



VNIVERSITAT
ID VALÈNCIA

PROGRAMA DE DOCTORADO EN DISEÑO, GESTIÓN Y EVALUACIÓN DE POLÍTICAS
PÚBLICAS DE BIENESTAR SOCIAL DEL INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN EN POLÍTICAS DE
BIENESTAR SOCIAL -POLIBIENESTAR-

TESIS DOCTORAL

EL EFECTO DEL ESTRÉS Y SU INFLUENCIA EN EL FALLO RECURRENTE DE IMPLANTACIÓN EMBRIONARIA

M^a DEL PILAR DOLZ DEL CASTELLAR PAREJA

DIRECTORES

DRA ESTRELLA DURÁ FERRANDIS

DRA PATRICIA DÍAZ GIMENO

ENERO 2025

Dña Estrella Durá Ferrandis, Catedrática del Departamento de Personalidad, Evaluación y Tratamientos Psicológicos de la Universitat de València, y miembro del Instituto de Investigación en Políticas de Bienestar Social -Polibienestar- de la Universitat de València.

Dña Patricia Díaz Gimeno, Licenciada en Biología y Doctora por la Universidad de Valencia en Ginecología y Obstetricia, Investigadora principal Miguel Servet en Fundación IVI - Instituto de Investigación Sanitaria La Fe (IIS La Fe) en el grupo de Biomarcadores, Medicina Genómica, Estadística y Análisis Masivo de datos en Reproducción Humana Asistida y líder del grupo de Medicina Reproductiva Genómica y de Sistemas en Fundación IVI (Instituto Valenciano de Infertilidad).

HACEN CONSTAR:

Que la presente memoria, titulada “El efecto del estrés y su influencia en el fallo recurrente de Implantación embrionaria”, corresponde al trabajo original realizado bajo su dirección por Dña. Maria del Pilar Dolz del Castellar Pareja, para su presentación como Tesis Doctoral en el Programa de Doctorado en Diseño, Gestión y Evaluación de Políticas Públicas de Bienestar Social de la Universitat de València.

Y para que conste firman el presente certificado en Valencia, a 18 de Diciembre de 2024.

ESTRELLA|
DURA|
FERRANDIS

Firmado digitalmente por
ESTRELLA|DURA|
FERRANDIS
Fecha: 2024.12.29
10:57:45 +01'00'

PATRICIA|
A|DIAZ|
GIMENO

Firmado digitalmente por
PATRICIA|DIAZ|
GIMENO
Fecha: 2024.12.18
15:40:30 +01'00'



VNIVERSITAT
ID VALÈNCIA

PROGRAMA DE DOCTORADO EN DISEÑO, GESTIÓN Y EVALUACIÓN DE POLÍTICAS
PÚBLICAS DE BIENESTAR SOCIAL DEL INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN EN POLÍTICAS DE
BIENESTAR SOCIAL -POLIBIENESTAR-

TESIS DOCTORAL

EL EFECTO DEL ESTRÉS Y SU INFLUENCIA EN EL FALLO RECURRENTE DE IMPLANTACIÓN EMBRIONARIA

M^a DEL PILAR DOLZ DEL CASTELLAR PAREJA

DIRECTORES

DRA ESTRELLA DURÁ FERRANDIS

DRA PATRICIA DÍAZ GIMENO

ENERO 2025

RESUMEN

El impacto del estrés en los resultados de los tratamientos de reproducción asistida ha sido foco de debate para la comunidad científica durante las últimas décadas dando lugar a una considerable cantidad de estudios en la literatura. La presente tesis, llevada a cabo en la clínica IVI Valencia a partir de 2019, reclutó un total de 70 pacientes para una caracterización psicológica y molecular. Se determinó el estado emocional y el nivel de estrés de este grupo de pacientes a través de inventarios de personalidad, recursos de afrontamiento y autoinformes, estableciendo criterios de inclusión que describiremos a lo largo de este trabajo. A su vez, se analizaron e identificaron diferentes marcadores moleculares de estrés y ansiedad mediante una prueba médico quirúrgica que fue llevada a cabo en el momento álgido y preciso del periodo de receptividad endometrial descrito como ventana de implantación. Posteriormente, estas pacientes se sometieron a un ciclo de reproducción asistida en el cual se anotó el resultado de gestación para poder determinar el efecto del estrés en el éxito reproductivo. Los resultados sugieren que el estrés podría jugar un papel determinante en el éxito o el fracaso de estos tratamientos, resaltando la relevancia de investigar este factor con mayor profundidad. Esta tesis busca ampliar el conocimiento sobre la relación entre el estrés y los resultados reproductivos, incorporando nuevas variables no exploradas previamente. Si se demuestra que estados prolongados de estrés y ansiedad afectan los resultados reproductivos durante la ventana de implantación, y se identifican los cambios en los biomarcadores implicados, se podrían desarrollar protocolos preventivos para detectar a pacientes con alto riesgo de fallo de implantación. Esto permitiría optimizar las tasas de éxito de los tratamientos y mejorar la atención integral y personalizada a los pacientes.

Palabras clave: Reproducción asistida / Estrés / Evaluación psicológica / Implantación embrionaria / Receptividad endometrial / Fallo de implantación / Biomarcador

ABSTRACT

The impact of stress on the outcomes of assisted reproductive treatments has been a topic of debate within the scientific community for decades, resulting in a substantial body of literature. This doctoral thesis, conducted at the IVI Valencia clinic in 2019, included a total of 70 patients who underwent both psychological and molecular characterization. The emotional state and stress levels of these patients were assessed using personality inventories, coping resources, and self-reports, with inclusion criteria detailed throughout this work. Simultaneously, various molecular markers of stress and anxiety were analyzed and identified through a medical-surgical procedure performed at the precise and critical moment of endometrial receptivity, known as the implantation window. Subsequently, these patients underwent an assisted reproductive cycle, during which pregnancy outcomes were recorded to determine the effect of stress on reproductive success. The findings suggest that stress may play a decisive role in the success or failure of these treatments, emphasizing the importance of further investigation into this factor. This thesis aims to expand the understanding of the relationship between stress and reproductive outcomes by incorporating previously unexplored variables. If prolonged states of stress and anxiety are shown to affect reproductive outcomes during the implantation window, and the associated changes in implicated biomarkers are identified, preventive protocols could be developed to detect patients at high risk of implantation failure. This would enable optimization of treatment success rates and enhance the comprehensive, personalized care provided to patients.

Keywords: Assisted reproduction / Stress / Psychological assessment / Embryo implantation / Endometrial receptivity / Biomarkers

Al Dr. Marcial Dolz Del Castellar Pareja, mi querido hermano.

AGRADECIMIENTOS

La investigación, es un aprendizaje que no siempre proviene de las respuestas encontradas, sino de las preguntas que nos obligan a replantear nuestras certezas. En este camino, las creencias que guían nuestras reflexiones están profundamente marcadas por la influencia de las personas que han dejado huella en nuestra vida.

Me gustaría empezar agradeciendo la labor de las directoras de esta tesis, a la Dra Estrella Durá Ferrándis, tutora también de este trabajo, por transmitirme sus conocimientos, por su empeño en motivarme y por su paciencia, a la Dra Patricia Díaz Gimeno por depositar su confianza en mi para esta investigación.

