivo. Incluye todas las formas farmacéuticas.
Leuprolide	Polvo liofilizado	• Tratamiento de la endometriosis. • Tratamiento de miomas uterinos.	No	Si	NA

Principio activo	Forma farmacéutica	Indicación	PB	Uso no incluido en registro sanitario	Consideraciones para su uso como tecnología cubierta en el plan de beneficios
		• Tratamiento del carcinoma de próstata. Coadyuvante en el tratamiento de cáncer de próstata avanzado, sin tratamiento quirúrgico. Carcinoma de próstata avanzado hormono dependiente. • Tratamiento de la pubertad precoz central. • Tratamiento del cáncer de mama metastásico hormonodependiente en la mujer premenopáusica y perimenopausica cuando se necesita una supresión de la función ovárica que requieren terapia hormonal.			
Menotropina	Polvo liofilizado	• Alteraciones de la fertilidad producto de la estimulación endógena insuficiente de las gónadas: • En las mujeres: infertilidad causada por anovulación (incluido el síndrome poliquístico ovárico (PCOS), en los casos donde los demás tratamientos no han producido resultado. • En los hombres: casos seleccionados de alteración de la espermatogénesis. • -Hiperestimulación ovárica controlada para inducir el crecimiento de múltiples folículos en tecnologías reproductivas asistidas, como por ejemplo fertilización in vitro (IVF), fertilización in vitro complementada con transferencia de embrión (IVF/ET), transferencia de gametos intra-trompas de falopio (GIFT) e inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI).	No	No	NA
Metformina	Tableta	Coadyuvante en el manejo de diabetes mellitus tipo II que no ha respondido a medidas generales de dieta, ejercicio y sulfonilúreas. • Tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 recientemente diagnosticada, especialmente en pacientes con sobrepeso, cuando la dieta prescrita y el ejercicio por si solos no son suficientes para un control glucémico adecuado. • Coadyuvante en el manejo de diabetes tipo i (insulina dependientes), según criterio del especialista. • Coadyuvante del síndrome de ovario poliquístico. • Coadyuvante en el manejo de la diabetes mellitus tipo ii en pediatría que no responde a medidas generales de dieta, ejercicio y sulfonilúreas.	Si	Si	Tableta con o sin recubrimiento que no modifique la liberación del fármaco, cápsula
Triptorelina	Polvo estéril	• Tratamiento del cáncer de próstata en cualquier estadio de evolución, con o sin metástasis.	No	No	NA

Principio activo	Forma farmacéutica	Indicación	PB	Uso no incluido en registro sanitario	Consideraciones para su uso como tecnología cubierta en el plan de beneficios
		• Tratamiento de la pubertad precoz de origen central. Diagnóstico de sensibilidad hormonal del carcinoma de próstata en el marco de un tratamiento exploratorio. • Regulación descendente y la prevención de la LH prematura (LH = hormona luteinizante) cuando ocurre en mujeres que pasan por una hiperestimulación ovárica en técnicas de reproducción asistida. • Miomas uterinos sintomáticos cuando está indicada la supresión de la hormonogénesis ovárica como medida preoperatoria para reducir el tamaño de los miomas individuales previamente a una nucleación de miomas o histerectomía programadas. • Endometriosis sintomática confirmada por laparoscopia, cuando está indicada la supresión de la hormonogénesis ovárica pero no hasta el grado de estar indicada terapia quirúrgica primaria. En las técnicas de reproducción asistida para prevenir al aumento prematuro de LH. • Tratamiento de la pubertad precoz			

Anexo 2. Reportes de búsqueda de evidencia en bases de datos electrónicas.

Reporte de búsqueda electrónica #1	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	MEDLINE (incluyendo los repositorios In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily Update y OLDMEDLINE)
Plataforma	Ovid
Fecha de búsqueda	08/09/2016
Rango de fecha de búsqueda	2011-2016
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Revisiones (máxima especificidad)
Estrategia de búsqueda (resultados)	1. exp infertility/ (58605) 2. (fertility adj3 disorder).tw. (43) 3. (infecundity).tw (48) 4. (primary adj3 infertility).tw. (1535) 5. (secondary adj3 infertility).tw.(1072) 6. (sexual adj3 sterility).tw. (40) 7. exp subfertility/ (58605) 8. (fertility adj3 reduced).tw (2293) 9. (hypofertility).tw (100) 10. exp female infertility/ (25799) 11. (female adj3 infertility).tw. (1683) 12. exp male infertility/ (24659) 13. (male adj3 infertility).tw. (8668) 14. or/1-13 (64316) 15. exp artificial insemination/ (10632) 16. (artificial insemination).tw. (5594) 17. (artificial adj3 donor adj3 insemination).tw. (439) 18. (donor adj3 insemination).tw. (1105) 19. (oviduct$ adj3 insemination).tw. (37) 20. (uterine adj3 insemination).tw. (290) 21. exp fertilization in vitro/ (30765) 22. (fertilization in vitro).tw. (671) 23. (extracorporeal adj3 fertilization).tw (67) 24. (in adj3 vitro adj3 fertili$).tw. (21696) 25. (IVF).tw (19299) 26. (testtube adj3 baby).tw. (0) 27. exp intracytoplasmic sperm injection/ (5335) 28. (intracytoplasmic adj3 sperm adj3 injection$).tw (5920) 29. (ICSI).tw. (6648) 30. or/15-29 (53843) 31. 14 and 30 (13005) 32. limit 31 to (human and "reviews (maximizes specificity)" and yr="2011 -Current") (140)
Referencias identificadas	140
Referencias sin duplicados	115