Agradecer también a todos los trabajadores de la clínica IVI Valencia desde profesionales médicos, biólogos, sanitarios, atención al paciente y servicios. En especial, a mis compañeros del departamento de donación, que han sido parte de mi familia durante los últimos 20 años. A la Dra Pilar Alamá por permitirme desarrollar con total libertad y autonomía el ejercicio de mi profesión. Dr Romero, entrañable compañero como entrañables son también las secretarías médicas de ovodonación con las que he compartido trabajo, comidas, confidencias y muy buenos ratos durante tantos años, Geno, Mar y Eva, de gran ayuda también en los trabajos de investigación. Así como a la excelente bióloga Maria Luisa Pardiñas.

A mis compañeras y compañeros psicólogos del grupo IVI en España y en el resto del mundo, con los que formo un gran equipo. Sin olvidar mi agradecimiento al Dr Pellicer, Dr Remohí y Rosa M^a De Castellví, fundadores de esta gran empresa, el Instituto Valenciano de Infertilidad, por permitir que me uniera a ellos para cuidar emocionalmente de sus pacientes, y a la Dra Ruiz que lo hizo posible.

Mi agradecimiento igualmente a mis amistades, que afortunadamente son muchas más de las que se pueden contar con los dedos de una mano y con las que he compartido mis mejores momentos. A mis buenas compañeras de colegio y amigas, Rosa, Lagrimas y

Teresa. A mis profesoras de Bachiller que influyeron en mi curiosidad por conocer cosas nuevas. A mi compañera, amiga y estupenda psicóloga Amalia.

Agradecimiento también a mi familia, abuelos, tíos, primos y sobrinos. A mis hermanos, a mis padres que fueron tres, Marcial que siempre está presente en mí, Eugenio que me inculcó la importancia de adquirir una formación y de ser buena persona y mi madre Irene, valiente y resiliente, que me enseñó a ser positiva y a apreciar la vida. A mis hijas Isabel Casilda, Irene y Blanca, por el suplemento de felicidad que han añadido a mi existencia y por lo orgullosa que estoy de ellas. A Gracia y Claudina, por ser parte de las mujeres importantes de mi vida. Y, por último, a Dios y a la vida, que me han dado tanto.

ÍNDICE TEMÁTICO

1. INTRODUCCIÓN	25
1.1. Justificación	27
1.2. Antecedentes	28
1.2.1. Ansiedad/estrés y su relación con la infertilidad.....	29
1.2.2. Evolución del significado cultural de la esterilidad.....	35
1.2.3. Impacto emocional en esterilidad	36
1.2.4. Técnicas de reproducción asistida (TRA).....	40
1.2.4. Hormonas clave en Reproducción humana	47
1.2.5. La Ventana de implantación	49
1.3. Objetivos	50
1.4. Hipótesis	51
2. METODOLOGÍA	55
2.1. Diseño del trabajo de Investigación	55
2.2. Criterios de inclusión	55
2.3. Procedimiento e intervención.....	57
2.4. Instrumentos para la caracterización psicológica	58
2.4.1. STAI	59
2.4.2. Neuroticismo	60
2.4.3. Cuestionario de Recursos de Afrontamiento	63
2.4.4. Encuesta de Hábitos de vida	65
2.5. Instrumentos para la caracterización molecular	65
2.6. Variables del estudio	68
2.7. Metodología estadística.....	70

2.7.1. Organización de Datos	70
3. RESULTADOS.....	73
3.1. Pacientes del estudio.....	73
3.2. Resultados de la caracterización psicológica	74
3.2.1. STAI. El Test de Ansiedad	74
3.2.2. Neuroticismo Factor del Neo-FFI.....	77
3.2.3. Cuestionario de Recursos de Afrontamiento del CSI.....	78
3.2.4. Encuesta de Hábitos de Vida	84
3.2.5. Relaciones entre las distintas variables psicológicas	86
3.3. Resultados de la caracterización molecular.....	90
3.3.1. Relación entre ansiedad/estrés y marcadores moleculares	90
3.3.2. Resultados respecto al éxito/fracaso reproductivo.....	92
4. DISCUSION	97
5. CONCLUSIONES.....	105
6. REFERENCIAS	109
7. ANEXOS	117
7.1. Cuestionarios.....	117
7.2. Hoja de información al paciente	124
7.3. Consentimiento informado.....	130

ÍNDICE DE TABLAS/CUADROS

Tabla 1. Características de las diferentes técnicas de reproducción existentes.....	40
Tabla 2. Criterios de inclusión y exclusión	57
Tabla 3. Resultados de los análisis descriptivos del STAI	76
Tabla 4. Porcentaje de la muestra con percentiles inferiores y superiores a 60 en Ansiedad Estado y Ansiedad Rasgo del STAI.....	77
Tabla 5. Resultados descriptivos de Neuroticismo	77
Tabla 6. Porcentajes correspondientes a los percentiles altos, medios y bajos en Neuroticismo otorgado por el NEO-FFI	78
Tabla 7. Resultados descriptivos de las estrategias de afrontamiento	84
Tabla 8. Los porcentajes correspondientes a las puntuaciones altas, medias y bajas en las estrategias de afrontamiento.....	84
Tabla 9. Resultados de los cuestionarios de Hábitos saludables	86
Tabla 10. Análisis de la Ansiedad Rasgo y su relación con el resto de variables psicológicas.....	88
Tabla 11. Análisis de la Ansiedad Estado y su relación con el resto de variables psicológicas....	89
Tabla 12. Resultados de las concentraciones de metabolitos entre los distintos niveles de estrés	91
Tabla 13. Proporciones de pacientes estresadas y no estresadas con respecto a las concentraciones de cortisol en el endometrio	91
Tabla 14. Relaciones entre los niveles endometriales de metabolitos en función a su punto de corte y los resultados de embarazo.....	93

ÍNDICE DE FIGURAS/IMÁGENES

Figura 1. Diseño y circuito del estudio	58
Figura 2. Diagrama de flujo del estudio	73
Figura 3. Dispersión de la correlación entre neuroticismo y ansiedad rasgo	86
Figura 4. Dispersión de la correlación entre neuroticismo y ansiedad estado	87

ABREVIACIONES/ACRÓNIMOS

AE – Ansiedad Estado

AR – Ansiedad Rasgo

AVP – Arginina vasopresina

Beta-hCG – Beta gonadotrofina coriónica humana, conocida como la hormona del embarazo

DHEA – Dehidroepiandrosterona

CRD – Cuaderno de Recogida de Datos

CRH – Hormona liberadora de corticotropina

CSI – Inventario de Estrategias de Afrontamiento / *Coping Strategies Inventory*

E2 – Estradiol

ERA – Test de receptividad endometrial / *Endometrial Receptivity Assay*

EOC – Estimulación ovárica controlada

ESHRE – Sociedad Europea de la Reproducción Humana y Embriología / *European Society of Human Reproduction and Embryology*

FIV – Fecundación *In Vitro*

FIVI – Fundación Instituto Valenciano de Infertilidad

FSH – Hormona folículo estimulante

GNRH – Hormona liberadora de gonadotropina

hCG – Gonadotropina coriónica humana

HIP – Hoja de Información al Paciente

ICSI – Inyección intracitoplasmática

IA – Inseminación artificial

IAH – Inseminación artificial con semen homólogo (pareja)