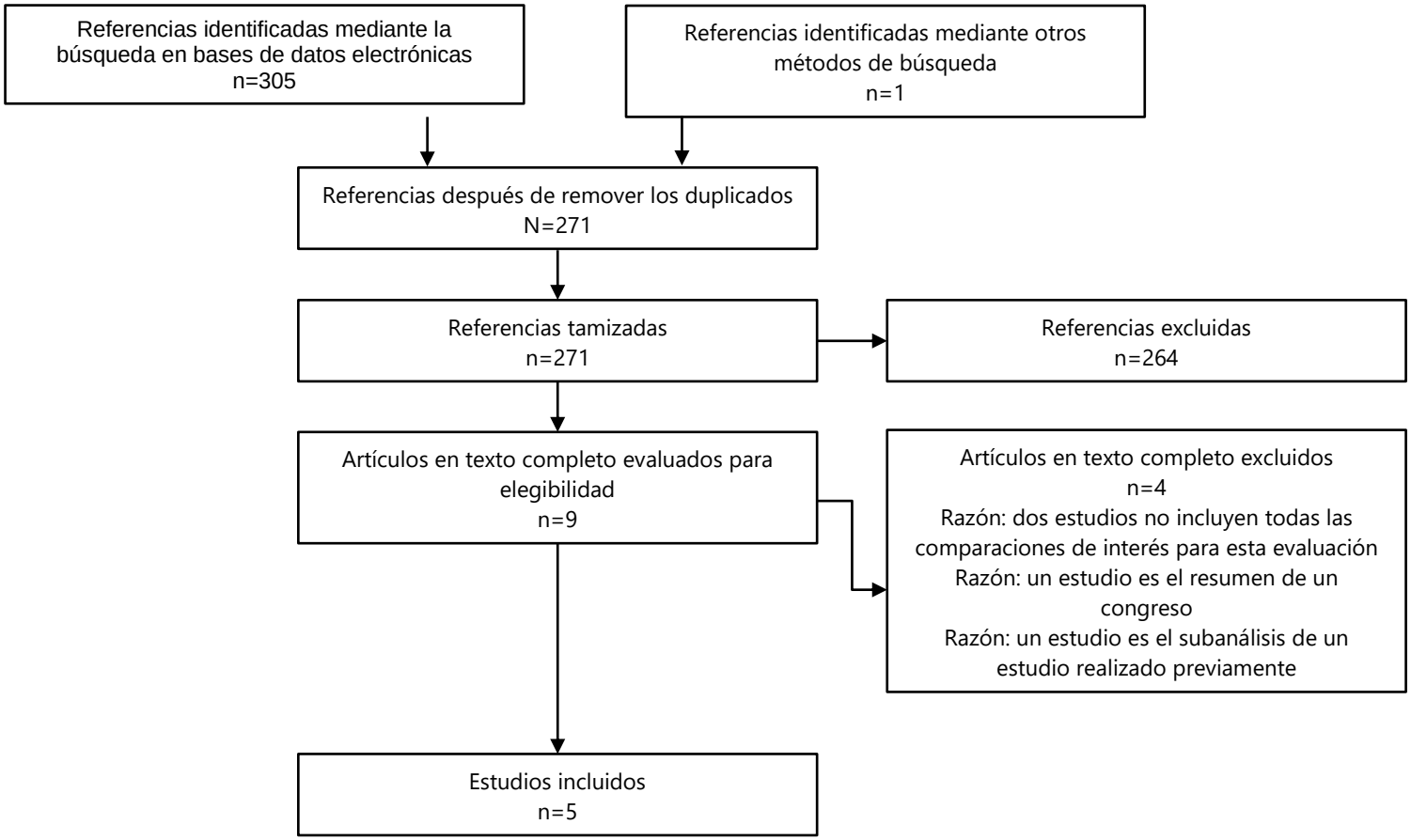
Reporte de búsqueda electrónica No. 2	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	EMBASE
Plataforma	Ovid
Fecha de búsqueda	07/09/2016
Rango de fecha de búsqueda	2011-2016
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Revisiones (máxima especificidad)
Estrategia de búsqueda (resultados)	exp infertility/ (104881) (fertility adj3 disorder).tw. (61) (infecundity).tw (41) (primary adj3 infertility).tw. (7184) (secondary adj3 infertility).tw.(7090) (sexual adj3 sterility).tw. (46) exp subfertility/ (3573) (fertility adj3 reduced).tw (2500) (hypofertility).tw (150) exp female infertility/ (40055) (female adj3 infertility).tw. (2422) exp male infertility/ (35723) (male adj3 infertility).tw. (11767) or/1-13 (109084) exp artificial insemination/ (13891) (artificial insemination).tw. (5556) (artificial adj3 donor adj3 insemination).tw. (507) (donor adj3 insemination).tw. (1367) (oviduct$ adj3 insemination).tw. (42) (uterine adj3 insemination).tw. (420) exp fertilization in vitro/ (43999) (fertilization in vitro).tw. (715) (extracorporeal adj3 fertilization).tw (75) (in adj3 vitro adj3 fertili$).tw. (26710) (IVF).tw (30203) (testtube adj3 baby).tw. (0) exp intracytoplasmic sperm injection/ (15517) (intracytoplasmic adj3 sperm adj3 injection$).tw (7709) (ICSI).tw (12093) or/15-29 (78013) 14 and 30 (26183) limit 31 to (human and "reviews (maximizes specificity)" and yr="2012 -Current") (102) Sin duplicados (99)
Referencias identificadas	102
Referencias sin duplicados	93

Reporte de búsqueda electrónica No. 3	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Cochrane Database of Systematic Reviews – CDSR Database of Abstracts of Reviews of Effects - DARE
Plataforma	Wiley
Fecha de búsqueda	07/09/2016
Rango de fecha de búsqueda	2011-2016
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Filtro de tipo de estudio / Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	MeSH descriptor: [Infertility] explode all trees (2204) (fertility adj3 disorder).tw. (33) (infecundity).tw (0) (primary adj3 infertility).tw. (68) (secondary adj3 infertility).tw. (68) (sexual adj3 sterility).tw. (6) (fertility adj3 reduced).tw (62) (fertility adj3 sub).tw (21) (hypofertility).tw (0) MeSH descriptor: [Infertility, Female] explode all trees (1226) (female adj3 infertility).tw. (58) MeSH descriptor: [Infertility, Male] explode all trees (639) (male adj3 infertility).tw. (37) #1 or #2 or #3 or #4 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 (2280) MeSH descriptor: [Insemination, Artificial] explode all trees (388) (artificial insemination).tw. (40) (artificial adj3 donor adj3 insemination) (4) (donor adj3 insemination).tw. (8) (oviduct adj3 insemination).tw. (1) (oviductal adj3 insemination).tw. (0) (uterine adj3 insemination).tw. (16) MeSH descriptor: [Fertilization in Vitro] explode all trees (2080) (fertilization in vitro).tw. (91) (extracorporeal adj3 fertilization).tw (1) (IVF).tw (121) (testtube adj3 baby).tw. (0) MeSH descriptor: [Sperm Injections, Intracytoplasmic] explode all trees (542) (intracytoplasmic adj3 sperm adj3 injection$).tw 27 (ICSI) (1544) #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #22 or #23 or #24 or #25 or #26 or #27 or #28 or #29 or #30 (3455) #15 and #31 (1025) #32 Publication Year from 2010 to 2016 (46)
Referencias identificadas	46

Reporte de búsqueda electrónica No. 3	
Referencias sin duplicados	44

Reporte de búsqueda electrónica No. 4	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	LILACS
Plataforma	Biblioteca Virtual en Salud - BVS, interfaz iAHx
Fecha de búsqueda	14/09/2016
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	(tw:(infertility)) AND (tw:((assisted reproductive technologies))) AND (instance:"regional") AND (db:("LILACS") AND year_cluster:("2013" OR "2015" OR "2014" OR "2012"))
Referencias identificadas	18
Referencias sin duplicados	18

Anexo 3. Diagrama de flujo de la búsqueda, tamización y selección de evidencia (búsqueda *de novo*).



Tomado de Liberati A, Altman D, Tetzlaff J, Mulrow C, Gotzsche P, Ioannidis J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and Journal of clinical epidemiology. 2009 Oct;62(10):e1-34.