IAD – Inseminación artificial con semen de donante

IMC – Índice de Masa Corporal

IVI – Instituto Valenciano de Infertilidad

LH – Hormona Luteinizante

MCI – Masa Celular Interna

NEO-FFI – Versión reducida del NEO-PI-R

NEO-PI-R – Inventario de Personalidad NEON Revisado / *Revised NEO Personality Inventory*

ng/g – Nanogramo por gramo

µg/g – Microgramo por gramo

OMS – Organización Mundial de la Salud

PC – Percentil

PD – Puntuación Directa

PGT – Diagnóstico genético preimplantacional

RA – Reproducción Asistida

SAS – *Statistical Anxiety Scale*

SER – Estudio del nivel de estrés en la ventana de implantación y su influencia en el éxito reproductivo

SIVIS – Plataforma digital de gestión de la información de IVI

SPSS – *Statistical Package for Social Sciences*

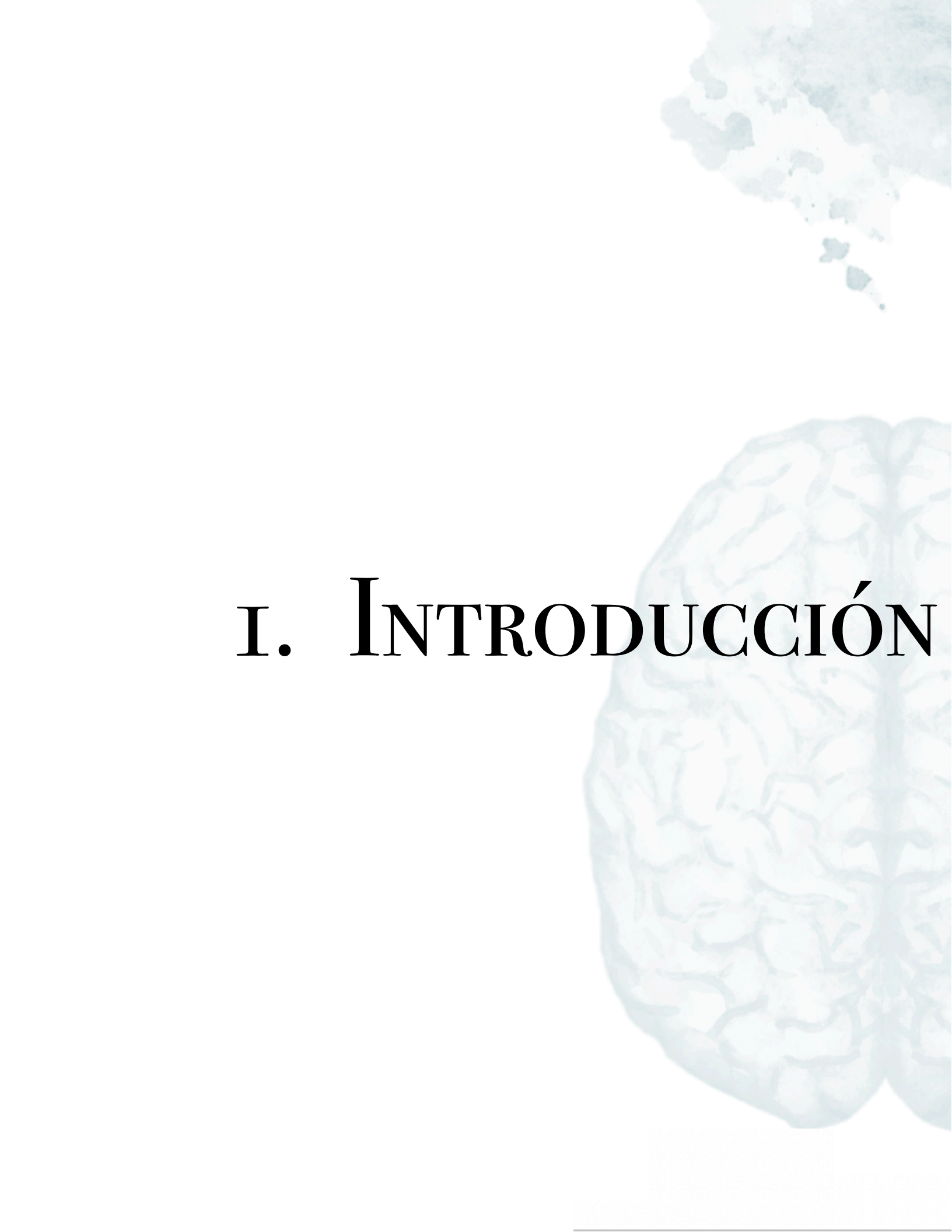
STAI – Inventario de Ansiedad Estado-Rasgo / *State-Trait Anxiety Inventory*

TRA – Técnicas de Reproducción Asistida

VIH – Virus de la inmunodeficiencia humana

VHB – Virus de la hepatitis B

VHC – Virus de la hepatitis C



I. INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

La infertilidad es un fenómeno complejo que afecta a un número significativo de parejas en todo el mundo. Este problema de salud reproductiva va más allá de las dimensiones físicas, involucrando aspectos psicológicos que impactan profundamente en la vida emocional y mental de quienes lo experimentan.

El diagnóstico de infertilidad o esterilidad altera el bienestar emocional de las personas involucradas. La medicina reproductiva en los últimos años ha alcanzado importantísimos logros, pero aun así los tratamientos pueden ser largos en el tiempo y costosos, generando o agravando los estados emocionales en los pacientes y que pueden interferir en el buen curso del propio tratamiento y en los resultados del mismo (Muñoz Seclen, 2018).

El fallo de implantación embrionaria es una de las principales causas de infertilidad en los tratamientos de reproducción asistida, afectando aproximadamente al 10% de las parejas que recurren a técnicas como la Fecundación *in vitro* (FIV). Este fenómeno ocurre cuando, tras la transferencia de embriones aparentemente viables al útero, no se logra la implantación adecuada en el endometrio, lo que impide el inicio de una gestación exitosa (Coughlan, 2014). La implantación embrionaria es un proceso altamente complejo y multifactorial, que involucra la interacción entre el embrión y el endometrio en una ventana temporal específica. Factores tanto embrionarios como uterinos pueden influir en este proceso, tales como alteraciones genéticas o cromosómicas del embrión, problemas en la receptividad endometrial y desbalances inmunológicos u hormonales metabólicos.

Podemos afirmar que las técnicas de reproducción asistida (TRA) son la solución para los múltiples problemas de la infertilidad humana. Pero también hemos comprobado la presión que ejerce el proceso en sí mismo sobre las pacientes, desde el sentimiento que produce saberse estéril, hasta el condicionamiento que supone someterse a las técnicas invasivas que conllevan los tratamientos. El estrés y la ansiedad son emociones comunes

experimentadas por mujeres que se someten a tratamientos de reproducción asistida (Moreno-Rosset et al., 2008). Estas emociones pueden surgir debido a la incertidumbre, las expectativas y las presiones asociadas con el proceso. Enfrentarse a la idea de que no es posible tener un hijo biológico resulta más dañino y ansiógeno que el malestar derivado de los propios tratamientos (Domar et al., 1993).

La Organización Mundial de la Salud (OMS), afirma que el talón de Aquiles de la sociedad actual es la ansiedad. En 2017, 260 millones de personas en el mundo sufrieron trastornos asociados a esta emoción, según se afirma en datos recogidos en el informe sobre la *Caracterización de los problemas de salud no transmisibles a partir de los registros clínicos de atención primaria*, documento publicado por el Ministerio de Sanidad, la prevalencia de los trastornos de ansiedad en la población española general es del 12,6%, con mayor proporción entre las mujeres (16,5%) que entre los hombres (8,7%) (World Health Organization, 2023).

La OMS alerta en comunicación de prensa 2023 en Ginebra, que muchas personas padecen esterilidad en algún momento de su vida, cerca del 17,5% de los adultos, es decir, alrededor de uno de cada seis. Además, afirma que *“la esterilidad, puede causar mucha angustia, estigmatización, dificultades económicas y afectar al bienestar mental y psicosocial de las personas”* (Ghebreyesus et al., 2024).

Muchos estudios también confirman que las pacientes sufren altos niveles de ansiedad tras los fracasos sucesivos para conseguir el embarazo. Tanto las alteraciones emocionales como su intensidad están condicionadas por variables sociodemográficas, edad, género, presencia de otros hijos, diagnóstico, tiempo de tratamiento, abortos de repetición, entre otros (Moreno-Rosset et al., 2008). Los estados prolongados de estrés y ansiedad pueden alterar la liberación normal de algunas hormonas implicadas en el ciclo menstrual de las mujeres (Rodríguez, 2000). También sabemos que el estrés se produce como respuesta del cuerpo ante situaciones amenazantes y libera cortisol, una hormona esteroidea producida en las glándulas suprarrenales (Chai et al., 2023). Tenemos

conocimiento por estudios publicados que han reportado que el estrés puede afectar a la fisiología reproductiva y que nombraremos más adelante, pero no hay estudios que nos permitan conocer cómo influye el estrés a nivel endometrial en el momento de la implantación embrionaria.

Por ello, en este estudio se investiga la relación entre la respuesta al estrés y la ansiedad con los cambios producidos en el endometrio, prestando especial atención a las características psicológicas de las pacientes y a los biomarcadores que provocan estos cambios en la fisiología endometrial y que intervienen en la implantación del embrión en el útero materno.

1.1. Justificación

Hasta la fecha, no hay investigaciones concluyentes que determinen si el estrés emocional y la ansiedad causan infertilidad. El enfoque que le damos al trabajo de investigación en el cual basamos esta tesis, sería un enfoque global e integrado que permita conocer con exactitud las vías moleculares por las cuales el estrés y la ansiedad crónicos están influyendo en el éxito reproductivo a nivel endometrial. Es decir, entender cómo se relacionan los cambios que produce el estrés crónico y la ansiedad en el organismo con las hormonas esteroideas y con el ciclo menstrual en el preciso momento de la implantación del embrión en el endometrio. Contar con conocimientos más precisos sobre la infertilidad y su relación con el estrés y la ansiedad permitirá realizar un abordaje psicoterapéutico más eficaz. Esto nos ayudará a poder decidir cuándo y cómo intervenir, optimizando el costo-beneficio del tratamiento psicológico para los pacientes.

Como afirma Veiga *“Si podemos concienciar a los profesionales que trabajan en medicina reproductiva y a sus pacientes, acerca de la importancia de abordar el estrés como un factor que puede mejorar la fertilidad, reducir el número probable de ciclos de tratamiento y disminuir la tasa de abandono de los mismos, se lograrían intervenciones multidisciplinarias más eficaces”* (Veiga et al., 2013). Con este tipo de estudio se entenderá

mejor el rol del profesional de la psicología, no solamente como agente de psicoeducación y contención emocional, sino como un profesional que, aportando herramientas para abordar el estrés, podría influir directa e indirectamente sobre la fertilidad (Veiga et al., 2013). Creemos que esta investigación es original, novedosa y sus resultados podrían ayudar a determinar la relación entre el estrés crónico y ansiedad con la fisiología endometrial en términos de receptividad, así como a identificar las vías moleculares por las cuales se produce este efecto y en consecuencia diseñar protocolos de diagnóstico preventivo para las pacientes con este riesgo. Todo esto podrá lograrse gracias a determinar cuál es el método más fiable para medir la respuesta a la ansiedad, definiendo los parámetros psicológicos y moleculares que más se correlacionen con dicha alteración molecular a nivel endometrial.

Por tanto, se prevé que las conclusiones extraídas repercutan positivamente en las consecuentes intervenciones de tratamiento integral (médico y psicológico), consiguiendo identificar mejor a las pacientes con potencial riesgo y mejorando los resultados a nivel reproductivo proveyendo una medicina reproductiva personalizada, preventiva y de precisión.

1.2. Antecedentes

Se hace imprescindible una presentación y aclaración de conceptos actuales y a lo largo de la historia, definir ansiedad y estrés en el contexto de la reproducción asistida a través de estudios publicados, el significado la esterilidad, describir las TRA, y el papel de las hormonas en reproducción humana, además de una revisión de estudios en este sentido para comprender los retos y múltiples implicaciones médicas, personales, sociales y psicológicas de la Reproducción Humana Asistida (Yeste, 2024), y comprender también la línea de investigación que conlleva este trabajo.

1.2.1. Ansiedad/estrés y su relación con la infertilidad

Desde finales de siglo XX, numerosos estudios planteaban hipótesis acerca de una mayor prevalencia de sintomatología ansiosa depresiva en mujeres infértiles comparándolas con población general. Durante la década de los 90, se llevaron a cabo varias investigaciones sobre parejas infértiles en tratamiento de reproducción, demostrando que el nivel de estrés experimentado influye de manera significativa en la calidad de la relación de pareja, en la adherencia a los tratamientos y en la respuesta a estos, reflejada en la tasa de embarazo y el número de ciclos necesarios para lograr una gestación (Domínguez, 2010).

Uno de los estudios más relevantes, cuyos resultados sin embargo no apoyaron la hipótesis, es el trabajo, *“Distrés emocional en mujeres infértiles”* dirigido por Jacky Boivin en 2011 (Boivin et al., 2011). Se trata de un metaanálisis de estudios psicosociales prospectivos. Realizaron búsquedas en PubMed, Medline, Embase, PsycINFO, PsychNET, ISI Web of Knowledge e ISI Web of Science para encontrar artículos publicados desde 1985 hasta marzo de 2010.

Los criterios de inclusión para la selección de los estudios fueron que la angustia emocional (ansiedad o depresión) en las mujeres se midiera antes del inicio de la estimulación de los ovocitos, es decir al principio del tratamiento de reproducción; el resultado (embarazo o no embarazo) se valoró en el primer ciclo de tratamiento realizado. El tratamiento consistía en la aplicación de la técnica FIV con inyección intracitoplasmática (ICSI) y también con la técnica de inseminación artificial (IA), técnicas que explicaremos más adelante.

Los estudios seleccionados fueron 14 y el objetivo general era comprobar si había una relación entre el estado emocional de las pacientes y el resultado de los tratamientos de reproducción asistida. Una vez analizado el metaanálisis, concluyeron que la ansiedad previa al tratamiento, no se asocia con el resultado del mismo después de un ciclo con TRA. Los hallazgos entre las pruebas de estado emocional previos al tratamiento de reproducción

asistida y los resultados, no fueron significativos para afirmar que la ansiedad o depresión influyan de manera clara en los resultados.

Uno de los más recientes estudios es el realizado en China: *“Desregulación del cortisol en mujeres infértiles por ansiedad y su influencia en el resultado del tratamiento de FIV”*. Se trata de un estudio transversal prospectivo cuyo objetivo fue evaluar la desregularización del cortisol y su correlación con la ansiedad que padecen las mujeres infértiles y más concretamente su influencia en los resultados de la FIV (Chai et al., 2023). Según estos autores, el desajuste de la llamada hormona del estrés, el cortisol, se asocia con la ansiedad. Decidieron medir el cortisol sérico matutino en 110 mujeres con problemas para procrear de forma natural y 112 mujeres sin problemas de salud, sanas y de las mismas edades que el grupo de infértiles. Se utilizó una escala de ansiedad de autoevaluación, *Statistical Anxiety Scale* (SAS) para la evaluación de la ansiedad en mujeres infértiles. 109 mujeres se sometieron a tratamiento de FIV y fueron caracterizadas psicológicamente con la escala de ansiedad SAS.