Anexo 5. Listado de estudios incluidos en la evaluación.

1. Qin J, Sheng X, Wang H, Liang D, Tan H, Xia J. Assisted reproductive technology and risk of congenital malformations: a meta-analysis based on cohort studies. Archives of gynecology and obstetrics. 2015; 292(4):777-98.
2. Pandian Z, Gibreel A, Bhattacharya S. In vitro fertilisation for unexplained subfertility. The Cochrane database of systematic reviews. 2015;11
3. Johnson LNC, Sasson IE, Sammel MD, Dokras A. Does intracytoplasmic sperm injection improve the fertilization rate and decrease the total fertilization failure rate in couples with well-defined unexplained infertility? A systematic review and meta-analysis. Fertility and sterility. 2013; 100(3):704-11.
4. Gunn DD, Bates GW. Evidence-based approach to unexplained infertility: a systematic review. Fertility and sterility. 2016; 105(6):1566-74.
5. Nardelli AA, Stafinski T, Motan T, Klein K, Menon D. Assisted reproductive technologies (ARTs): Evaluation of evidence to support public policy development. Reproductive health. 2014; 11(1):1.

Anexo 6. Listado de estudios excluidos de la evaluación y razones para su exclusión.

1. Veltman-Verhulst SM, Cohlen BJ, Hughes E, Heineman MJ. Intra-uterine insemination for unexplained subfertility. The Cochrane database of systematic reviews. 2012.
   Razón: tiene una actualización de 2016 y no tiene todas las comparaciones de interés para esta evaluación.
2. Veltman-Verhulst SM, Hughes E, Ayeleke RO, Cohlen BJ. Intra-uterine insemination for unexplained subfertility. The Cochrane database of systematic reviews. 2016.
   Razón: no tiene todas las comparaciones de interés para esta evaluación
3. Rimm AA, Katayama AC, Katayama KP. A meta-analysis of the impact of IVF and ICSI on major malformations after adjusting for the effect of subfertility. Journal of assisted reproduction and genetics. 2011; 28(8):699-705.
   Razón: es el subanálisis de un estudio realizado previamente.
4. Farquhar C, Rishworth JR, Brown J, Nelen WL, Marjoribanks J. Assisted reproductive technology: an overview of Cochrane Reviews. The Cochrane Library. 2015.
   Razón: no tiene todas las comparaciones de interés
5. Pandian Z, Gibreel A, Bhattacharya S. In vitro fertilisation for unexplained subfertility. The Cochrane database of systematic reviews. 2012.
   Razón: Dentro de la búsqueda se encontró la versión actualizada de este estudio y fue incluida la versión más reciente

Anexo 7. Calidad de las revisiones sistemáticas incluidas en la evaluación (herramienta AMSTAR).

Criterio	Johnson 2013	Nardelli 2014	Qin 2015	Pandian 2015	Gunn 2016
1. ¿Fue provisto un diseño a priori? Se establecieron antes de conducir la revisión: ▪ La pregunta de investigación. ▪ Los criterios de inclusión.	Si	Si	Si	Si	Si
2. ¿La selección de los estudios y la extracción de datos fue duplicada? ▪ Existieron por los menos dos evaluadores independientes para la extracción de datos. ▪ Un procedimiento de consenso para resolver los desacuerdos.	Si	Si	Si	Si	Si
3. ¿Se realizó una búsqueda exhaustiva de literatura? ▪ La búsqueda incluyó al menos dos fuentes electrónicas. ▪ El reporte incluyó los años y las bases de datos usadas (por ejemplo, CENTRAL, EMBASE y MEDLINE). ▪ Las palabras clave, los términos MeSH y la estrategia de búsqueda fueron reportados. ▪ Todas las búsquedas fueron complementadas por consulta de revisiones, libros de texto, registros especializados, expertos en el campo de estudio específico y por revisión de las referencias en los estudios identificados.	No (no hubo búsqueda manual)	Si	Si	Si	No
4. ¿El estado de la publicación (por ejemplo, literatura gris) fue utilizado como criterio de inclusión? ▪ Los autores declararon que se buscó literatura independientemente del estado de la publicación. ▪ Se indicó si se excluyó o no algún reporte de la revisión sistemática, con base en su estado de publicación, lenguaje, etc.	No	Si	Si	Si	No
5. ¿Se presentó un listado de estudios (incluidos y excluidos)? ▪ Se presentó una lista de los estudios que fueron incluidos y excluidos.	No	Si	No	Si	No
6. ¿Se presentaron las características de los estudios incluidos? ▪ Se presentaron los datos de los estudios originales: participantes, intervenciones y desenlaces. ▪ Se reportaron las características en todos los estudios analizados: edad, raza, sexo, nivel socioeconómico, estado, duración y severidad de la enfermedad o comorbilidades.	Si	Si	Si	Si	Si
7. ¿La calidad de los estudios incluidos fue evaluada y documentada?					

Criterio	Johnson 2013	Nardelli 2014	Qin 2015	Pandian 2015	Gunn 2016
▪ Se definieron a priori los criterios de evaluación de calidad (por ejemplo, para estudios de efectividad, si los autores decidieron incluir solamente estudios aleatorizados, doble ciego, placebo controlados, o si el ocultamiento de la asignación se empleó como criterio de inclusión). ▪ Se consideraron ítems relevantes para otro tipo de estudios.	No	Si	Si	Si	No
8. ¿Se utilizó adecuadamente la calidad de los estudios para formular las conclusiones? ▪ Los resultados del rigor metodológico y la calidad científica se consideraron en el análisis, las conclusiones y explícitamente en la formulación de recomendaciones.	No	Si	Si	Si	No
9. ¿Fueron apropiados los métodos para combinar los hallazgos de los estudios? ▪ Se realizó una prueba para asegurar que los estudios fueran combinables, para evaluar su homogeneidad (por ejemplo, prueba ji cuadrado, I^2). ▪ Si la heterogeneidad existió, se debió usar un modelo de efectos aleatorios o se debió tomar en consideración la pertinencia clínica de combinar los estudios (¿es factible combinarlos?).|	Si	No aplica	Si	Si	No aplica
10. ¿Se evaluó la probabilidad de sesgo de publicación? ▪ La evaluación del sesgo de publicación debió incluir una combinación de ayudas gráficas (por ejemplo, gráfico de embudo, otras pruebas disponibles) o pruebas estadísticas (por ejemplo, prueba de Egger).	Si	No	Si	Si	No
11. ¿Se declaró la existencia de conflictos de interés? ▪ Las fuentes de financiación o apoyo fueron claramente reconocidas tanto en la revisión, como en los estudios incluidos.	Si	Si	Si	Si	No
Calidad global†	6/11 Media	9/10 (Alta)	10/11 (Alta)	11/11 Alta	3/10 Baja

NA: no aplica.