Después de los tratamientos de FIV, las mujeres con puntuaciones altas en la SAS (>50) o niveles de cortisol (>22.25 mg/dL) demostraron una tasa de embarazo más baja (8%-10,3%) y necesitaron más ciclos de FIV para conseguir el embarazo. Después de los resultados los autores sugieren que la evaluación de trastornos psicológicos y la alteración de las hormonas del estrés no deben pasarse por alto. Un cuestionario de ansiedad y una prueba rápida de cortisol podrían incluirse en el protocolo de tratamiento para proporcionar una mejor atención médica.

Un estudio del año 2000 que, pese a ciertas limitaciones, marcó un punto de partida para siguientes estudios de reproducción asistida y psicología fue: *“Impacto de las intervenciones psicológicas grupales en las tasas de embarazo en mujeres infértiles”* dirigido por Alice Domar. El propósito de este estudio fue evaluar si las intervenciones psicológicas pueden incrementar las tasas de embarazo en mujeres con infertilidad. Las dos intervenciones grupales más comunes para estas mujeres eran los grupos de apoyo y el

enfoque cognitivo-conductual (mente/cuerpo); por ello, se seleccionaron estas dos metodologías para la investigación. La hipótesis planteada era: Si la afectación psicológica de ansiedad, estrés o depresión disminuye la tasa de embarazo tras tratamiento de reproducción asistida, las terapias psicológicas que disminuyen los síntomas, deberían asociarse con un aumento de las tasas de embarazo (Domar et al., 2000).

El programa Mente/Cuerpo de enfoque cognitivo-conductual que se aplicaba a las pacientes, estaba estructurado en 10 sesiones de dos horas cada una. Las participantes eran 54 mujeres con síntomas depresivos y ansiedad, en distintas etapas del proceso de infertilidad. Las técnicas empleadas incluyen relajación, ejercicio físico, fomento de emociones positivas, reestructuración cognitiva, expresión emocional, estrategias para gestionar miedos, yoga, reducción del estrés y refuerzo de la autoafirmación.

Una vez terminado el programa hicieron un seguimiento de la historia clínica de cada paciente y concluyeron afirmando que las tasas de embarazo a término, fueron significativamente mayores en mujeres con apoyo e intervención psicológica que aquellas que no tuvieron intervención psicológica (Domar et al., 2000).

Un estudio similar al anterior fue el de *“Terapias cognitivo conductuales con parejas con infertilidad idiopática”*. Es un estudio realizado en Alemania, como población de estudio tomaron a 17 parejas con infertilidad de origen desconocido cuyas indicaciones médicas de tratamiento eran coitos programados en días fértiles de la mujer. Organizados en dos grupos, uno de ellos, grupo control, no recibiría apoyo terapéutico psicológico y el otro participaría en un programa de terapia compuesto por módulos para optimizar conductualmente la posibilidad de concepción, mejorar el funcionamiento y la satisfacción sexual, reducir los pensamientos de impotencia y, de ser necesario, mejorar las habilidades de comunicación conyugal (Tuschen-Caffier et al., 1999).

El grupo de terapia mostró mejoras con respecto al grupo control en la concentración de espermatozoides valorado mediante espermiograma, una reducción en los sentimientos

de impotencia y una disminución de la tensión en la relación de pareja. Al finalizar la terapia, los participantes siguieron el coito programado de manera más consistente y reportaron placer y satisfacción sexual sin variaciones significativas durante la fase no fértil del ciclo menstrual. A los seis meses de seguimiento, se observó una reducción en los pensamientos centrados en los problemas. Además, la tasa de nacimientos vivos fue más alta en el grupo que recibió terapia en comparación con muestras epidemiológicas con respecto al grupo control. Los autores concluyeron afirmando que la terapia cognitivo-conductual podría ser un enfoque eficaz para el tratamiento de la infertilidad (Tuschen-Caffier et al., 1999).

En la misma línea, otro trabajo de investigación se realizó desde la unidad de psicología de nuestro centro IVI Valencia que presentamos en el Congreso internacional de IVI en Palma de Mallorca (Dolz 2002): *"Incidencia positiva de los Programas de Apoyo Psicológico en los Tratamientos de Reproducción Asistida"* publicado en la revista Iberoamericana de fertilidad en 2002. Utilizamos un Programa de Apoyo Psicológico dirigido a parejas con problemas de infertilidad, compuesto por 8 sesiones que abordaban temas como la provisión de información específica, técnicas de relajación, autocontrol, entrenamiento en habilidades personales y reestructuración cognitiva. Reclutamos a 60 pacientes en tratamiento de reproducción asistida, de las cuales 35 tuvieron oportunidad de beneficiarse del Programa de Apoyo y los 25 restantes después de una cita en la unidad de psicología, no llegaron a cumplir las sesiones del programa y se determinó como grupo control. Se realizó un seguimiento durante dos años de sus historias clínicas.

El grupo que siguió el programa de apoyo psicológico mostró una tasa de embarazos del 54%, en comparación con el 28% en el grupo de control. Además, se observaron diferencias significativas en la tasa de abandono de los tratamientos, con un 5,7% en el grupo de intervención frente al 37,5% en el grupo de control. El dato más relevante y explicativo de esa diferencia de tasa de embarazo fue el alto porcentaje de abandono de tratamiento en el grupo control. Se concluyó que las intervenciones psicológicas en pacientes en tratamiento de fertilidad mejoraban en general el curso de los tratamientos

aumentando su calidad de vida, influyendo en el ajuste marital y las pacientes presentaban mayor adhesión al tratamiento realizando, mayor número de ciclos y consecuentemente aumento de la probabilidad de éxito final.

Otra serie de estudios han relacionado el estrés con los niveles de cortisol para ver su influencia en los resultados de las TRA. Por ejemplo, el de Nepomnaschy y colaboradores demostraron que las mujeres con niveles elevados de cortisol en la orina, un biomarcador del estrés crónico comparable a la presencia de azúcar en la orina de personas diabéticas, tienen mayor probabilidad de sufrir abortos espontáneos (Nepomnaschy et al., 2006). De manera similar, An y colaboradores reportaron que las pacientes con dificultades para concebir presentan niveles más altos de ansiedad y depresión, medidos mediante cuestionarios psicológicos, además de niveles elevados de cortisol y norepinefrina en suero (An et al., 2013). Por su parte, Buck Louis y colaboradores también evidenciaron que el estrés disminuye las probabilidades de concepción durante los días de la ventana de implantación, posiblemente a través de la activación del sistema nervioso simpático (Buck Louis et al., 2011). Finalmente, Lynch y colaboradores identificaron una relación entre los niveles de alfa-amilasa en saliva, otro biomarcador de la respuesta al estrés, y la reducción de la fertilidad (Lynch et al., 2014). Sin embargo, hasta la fecha no se han realizado estudios que analicen los niveles de cortisol u otros biomarcadores del estrés crónico en el endometrio para investigar su relación con los resultados reproductivos y la receptividad endometrial.

Desde el punto de vista molecular, son muchos los estudios que sostienen que el estrés altera los niveles de producción de hormonas reproductivas, sobre todo de aquellas implicadas en la ovulación. En este sentido, vale la pena mencionar un estudio realizado con animales que resultó muy importante para la investigación en reproducción humana y que relaciona el estrés animal con la reproducción asistida en granjas. En este estudio realizado por Dobson y Smith en el año 2000, con animales demuestran, que el estrés crónico a través del cortisol inhibe la secreción de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) que hace

que la hipófisis elabore y libere la hormona luteinizante (LH), que a su vez ayuda a regular el ciclo menstrual y la producción de óvulos, y la hormona foliculoestimulante (FSH), cuya función es regular el ciclo reproductivo dificultando la maduración de los folículos y retrasando el pico de LH necesario para que se produzca la ovulación (Dobson & Smith, 2000). Por otro lado, se ha reportado un aumento en el número de inseminaciones necesarias y tiempo necesario para concebir en especies bovinas sometidas a diversos tipos de estrés (Dobson & Smith, 2000).

El estrés en este ámbito se define como la incapacidad del animal para hacer frente a su entorno y parece ser que influye en diversas funciones en su organismo, disminución del potencial genético, tasa de crecimiento, en la producción de leche y en la fertilidad. Los autores observaron y compararon dos grupos de animales. Un grupo de vacas lecheras criadas en un entorno favorable de pastos naturales y en buenas condiciones y otro grupo de vacas que por circunstancias estaban sufriendo diversas condiciones clínicas estresantes. La evidencia fue que los diversos factores estresantes afectan la eficiencia reproductiva del ganado del segundo grupo y, además, los estudios de comportamiento de los animales se constataron que los cambios en la jerarquía social de estos animales en periodos de reproducción podían afectar también a la fertilidad. Las vacas que aumentaron su status social, eran más fértiles y daban mejor leche.

Los autores explican el vínculo entre las situaciones de estrés de los animales con la subfertilidad. Estímulos físicos y psicológicos, como puede ser el transporte de unas horas en un vehículo, produce en las vacas un aumento inmediato y constante de las concentraciones de arginina vasopresina (AVP) hormona liberadora de corticotropina (CRH) en sangre. Los ovocitos que están creciendo dentro del folículo, mantienen contacto directo con células de la granulosa a través de la zona pelúcida (Moor et al., 1980). Por tanto, los acontecimientos que influyen en la función folicular pueden tener efectos directos sobre la viabilidad de los ovocitos. No es fácil investigar los efectos del estrés en la reproducción por la complejidad tanto de factores estresantes como de las diferencias individuales en la

respuesta a estos estímulos. Pero sí queda patente que los estímulos estresantes pueden influir en la secreción de hormonas clave para la reproducción. El estudio sobre el estrés, revela la complejidad de los mecanismos regulatorios que ha evolucionado en los organismos multicelulares, donde los sistemas de comunicación intracelular endocrino y nervioso juegan roles fundamentales. A su vez, este trabajo sirvió para mejorar las condiciones de los animales en granjas, en los transportes y también mejoró la fertilidad.

1.2.2. Evolución del significado cultural de la esterilidad

A lo largo de la historia, la conciencia del ser humano sobre su existencia y su capacidad para proyectarse en el tiempo, se ha vinculado estrechamente a la procreación. La preocupación por la fecundidad ha evolucionado influenciada por diversas culturas y creencias. Desde tiempos antiguos, conceptos como maternidad, paternidad, pareja y familia han experimentado cambios en su significado. La relación entre fertilidad y bendición divina, así como la asociación de la infertilidad con desgracia y castigo, ha permeado diversas culturas, incluyendo la hebraica, donde la cantidad de hijos se consideraba un reflejo del favor divino. Para los hebreos la cantidad de hijos en una familia se traducía como bendiciones que Dios les regalaba y cuantos más hijos tuviera una mujer, más seguridad y reconocimiento social y divino, garantía de la estima de su esposo (Salmo 127:35).

El deseo de procrear se vincula a la trascendencia en el tiempo, superando la inmediatez de la vida. Procrear, en cierto modo, contrarresta la angustia de la conciencia de la muerte y contribuye al bienestar social mediante la continuidad de la especie (Molina, 2006).

La sociedad ha tenido a lo largo de la Historia un concepto negativo de la infertilidad, siendo algo que se relacionaba con la mujer por la obiedad del embarazo. La ciencia puso de manifiesto, no hace mucho, que la infertilidad no es exclusivamente femenina (Molina, 2006).

En la actualidad, las tecnologías reproductivas no solo interesan a científicos y profesionales médicos, sino que afectan a toda la sociedad. La reproducción asistida plantea desafíos éticos, legales y económicos, convirtiendo la elección reproductora en un asunto público. Las nuevas tecnologías despiertan reacciones diversas en la sociedad, desde asombro hasta rechazo, cuestionando las leyes naturales o divinas (Sanchez-Urrutia, 2000). Los avances tecnológicos, especialmente en reproducción asistida, generan debates morales, políticos y religiosos. La influencia de la tradición judeocristiana se refleja en la moralidad social, mientras que la diversidad cultural y religiosa influye en la aceptación de estas tecnologías. La discusión sobre el comienzo de la vida humana, influenciada por conceptos biológicos, filosóficos y legales, plantea desafíos éticos (Sanchez-Urrutia, 2000).

Por estos desafíos éticos los profesionales de la salud deben considerar diversos aspectos en la práctica clínica con personas en tratamiento de fertilidad, como evaluar el significado cultural y social de la infertilidad para cada paciente, ofreciendo orientación y apoyo psicológico, abordando la infertilidad como una dificultad de la pareja, involucrando al hombre en el proceso de tratamiento, considerando el nivel educativo, las creencias religiosas, analizando las expectativas, asegurando objetivos compartidos en la búsqueda de ser padres y madres.

1.2.3. Impacto emocional en esterilidad

La concepción y el consiguiente embarazo, el parto y la crianza son considerados históricamente en las sociedades como acontecimientos naturales, necesarios y enriquecedores. Siendo estas definiciones en general ciertas, la Psicología las considera como crisis evolutivas en la vida de las personas ya que involucran cuestiones muy importantes como proyecto y propósito de vida, responsabilidad, independencia, evolución, libertad y compromiso. La forma en que las personas se enfrentan a estos hechos va a marcar e influir en el desarrollo emocional y psicológico (Stybel, 1994).

Como señala el Dr. Uribe Larrea en 2008 entre los pacientes en tratamiento de reproducción asistida, suele haber un subgrupo que Boivin estima en un 20% que presentan factores de riesgo a desarrollar malestares emocionales cuando se enfrentan a los ciclos de tratamiento (Uribe Larrea, 2008). Estos factores pueden ser:

1) Personales: psicopatología pre-existente, infertilidad primaria, ser mujer, considerar la paternidad como un objetivo central de la vida de un adulto, y utilizar estrategias de evitación para hacer frente al problema

2) Situacionales o sociales: pobre relación matrimonial, red social empobrecida, y situaciones o personas que recuerdan la infertilidad.

3) Relacionados con el tratamiento: efectos secundarios asociados con la medicación, situaciones que amenazan el objetivo del embarazo, y los momentos de toma de decisiones relacionados con un tipo u otro de tratamiento

Actualmente, se sabe que aproximadamente entre el 25% y el 65% de los pacientes sometidos a tratamientos de Reproducción Asistida experimentan en algún momento síntomas clínicos significativos, principalmente ansiedad, pero también se observan proporciones considerables de síntomas de depresión, desesperanza, culpabilidad, baja autoestima, entre otros (Guerra & Moreno, 2010).