† Calidad global: baja (puntaje entre 0-3), media (puntaje entre 4-7) y alta (puntaje entre 8-11).Tomado de Shea BJ, Hamel C, Wells GA, Bouter LM, Kristjansson E, Grimshaw J, et al. AMSTAR is a reliable and valid measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. Journal of clinical epidemiology. 2009 Oct;62(10):1013-20. Traducción libre realizada por funcionarios de la Subdirección de Evaluación de Tecnologías en Salud, Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

Anexo 8. Características de las revisiones sistemáticas incluidas en la síntesis de evidencia.

	Johnson 2013	Nardelli 2014	Qin 2015	Pandian 2015	Gunn 2016
Tipo de revisión	Sistemática	Sistemática	Sistemática	Sistemática	Sistemática
Población	Parejas con infertilidad idiopática	Parejas de 18 años y mayores con infertilidad	Lactantes concebidos con técnicas de reproducción médicamente asistida y bebés concebidos naturalmente.	Parejas con infertilidad idiopática Parejas con diagnóstico de endometriosis mínima según la definición de American Society Fertility	Parejas con diagnóstico de fertilidad idiopática
Subgrupos	No fueron considerados		Lactantes nacidos por parto simple, gemelar o múltiple	Se evaluó la posible contribución de las diferencias en el diseño del ensayo y su aporte a la heterogeneidad identificada.	No fueron considerados
Comparaciones		Fertilización in vitro con y sin micro inyección espermática, concepción natural, inducción de la ovulación, inseminación intrauterina.	Fertilización in vitro con y sin microinyección espermática, inseminación intrauterina, concepción natural.	Fertilización in vitro (con o sin micro inyección espermática), manejo expectante, inseminación intrauterina con o sin estimulación ovárica. Para la estimulación ovárica fue usado: gonadotropinas, clomifeno o letrozole.	Manejo expectante y coito programado; citrato de clomifeno con o sin inseminación intrauterina; letrozoleee con o sin inseminación intrauterina; gonadotropinas con o sin inseminación intrauterina, con o sin fertilización in vitro (con o sin micro inyección espermática)
Desenlaces	Tasa de fertilización y tasa de fertilización fallida total	Indicadores de éxito del ciclo, embarazo, aborto espontáneo, nacidos vivos, embarazo múltiple.	Malformaciones congénitas (mayores y menores)	Tasa de nacidos vivos. Tasa de embarazos Embarazo múltiple Incidencia de síndrome de hiperestimulación ovárica Tasa de aborto espontáneo	Tasa de embarazo clínico por parejas, tasa de embarazo en curso y tasa de nacidos vivos.
Número de estudios (diseño) y pacientes incluidos	11 estudios con 901 parejas y 11.767 oocitos analizados.	33 Revisiones sistemáticas de la literatura, 3 estudios primarios	57 estudios de cohortes.	8 Ensayos clínicos aleatorizados de grupos paralelos, cinco de los cuales fueron ensayos multicéntricos.	13 Ensayos clínicos aleatorizados

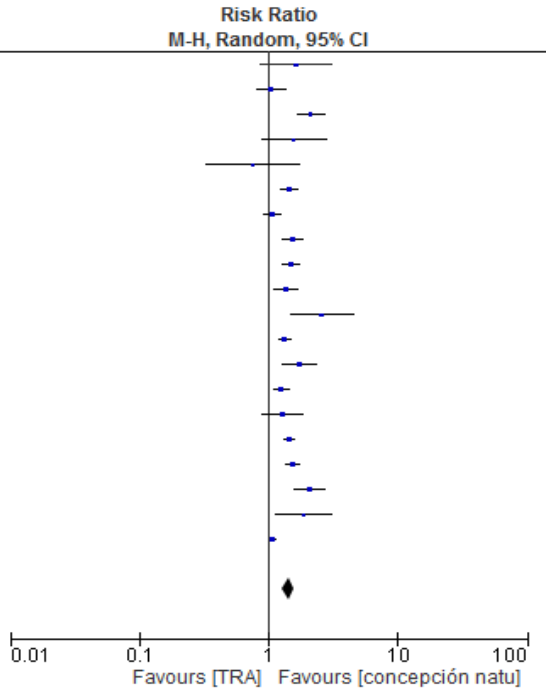
	Johnson 2013	Nardelli 2014	Qin 2015	Pandian 2015	Gunn 2016
Bases de datos consultadas	MEDLINE EMBASE	MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library, DARE, Web of Science, Scopus, CINAHL, PsycInfo	MEDLINE, Cochrane Library, China Biology Medicine disc, Chinese Scientific Journal Fulltext Databse, China National Knowledge Infrastructure, Wangfang Database, Google Scholar	Evidence Based Medicine (EBM) MEDLINE EMBASE CENTRAL PsycInfo CINAHL	MEDLINE
Fuentes de literatura gris	No fueron consultadas	Google, bases de datos de literatura gris y sitios web de guías, ensayos clínicos, expertos clínicos	No fueron consultadas	Referencias bibliográficas de los estudios incluidos. Documentos de eventos académicos. Comunicación con expertos y autores reconocidos en el área.	No fueron consultadas.
Fecha de búsqueda	No informada	Marzo de 2013	Agosto de 2014	Mayo de 2015	Septiembre de 2015
Rango de fecha de búsqueda	1992 a julio de 2012	2008-2013	No informado	Sin restricción	1966 a septiembre de 2015
Restricciones de lenguaje	No informado	Inglés	Ninguna	No informado	Inglés
Otros límites empleados	No informados	No informados	Ninguno	No informados	No informados
Calidad de los estudios primarios		Baja	Alta para 20 estudios (35.1%), Baja para 37 estudios (64.9%)	De muy baja a moderada	No informada
Fuentes de financiación		Alberta Health Technologies Decision Process	Fundamental Research Funds for the Maternal and Child Health Hospital of Human	Colaboración Cochrane	No informadas
Conclusiones			La evidencia de sesgo potencial de los estudios y de heterogeneidad debe ser cuidadosamente	La fertilización in vitro puede estar asociada con mayores tasas de nacidos vivos que el manejo expectante, pero no hay suficiente evidencia para	La fertilización in vitro con o sin micro inyección espermática no es superior en efectividad que el tratamiento con

	Johnson 2013	Nardelli 2014	Qin 2015	Pandian 2015	Gunn 2016
			evaluada. Los resultados de este estudio muestran que el riesgo de malformaciones congénitas se incrementa con las técnicas de reproducción médicamente asistida en 33% en todos los lactantes, 38% en los nacidos por parto simple, 18% en parto gemelar y 16% en nacidos en parto múltiple en comparación con los concebidos naturalmente.	concluirlo de forma sistemática. Los eventos adversos asociados con estas intervenciones no pudieron ser evaluados adecuadamente debido a la falta de evidencia.	gonadotropinas con o sin inseminación intrauterina para parejas con diagnóstico de infertilidad idiopática.

Anexo 9. **Meta-análisis de los estudios de alta calidad de la revisión sistemática de Qin y cols: riesgo de malformaciones congénitas de niños nacidos con técnicas de reproducción asistida versus concepción natural**

	Técnicas médicamente asis		Concepción natural			Risk Ratio	
Study or Subgroup	Events	Total	Events	Total	Weight	M-H, Random, 95% CI	Year
Dhont 1997	18	426	19	737	1.9%	1.64 [0.87, 3.09]	1997
Westergaard 1999	107	2245	103	2245	5.0%	1.04 [0.80, 1.35]	1999
Hansen 2002	101	1138	168	4000	5.3%	2.11 [1.67, 2.68]	2002
Koivurova 2002	21	304	25	569	2.2%	1.57 [0.90, 2.76]	2002
Place and Englert 2003	12	118	8	59	1.2%	0.75 [0.32, 1.73]	2003
Katalinic 2004	295	3372	488	8016	6.6%	1.44 [1.25, 1.65]	2004
Pinborg 2004	211	3393	596	10239	6.5%	1.07 [0.92, 1.24]	2004
Bonduelle 2005	324	977	117	538	6.1%	1.52 [1.27, 1.83]	2005
Klemetti 2005	195	4559	787	27087	6.5%	1.47 [1.26, 1.72]	2005
Olson 2005	107	1805	369	8422	5.7%	1.35 [1.10, 1.67]	2005
Agarwal 2005	18	76	24	261	2.3%	2.58 [1.48, 4.49]	2005
Halliday 2010	443	6946	1003	20838	7.0%	1.33 [1.19, 1.48]	2010
Wen 2010	80	1044	85	1910	4.6%	1.72 [1.28, 2.31]	2010
Pinborg 2010	612	10329	227	4800	6.5%	1.25 [1.08, 1.45]	2010
Hang 2010	49	1904	66	3269	3.8%	1.27 [0.88, 1.84]	2010
Davies 2012	513	6163	17546	302811	7.2%	1.44 [1.32, 1.56]	2012
Hansen 2012	239	2911	11174	207260	6.8%	1.52 [1.35, 1.72]	2012
Sagot 2012	86	1900	124	5700	4.9%	2.08 [1.59, 2.73]	2012
Farhangniya 2013	27	326	29	652	2.6%	1.86 [1.12, 3.09]	2013
Fedder 2013	2354	27025	5140	63854	7.5%	1.08 [1.03, 1.13]	2013
Total (95% CI)		**76961**		**673267**	**100.0%**	**1.43 [1.29, 1.58]**	
Total events	5812		38098				

Heterogeneity: Tau² = 0.03; Chi² = 126.10, df = 19 (P < 0.00001); I² = 85%
Test for overall effect: Z = 7.02 (P < 0.00001)



Anexo 10.

Informe del proceso participativo

Análisis de efectividad y seguridad e impacto fiscal de las técnicas de reproducción médicamente asistida para tratamiento de la infertilidad

Subdirección de Evaluación de Tecnologías en Salud (ETES)

Subdirección de Participación, Deliberación y Comunicaciones

Bogotá, diciembre de 2016

Contenido

1 Metodología 65
1.1 Diseño y refinamiento de la pregunta PICO clínica 65
1.1.1 Identificación y difusión actores clave 65
Reunión grupo focal 67
1.2 Refinamiento de eventos generadores de costos 67
Los asistentes a la reunión con este fin fueron: 67
2 Reuniones presentación y asesoría de la evaluación 67
3 Socialización evaluación 68
4 Proceso de divulgación en canales digitales del IETS 71
5 Política de transparencia 71

Introducción

El presente informe describe el proceso de participación, para el análisis de efectividad y seguridad e impacto fiscal de las técnicas de reproducción médicamente asistida para tratamiento de la infertilidad. Tecnologías priorizadas por el Ministerio de Salud y Protección Social dentro del marco del contrato interadministrativo N° 243 de 2016.

En este documento se presentan los actores clave invitados al proceso de participación, con especial énfasis en quienes tuvieran experiencia comprobada en el manejo de la enfermedad. El documento contiene algunas de las opiniones y recomendaciones obtenidas por los expertos a partir de su experiencia y práctica clínica, la cual es complementada con una revisión de la mejor evidencia disponible y la realización de entrevistas personales, en distintas Instituciones Prestadoras de Servicios de Salud con amplio reconocimiento en el tratamiento de la especialidad médica de la Evaluación.

Complementario a la búsqueda de información a través de la consulta de evidencia y los canales personalizados para obtener datos que respondan a los objetivos planteados, se publica en el sitio web del IETS un reporte preliminar, con la finalidad de obtener comentarios y recomendaciones del público en general. Por medio de la red social, Twitter, se difunde el protocolo de cada evaluación para comentarios.

Objetivo general

Describir los espacios de discusión y socialización del proceso de participación, para el análisis de efectividad y seguridad e impacto fiscal de las técnicas de reproducción médicamente asistida para tratamiento de la infertilidad.

Objetivos específicos

- Describir el proceso de participación en el refinamiento de la pregunta de investigación, diseñada con la estrategia PICO (población, intervención, comparadores, outcomes - desenlace), para ponerla en consideración del público en general y recibir observaciones sobre ésta, a través de la página web.

- Describir el proceso de participación en el refinamiento de la pregunta económica, diseñada con la estrategia PICO (población, intervención, comparadores, outcomes - desenlace), para ponerla en consideración del público en general y recibir observaciones sobre ésta, a través de la página web.

- Discutir y socializar con actores clave el modelo preliminar para la evaluación económica.

1. Metodología

Para el logro de los objetivos propuestos se realizaron las siguientes actividades:

1.1.1. Diseño y refinamiento de la pregunta PICO clínica

El diseño y refinamiento de la pregunta PICO clínica, tuvo como inicio un proceso de identificación de actores clave, para este proceso se determinó convocar las siguientes audiencias de interés así: centros de infertilidad, profesionales expertos en obstetricia, ginecología y urología, médicos en áreas asistenciales con experiencia en manejo de la enfermedad; asociaciones Científicas que los agremian, así como pacientes y cuidadores (Asociaciones de Usuarios).

En el caso de las agremiaciones las invitaciones fueron dirigidas al presidente o director para que al interior de estas entidades realizaran el proceso de delegación respectiva. A cada uno de ellos, se les envío invitación vía correo electrónico y vía telefónica se realizó confirmación de recibido de la carta de convocatoria y de asistencia, realizando la difusión del evento y la importancia de su participación. Al igual se surtió el proceso de convocatoria con los demás actores identificados.