Como ya dijimos en la Introducción, la propia OMS señala que la incapacidad para concebir se ha convertido en un problema de salud global que afecta a millones de personas en todo el mundo que están en la edad de tener descendencia (González-Caballero et al., 2022). Según los datos disponibles, entre 48 millones de parejas y 186 millones de individuos sufren de infertilidad en todo el mundo. Básicamente, se trata de un trastorno en el sistema reproductivo, ya sea masculino o femenino, que impide lograr un embarazo después de 12 meses o más de mantener relaciones sexuales sin protección. Cerca del 17,5% de los adultos presentan este problema, por lo que resulta urgente aumentar el

acceso a una atención a los problemas de la esterilidad asequible y de calidad para quienes la necesitan (González-Caballero et al., 2022).

De acuerdo con las estimaciones, la prevalencia de la esterilidad varía poco de una región a otra y las tasas son similares en los países de ingresos altos, medianos y bajos, lo cual demuestra que se trata de un importante problema de salud pública en todos los países y todas las partes del mundo (Comunicado de prensa de la OMS 4 de abril de 2023). La OMS incluye la infertilidad a través de CIE10 como enfermedad crónica (Pérez-Ortega & Barraca-Mairal, 2018). La aparición de una enfermedad siempre produce un impacto emocional en las personas que la padecen, ya que suponen una amenaza clara a la propia vida y seguramente limitaciones en su vida diaria incluyendo un tratamiento igualmente crónico. Es evidente que la esterilidad no impone esas limitaciones físicas a quienes las padecen y no existe tampoco amenaza a la vida (Jurad et al., 2008). Pero la realidad clínica es que un número elevado de personas en tratamiento de fertilidad, presentan reacciones emocionales parecidas o igualadas a las que presentan pacientes oncológicos (Domar et al., 1993).

El diagnóstico de esterilidad/infertilidad provoca en principio una crisis vital en las personas, supone un problema cuya posible solución está en manos de otros y además aparece la sensación de incertidumbre ya que la posibilidad de no conseguirlo está presente. El diagnóstico es la constatación de que el proyecto de vida de ser padres se viene abajo y la sensación de que no se tienen recursos para afrontarlo. Aparece una afectación emocional que altera todas las áreas de la vida de una persona (Moreno-Rosset et al., 2008).

Según Guerra y Moreno, estas crisis provocan cambios afectando los procesos internos de los protagonistas, sus creencias, actitudes, sentimientos y expectativas y generan sensaciones de falta de control, tristeza, sentimientos de injusticia y ansiedad. Aunque la infertilidad/esterilidad se da en un alto porcentaje de la sociedad, es vivido por los pacientes como algo individual y sintiéndose solos ante el problema. Todas estas características llevan a los pacientes a experimentar sintomatología a nivel cognitivo,

sensación de fracaso y la impotencia en la resolución y afrontamiento del problema, a nivel psicológico, shock emocional con sentimientos de confusión, negación inicial del problema, culpa y tristeza, a nivel fisiológico aparecen los síntomas de la tan temida ansiedad. Los tratamientos en los centros de reproducción asistida tampoco son fuente de tranquilidad en los pacientes. La falta de información que poseen los pacientes en los inicios no ayuda y se viven con la sensación de pérdida de control de sus vidas, se viven también con muchas dudas y miedos al fracaso y dificultad para tomar decisiones ante opciones que se les ofrecen. Es cierto también que después del diagnóstico de infertilidad, los tratamientos van a suponer un momento de esperanza para los pacientes ya que se trata probablemente de la solución (Guerra & Moreno, 2010).

El inicio del tratamiento supone un cambio radical en sus vidas, centrando el foco en el problema y dejando de realizar, en muchas ocasiones, actividades que antes realizaban en su día a día. Algunos autores destacan variables sociodemográficas que determinarían las diferencias en la afectación interpersonal. Por ejemplo, el género. Las mujeres en general llevan peor que los hombres el aceptar una relación de pareja sin hijos y cursan los tratamientos con mayor afectación y con síntomas ansiosos depresivos. La edad es un estresor en sí mismo, cuanto más tiempo pase, menor capacidad biológica para procrear y por tanto más infertilidad. El tipo de infertilidad, los hombres reaccionan peor cuando la infertilidad es de causa masculina, mientras que la reacción de las mujeres no depende tanto de la etiología. Ahora bien, el diagnóstico idiopático, es decir de origen desconocido genera mucha inquietud tanto en varones como en mujeres. El tiempo de tratamiento también afecta a ambos y añadir también los fracasos sucesivos de tratamiento y los abortos de repetición generan, como es de esperar, momentos muy críticos (Moreno-Rosset et al., 2008).

Tenemos que decir por experiencia, que los pacientes una vez aceptado el problema y decidido qué tratamiento van a seguir, tienen expectativas muy altas, debido por un lado a falta de información y por otro a una publicidad engañosa con respecto a los avances

científicos en temas de reproducción que, efectivamente han sido muy notables en los últimos años, pero que siguen siendo procesos complejos y en algunos casos complicados.

1.2.4. Técnicas de reproducción asistida (TRA)

Tabla 1. Características de las diferentes técnicas de reproducción existentes.

Técnica	Descripción	Ventajas	Desventajas	Indicaciones Comunes
<i>Inseminación Intrauterina (IA)</i>	Colocación de espermatozoides directamente en el útero.	Procedimiento menos invasivo. Costo relativamente bajo.	Tasa de éxito más baja en comparación con FIV. Puede requerir múltiples ciclos.	Infertilidad inexplicada - Disfunción ovulatoria. Factor cervical.
<i>Fecundación In Vitro (FIV)</i>	Unión de óvulos y espermatozoides fuera del cuerpo. Los embriones se transfieren al útero.	Alta tasa de éxito. Posibilidad de seleccionar embriones saludables.	Costoso y puede ser emocionalmente desafiante. Procedimiento invasivo.	Bloqueo de trompas de Falopio. Infertilidad inexplicada Baja reserva ovárica.
<i>Inyección Intracitoplasmática de Espermatozoides (ICSI)</i>	Inyección directa de un solo espermatozoide en un óvulo.	Alta tasa de fertilización en casos de infertilidad masculina severa. Utilizable con baja calidad o cantidad de espermatozoides.	Riesgo de daños al óvulo. Similar a FIV en cuanto a invasividad y costo.	Infertilidad masculina severa. Fallos previos de fecundación con FIV.
<i>Transferencia de Embriones</i>	Transferencia de embriones al útero.			Es la técnica final de una FIV
<i>Donación de Óvulos</i>	Uso de óvulos de una donante para la fecundación y transferencia al útero de la receptora.	Permite el embarazo en mujeres con reserva ovárica baja o sin óvulos funcionales. Altas tasas de éxito.	Costoso. Puede implicar consideraciones éticas y emocionales complejas.	Fallos repetidos en FIV. Baja reserva ovárica. Mujeres en edad avanzada.
<i>Donación de Espermatozoides</i>	Uso de espermatozoides de un donante para IA o FIV.	Opciones para parejas con infertilidad masculina severa o mujeres solteras. Relativamente sencillo y menos costoso.	Consideraciones éticas y emocionales. Necesidad de consentimiento legal.	Infertilidad masculina severa. Mujeres solteras o parejas femeninas.