1.1.2. Identificación y difusión actores clave

Los actores clave identificados y convocados a la reunión de diseño y refinamiento de la pregunta PICO clínica fueron los siguientes:

Nombre	Perfil
Edgar Iván Ortiz	Presidente. Federación colombiana de sociedades de obstetricia y ginecología FECOLSOG.
Ivonne Janneth Diaz Yamal	Médico Cirujano. Especialista en Ginecología y Obstetricia.. Estudios de Fertilidad y Reproducción Humana. Estudios relativos a la esterilidad y problemas de la reproducción. Directora Científica de la Unidad de Fertilidad PROCREACIÓN MÉDICAMENTE ASISTIDA. Federación colombiana de sociedades de obstetricia y ginecología FECOLSOG.
Luis Alberto Lobo Jacome	Presidente. Sociedad Colombiana de Urología.
Hernán Alonso Aponte Varón	Director. Sociedad Colombiana de Urología.
Alejandro Carvajal Obando	Urólogo. Hospital Universitario San Vicente de Paúl.
Pedro Nel Rueda Plata	Presidente. Asociación Colombiana de Endocrinología.
Luz Marina Araque Lara	Representante Legal. Asociación Colombiana de Endometriosis e Infertilidad.
Juan Carlos Mendoza Ávila	Director General. Asociación en Reproducción Humana /Asociación Colombiana de Fertilidad y Medicina Reproductiva.

Elkin Lucena	Director Científico General. Centro Colombiano de Fertilidad y Esterilidad (CECOLFES).
Harold Humberto Moreno Ortiz	Investigador. Centro Colombiano de Fertilidad y Esterilidad (CECOLFES).
Luis Eduardo Cavelier Castro	Gerente General. Procreación medicamente asistida.
Jose Ignacio Madero Cervera	Director. Clínica Eugin.
Ricardo Rueda Sáenz	Médico Cirujano. Ginecoobstetra. Especialista en Fertilidad. Centro de Fertilidad (REPROTEC)
Fidel Cano Franco	Director. Inser - Instituto de Fertilidad Humana.
Margarita Rehbein	Presidente. Profamilia.
Carlos Andres Zorro Rodriguez	Profamilia
Claudia Borrero Cabrera	Conceptum. Clínica de Fertilidad y Diagnóstico Prenatal.
Jorge Alberto García Ortega	Director Médico. Dejando huella fertilidad.
Verónica Isaza	Gerente. Consevidas.
Mónica Cuevas	Dirección médica. Centro de fertilidad clínica de la mujer.
Pedro Martinez	Director Médico. Centro de Fertilidad y Genética (NOVAFEM).
César González Encinales	Jefe Servicio Urología y Andrología. Hospital Central de la Policía Nacional. Director Científico. Androfertil.
Angela Patricia Cadavid Jaramillo	Coordinadora. Grupos de Investigación Colciencias. Grupo Reproducción.
Javier Enrique Fonseca Pérez	Grupos de Investigación Colciencias. Mesa de la Universidad del Valle de Trabajo en Gestación, Endocrinología y Reproducción (MUGER).
Dora Janeth Fonseca	Grupo de investigación. Análisis genéticos en infertilidad humana, enfermedades familiares y reacciones a medicamentos.
karem Franco Gruntoradora	Médico cirujano. Especialista en Ginecología y Obstetricia. Especialista en Reproducción Humana. Especialista en infertilidad. Asociación Colombiana de Fertilidad y Esterilidad. Asociación colombiana de Obstetricia y Ginecología. Asociación Colombiana de Endometriosis e Infertilidad.
Carlos Andrés Fandiño	Médico Cirujano. Especialista en Ginecología y Obstetricia. Especialista en Epidemiología Clínica. Especialista en Reproducción humana. Especialista en Reproducción. Clínica de la Mujer
Jorge A Ramirez García	Médico Cirujano. Ginecólogo. Asociación Colombiana de Endometriosis e Infertilidad.
Laura Rueda	Paciente de la asociación. Asociación Colombiana de Endometriosis e Infertilidad.

1.1.3. Reunión grupo focal

Se realizó una reunión de grupo focal el día 18 de julio de 2016 en las instalaciones del Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud. El desarrollo de la reunión permitió al grupo desarrollador identificar, discutir y validar la pregunta elementos de la pregunta PICO que guía tanto el estudio de efectividad y seguridad de los tratamientos de medicina reproductiva como del impacto fiscal de los mismos. (Ver Anexo N°1 acta de reunión)

Estos son los expertos que asistieron a la reunión de grupo focal:

Nombre	Perfil
Carlos Andrés Zorro	Infertilidad. Profamilia.
Carlos Andrés Fandiño	Especialista reproducción. Clínica de la mujer.
Hernán Aponte	Director comisión salud pública. Sociedad Colombiana de Urología.
Jorge A. Ramírez	Ginecólogo. Infectólogo. ASCOEN.
Karim Franco Gruntoradora	Ginecóloga infertilidad. Cenefert.
Harold Moreno	Ginecóloga infertilidad. Cecolfes.
Alejandro Carvajal Ovando	Especialista en urología y andrología. Hospital San Vicente de Paúl.

1.1.4. Refinamiento de eventos generadores de costos

Los asistentes a la reunión con este fin fueron:

Nombre	Perfil
Ángela Arango	Jefe Fecundación invitro. Asociados en reproducción humana.
Juan Carlos Mendoza	Asociados en reproducción humana.

1.1.5. Reuniones presentación y asesoría de la evaluación

Se realizaron tres reuniones de presentación de la evaluación a centros de fertilidad, así:

Primera reunión realizada el 29/09/2016 con los siguientes asistentes:

Nombre	Perfil
Andrés Gutiérrez	Médico. Reprotec.

Deisy Judith Mora	Gerente. Reprotec.
Eduardo Castro	Médico. Reprotec.

Segunda reunión realizada el 29/09/2016 con los siguientes asistentes:

Nombre	Perfil
Ivonne Díaz Yamal	Presidente. Fecolsog.
Juan Carlos Mendoza	Ginecólogo. Fecolsog.

Segunda reunión realizada el 30/11/2016 con los siguientes asistentes:

Nombre	Perfil
Eduardo Castro	Ginecólogo. Reprotec.

1.1.6. Socialización evaluación

Se realizó una socialización en la que se presentó el desarrollo de la evaluación a los representantes de los centros de infertilidad del país identificados por el grupo desarrollador.

Los actores identificados fueron:

NOMBRE	ENTIDAD	CARGO
Alejandro Carvajal Obando	Hospital Universitario San Vicente de Paúl	Urólogo
Ana Villa	Inser - Instituto de Fertilidad Humana	Coordinadora
Andrés Gutiérrez Aparicio	Centro de Fertilidad (REPROTEC)	Director
Angela Patricia Cadavid Jaramillo	Grupos de Investigación Colciencias: Grupo Reproducción	Coordinadora
Carlos Andrés Fandiño	Clinica de la Mujer	Especialista en Reproducción
Carlos Andres Zorro Rodriguez	Profamilia	Delegado
CARLOS ARTURO VIVAS RAMIREZ	Unifertil - Unidad de Medicina Reproductiva	Director científico
Carlos Gabriel Sarria Fernández	Profamilia	Experto
César González Encinales	Androfértil - Unidad de andrología y medicina sexual infertilidad Clínica de Andrología y Sexología	Jefe Servicio Urología y Andrología Hospital Central de la Policía Nacional / Director Científico Androfertil

Claudia Borrero Cabrera	Conceptum, Clínica de Fertilidad y Diagnóstico Prenatal.	Director
Deysi Mora	Centro de Fertilidad (REPROTEC)	Gerente
DIANA MILENA CUINTACO GONZÁLEZ	Fecolsog-Federación Colombiana de Ginecología y Obstetricia	Gerente General y Representante Legal
Dora Janeth Fonseca	Grupo de investigación Análisis genéticos en infertilidad humana, enfermedades familiares y reacciones a medicamentos	Experta
Edgar Iván Ortiz	Federación colombiana de sociedades de obstetricia y ginecología FECOLSOG	Presidente
Eduardo Casto Valderrama	Centro de Fertilidad (REPROTEC)	Director
Elkin Lucena	Centro Colombiano de Fertilidad y Esterilidad - CECOLFES	Director Científico General
Fidel Cano Franco	Inser - Instituto de Fertilidad Humana	Director
Germán Darío Arango Palau	Fertivida	Director
Guido de Jesus Parra Anaya/Martha Arrázola	Instituto de Reproducción Humana-Procrear	Director científico
Harold Humberto Moreno Ortiz	Delegado Centro Colombiano de Fertilidad y Esterilidad (CECOLFES)	Investigador
Hernán Alonso Aponte Varón	Sociedad Colombiana de Urología	Director
Ivonne Janneth Díaz	Procreación Medicamente Asistida - PMA/FECOLSOG	Directora Científica/Presidenta
Jaime Saavedra Saavedra	Fecundar - Centro de Reproducción Humana	Director
Jaime Santiago Machicado Herrera	Clínica Machicado	Director
Javier Enrique Fonseca Pérez	Grupos de Investigación Colciencias: Mesa de la Universidad del Valle de Trabajo en Gestación, Endocrinología y Reproducción (MUGER)	Experto
Javier Noriega Rangel/Tatiana Ovallos	NACER - FOSCAL	Director Científico
JIMMY CASTAÑEDA	Fecolsog-Federación Colombiana de Ginecología y Obstetricia	Director de Educación Federación Colombiana de Obstetricia y Ginecología
Jorge A Ramirez García	Asociación Colombiana de Endometriosis e Infertilidad	Ginecólogo
Jorge Alberto García Ortega	Dejando Huella Fertilidad	Director Médico
Jorge Alberto García Ortega	Dejando huella fertilidad	Director Médico

Jorge Ramírez	Funcopi - Fundación Colombiana de Parejas Infertiles	Presidente
Jose Ignacio Madero Cervera	Clínica Eugin	Director
Juan Carlos Mendoza Ávila	Asociación en Reproducción Humana /Asociación Colombiana de Fertilidad y Medicina Reproductiva	Director General
Juan Carlos Rodríguez Leonel	Gestamos - Unidad de Medicina Reproductiva	Director Médico y Científico
Julio Usta Dumar	Ceres	Director Médico
KARIN FRANCO GRUNTORADOVA	Cefert - Centro de Fertilidad	Director
Laura Rueda	Asociación Colombiana de Endometriosis e Infertilidad	Paciente de la asociación
Luis Alberto Lobo Jacome	Sociedad Colombiana de Urología	Presidente
Luis Eduardo Cavelier Castro	Procreación medicamente asistida	Gerente General
Luis Emilio Escalante	Centro de Reproducción y Salud de la Mujer	Director
Luz Janeth Forero / Claudia Gomez	Profamilia	Gerente de Proyectos e Investigaciones
Luz Marina Araque Lara	Asociación Colombiana de Endometriosis e Infertilidad	Representante Legal
Margarita Rehbein	Profamilia	Presidente
Mónica Cuevas	Centro de fertilidad clínica de la mujer	Dirección médica
Pedro Martinez	Centro de Fertilidad y Genética (NOVAFEM)	Director Médico
Pedro Nel Rueda Plata	Asociación Colombiana de Endocrinología.	Presidente
Rafael Camacho/Ludivia Pascuas	Unidad de Medicina Reproductiva - Imbanaco	Director
Ricardo Rueda Sáenz	Centro de Fertilidad (REPROTEC)	Director
Veronica Isaza	Consevidas	Gerente

Los asistentes a la reunión fueron:

Nombre	Cargo
Carolina Larrarte	Calidad. Cecolfes.
Juan Vargas	Director científico. Profamilia.
Karim Franco	Ginecólogo. Celfif.
Deisy Mora	Gerente. Reprotec.
Jorge I. Rojo	Gerente salud. Profamilia.
Eduardo Castro	Ginecólogo. Reprotec.
Juan Carlos Mendoza	Director.
Ivonne Díaz Yamal	Ginecólogo. PMA. Clínica Marly
Carlos Zorro	Ginecólogo. Clínica de la mujer.
Carlos Fandiño	Ginecólogo. Clínica de la mujer.

Proceso de divulgación en canales digitales del IETS

Dentro de su proceso de difusión contempló también la divulgación de piezas de comunicación en los siguientes canales:

- Sitio web: www.iets.org.co
- Los documentos preliminares y protocolos se subieron a la página web del instituto a fin de recibir comentarios, observaciones del público en general.
- Se informó a través de la red social Twitter @IetsColombia que se encontraban disponibles los protocolos de efectividad y seguridad y análisis económico para comentarios.

Política de transparencia

Para garantizar la transparencia de los procesos, todos los actores involucrados (tanto el grupo desarrollador como los demás participantes) en las diferentes fases de la evaluación de tecnologías en salud, deben declarar conflictos de intereses, mediante el diligenciamiento del formato establecido para ello. En algunos casos y dependiendo del proceso que se esté llevando a cabo se diligenciarán acuerdos de confidencialidad. En todos los casos, adjunta a estos requisitos, la persona deberá enviar la hoja de vida actualizada.

Las declaraciones de conflictos de intereses son analizados por un comité conformado para tal fin. El comité emite una calificación sobre los potenciales conflictos de intereses estableciendo si corresponden a conflictos inexistentes, probables o confirmados. De acuerdo con la calificación emitida se condicionará la participación de los actores en el proceso1.

Según la política de transparencia del IETS, la clasificación supone que:

Una vez evaluada la naturaleza y los tipos de conflictos de intereses, se determinará el grado de participación, bajo la siguiente clasificación:

Clasificación A: se permite la participación en la totalidad de las actividades para las que fue convocada o requerida.

Clasificación B: se limita su participación a los procesos en los que se identifique que su intervención no estará afectada por los intereses declarados.

Clasificación C: se excluye de participar en cualquiera de las etapas del proceso independiente del tema que se esté tratando.

Los límites para la clasificación B y C serán definidos por el comité de conflictos de intereses, teniendo en cuenta los potenciales conflictos identificados y su naturaleza, el grado de influencia que estos tengan en el adecuado desarrollo del proceso y en el cumplimiento de los objetivos de la política institucional de transparencia.

La siguiente fue la calificación emitida por el comité de conflictos de intereses a la información referida por los expertos en su declaración de intereses y copia de su hoja de vida actualizada:

Nombre	Categoria conflicto de interes
Hernán Alonso Aponte Varón	A
Alejandro Carvajal Obando	A
Harold Humberto Moreno Ortiz	A
Carlos Andrés Zorro Rodriguez	B-Tema biofarmacos
Karem Franco Gruntoradora	A
Carlos Andrés Fandiño	A
Jorge A Ramirez García	A

Anexos

Anexo N°1

Acta N°1

Técnicas de reproducción médicamente asistida para tratamiento de la infertilidad. Análisis de efectividad y seguridad e impacto fiscal.

Subdirección de Evaluación de Tecnologías en Salud (ETES)

Subdirección de Participación y Deliberación

Fecha: Octubre 9 de 2016

Hora: 6:00 pm

Lugar: Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud, Autopista Norte # 118- 30. Oficinas 201-202, Bogotá D.C.

Objetivo

Identificar, discutir y validar la pregunta elementos de la pregunta PICO que guía tanto el estudio de efectividad y seguridad de los tratamientos de medicina reproductiva como del impacto fiscal de los mismos.

Participantes

Expertos clínicos:

▪ Dr. Carlos Andrés Zorro Rodríguez	Profamilia Fertilidad (delegado)
▪ Dr. Hernán Alonso Aponte Varón	Sociedad Colombiana de Urología
▪ Dr. Alejandro Carvajal Obando	Hospital Universitario San Vicente de Paúl
▪ Dr. Harold Humberto Moreno Ortiz	Delegado Centro Colombiano de Fertilidad y Esterilidad (CECOLFES)
▪ Dra. Karem Franco Gruntodarova	Asociación Colombiana de Endometriosis e Infertilidad
▪ Dr. Jorge A Ramirez	Fundación Colombiana de Parejas Infértiles

- Dr. Carlos Andrés Fandiño — Centro Fertilidad – Clínica de la Mujer
- Dr. Carlos Carvajal — Sociedad Colombiana de Urología.

Funcionarios IETS:

- Aurelio Mejía Mejía, Subdirector ETES – IETS.
- Esperanza Peña Torres, Epidemióloga senior, ETES – IETS
- Giancarlo Romano Gómez. Economista, ETES – IETS
- Alejandro Gavilán, Comunicador Social, Subdirección Participación IETS.

Agenda

1. Presentación del IETS.
2. Presentación del propósito del análisis de impacto fiscal de tecnologías de reproducción asistida.
3. Presentación para la definir población, tipos de intervención en tratamientos de medicina reproductiva, los comparadores apropiados de tales tecnologías y los resultados o desenlaces a considerar para definir el alcance del estudio.
4. Realización de ronda de preguntas y discusión para identificar, discutir y validar los elementos en el punto 3.
5. Cierre de la reunión.

Desarrollo

1. Se discute la definición de la población que potencialmente puede ser diagnosticada con problemas de infertilidad, de acuerdo con las incidencias y prevalencias de infertilidad en Colombia. Se admite que en Colombia no hay estudios que cuantifique la prevalencia o incidencia de los problemas de infertilidad.

2. Se establece la diferencia entre tecnologías de reproducción asistida de baja y alta complejidad y se determina que las nominaciones de inseminación artificial homóloga y heteróloga como de baja complejidad y fertilización in vitro e inyección intracitoplasmática como de alta complejidad. Todas están comprendidas dentro de lo que se conoce como medicina reproductiva.

3. Se acoge la definición de la OMS para la definición de infertilidad, teniendo presente las diferencias asociadas a la edad que modula y median la definición de infertilidad y las patologías de base que causan problemas de infertilidad. Esto es, se hace diferenciación por edad y patología subyacente en la definición de infertilidad.

4. Se discute el alcance de la definición de infertilidad para acotarla para efectos del estudio de impacto fiscal.

5. Se propone estudiar las propuestas de cobertura de medicina reproductiva en países como Reino Unido, España, Francia, Canadá, Estados Unidos, Argentina, Chile entre otros, porque ello orienta tanto de las prácticas como el deber ser de las mismas y ayuda a determinar qué tratamientos específicos pueden ser objeto de cobertura en el Plan de Beneficios en Salud dadas las características del sistema sanitario colombiano.

6. Se hace necesario, según los expertos hacer estudios de costo efectividad de los los distintos tipos de tratamientos y a la luz de las prácticas de cobertura de tratamientos de problemas de fertilidad en distintos sistemas de salud.
7. Se discute la definición de pareja, porque dependiendo de ella se determina la extensión de la población objeto de cobertura potencial. En principio pareciera que no debe excluirse ningún tipo de parejas según el criterio de los participantes.

La reunión termina sobre la base de

1. Advertir que es difícil tener una definición de infertilidad pero que para fines de cobertura se requiere una clara.
2. Se recomienda revisar cómo otros países han abordado, desde la perspectiva del sistema de salud, los problemas y tratamientos de infertilidad. En particular se sugiere revisar las experiencias de Reino Unido, España, Francia, Canadá, Estados Unidos, Argentina, Chile, México, Costa Rica.

Transcriptor

- Giancarlo Romano Gómez. Economista, ETES.

Asistentes

Nombre	Perfil
Hernán Alonso Aponte Varón	Director. Sociedad Colombiana de Urología.
Alejandro Carvajal Obando	Urólogo. Hospital Universitario San Vicente de Paúl.
Harold Humberto Moreno Ortiz	Investigador. Centro Colombiano de Fertilidad y Esterilidad (CECOLFES).
Carlos Andres Zorro Rodriguez	Profamilia
karem Franco Gruntoradora	Médico cirujano. Especialista en Ginecología y Obstetricia. Especialista en Reproducción Humana. Especialista en infertilidad. Asociación Colombiana de Fertilidad y Esterilidad. Asociación colombiana de Obstetricia y Ginecología. Asociación Colombiana de Endometriosis e Infertilidad.
Carlos Andrés Fandiño	Médico Cirujano. Especialista en Ginecología y Obstetricia. Especialista en Epidemiología Clínica. Especialista en Reproducción humana. Especialista en Reproducción. Clinica de la Mujer
Jorge A Ramirez García	Médico Cirujano. Ginecólogo. Asociación Colombiana de Endometriosis e Infertilidad.

MINSALUD

Carrera 13 No. 32-76, piso 1, Bogotá.
www.minsalud.gov.co
@MinSaludCol

IETS
Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud

Autopista Norte #118-30, oficina 201
Bogotá D.C.
contacto@iets.org.co
www.iets.org.co
ietscolombia
ietscolombia.blogspot.com
@ietscolombia