Inseminación artificial

Las Inseminaciones Artificiales Homólogas (IAH; con espermatozoides de la pareja) y de Donante (IAD) están fundamentadas en los siguientes aspectos:

- Estimulación ovárica controlada (EOC): se busca el desarrollo de varios folículos ováricos mediante una pauta de estimulación con gonadotropinas. La EOC se inicia entre el día 2-5 del ciclo.
- Inducción de la ovulación: Cuando por ecografía transvaginal, los folículos alcanzan un diámetro de 18-19 mm el de mayor tamaño, se procede a la administración de gonadotropina coriónica humana (hCG) y se programa para la inseminación intrauterina los dos días consecutivos.
- Capacitación del semen: Las muestras son capacitadas en el laboratorio mediante el sistema de gradientes de densidad, que permite separar los espermatozoides móviles progresivos de aquellos móviles no progresivos e inmóviles.
- Existen varios tipos de inseminación dependiendo de dónde dejemos el semen capacitado: intracervical, intrauterina, intratubárica, intraperitoneal, intrafolicular. La inseminación intrauterina es la más utilizada por su sencillez y elevada tasa de gestación, comparadas con las otras.
- Soporte de fase lútea: Posteriormente se da un soporte de fase lútea de 200 mg/24 horas de progesterona natural micronizada vía vaginal, hasta la semana 10 de embarazo, si éste se consigue.

Fecundación *in vitro* (FIV)

La FIV es la unión de un óvulo y un espermatozoide en un medio de cultivo en el interior de un incubador que reúne las oportunas condiciones de temperatura, humedad y

concentración de gases. La FIV, tiene diferentes parámetros a considerar. Dependiendo del origen de los gametos:

- Si el óvulo y el espermatozoide proceden de ambos miembros de la pareja se llama FIV/ICSI
- Si el óvulo procede de una donante y el espermatozoide es de la pareja: OVODONACIÓN
- Si el óvulo procede de la pareja y el semen de banco: FIV/ICSIBANCO
- Si ambos gametos proceden de donantes: OVODONACIÓN-BANCO

Dependiendo de la técnica de unión de los espermatozoides con el ovocito:

- FIV: Cada ovocito se coloca en un medio de cultivo que contiene una concentración adecuada de espermatozoides móviles, previamente seleccionados, para que se produzca la fecundación.
- ICSI: Es una técnica de inseminación asistida mediante micromanipulación, por la cual se inyecta un solo espermatozoide en el interior del citoplasma de cada ovocito maduro.

La forma habitual es la transferencia intrauterina para depositar los embriones. Las diferentes indicaciones para FIV/ICSI:

- Factor tubárico
- Endometriosis
- Fracaso de inseminaciones previas
- Baja respuesta
- Cuando esté indicado la realización de diagnóstico genético preimplantacional (PGT)
- Factor masculino

La sistemática para la realización de un tratamiento de FIV de manera general cuenta con las siguientes partes:

- Estimulación ovárica controlada
- Punción folicular: procedimiento quirúrgico por el cual se obtienen los ovocitos
- En el laboratorio de FIV tiene lugar la unión de óvulos y espermatozoides (inseminación) mediante FIV/ICSI

El resultado de la unión de los gametos es la formación de los embriones, que permanecerán en el laboratorio hasta que finalmente se transfieren de manera intrauterina. El desarrollo embrionario de los embriones a transferir, dependerá de la historia del paciente, pero los embriones suelen transferirse o en el día 3 de desarrollo o en el estadio de blastocisto (día 5-6 de desarrollo embrionario). Si la cohorte embrionaria lo permite, y existen más embriones de los que se van a transferir, estos embriones se congelan mediante la técnica de la vitrificación para poder ser transferidos en un segundo tiempo, a los meses, si no resulta embarazada del primer transfer o a los años, si consigue quedar gestante y si los pacientes así lo desean.

El primer paso de cualquier tratamiento de FIV es la estimulación ovárica controlada. Consiste de manera general en la administración de un tratamiento hormonal, durante un corto periodo de tiempo para conseguir una estimulación múltiple de los folículos de los ovarios. El seguimiento de la estimulación ovárica es importante para poder optimizar mejor el ciclo y poder prever la respuesta ovárica. En los diferentes controles que se realizarán durante la estimulación ovárica, se realizarán ecografías transvaginales para determinar la respuesta a la estimulación, así como se determinará el nivel en sangre de estradiol en aquellas pacientes que se estime oportuno. Cuando el tamaño de los folículos sea adecuado, se programará para la punción folicular (Cobo et al., 2021).

La punción folicular se realiza transvaginal mediante una guía ecográfica para monitorizar todo el proceso. Es un proceso rápido y sencillo, pero en algunos casos puede

ser doloroso, por lo que se realiza bajo sedación general para un mayor confort de la paciente. La punción folicular tiene lugar 36 horas después de ser administrada la hCG, hormona que inducirá la ovulación. El procedimiento tiene lugar en el quirófano más cercano al laboratorio de FIV y este debe reunir unas condiciones de humedad, temperaturas óptimas para los ovocitos. Los ovocitos recuperados de pacientes sometidas a estimulación ovárica muestran diferentes estados de maduración. Solo los MII (ovocitos maduros) son válidos para la realización del ICSI, mientras que los ovocitos en estadio MI (ovocitos inmaduros) pueden ser cultivados durante unas horas para ver si pueden conseguir la maduración. Tras la recuperación de los ovocitos, se recomienda un tiempo de espera entre 4 y 6 horas para la inseminación de los ovocitos.

Inyección intracitoplasmática (ICSI)

El ICSI es una técnica de inseminación mediante micromanipulación, por la cual se inyecta en un solo espermatozoide en el interior del citoplasma de cada ovocito maduro.

Entre 17 y 19 horas después de una FIV convencional y entre 15 y 18 horas después de un proceso ICSI se debe valorar si la acción ha tenido éxito y se ha logrado una correcta fecundación de los ovocitos. Los ovocitos fecundados se distinguen por poseer dos pronúcleos en el citoplasma y dos corpúsculos polares en el espacio perivitelino. Cuando estos cambios ocurren tenemos un cigoto. Posteriormente, entre las 17 y 19 horas en FIV convencional o entre las 15 y 18 horas en ICSI post-inseminación hay que observar y valorar si la fecundación de los ovocitos se ha producido correctamente. El ovocito ya fecundado presenta o tiene dos pronúcleos y dos corpúsculos polares.

A lo largo de los siguientes días el embrión irá desarrollándose hasta alcanzar el estadio de Blastocisto. En este estadio el embrión está formado por una cavidad interna llena de líquido llamada blastocelo rodeada por una capa fina de células alargadas denominada trofotodermo (que en el futuro feto serán las que darán lugar a la placenta por donde se establece la comunicación entre el feto y la madre). El grupo de células que

forman la masa celular (MCI) dentro del blastocisto, son las que formarán el futuro embrión. Desde el día +5 al Día +6 el blastocisto pasa por distintos estadios: Blastocisto temprano – Blastocisto expandido (Día +5), Blastocisto *hatching* – Blastocisto *hatched* (Día +6). Los embriones resultantes, permanecen en el laboratorio hasta que son transferidos.

Transferencia embrionaria

La transferencia embrionaria es el último acto del proceso de FIV/ICSI, mediante el cual depositamos en la paciente uno de los embriones generados en el laboratorio de FIV. Tras la transferencia embrionaria, el éxito del tratamiento depende de la capacidad del embrión para implantar.

La transferencia embrionaria puede ser: intrauterina, intratubárica o intramiometrial. En la actualidad, la más utilizada es la intrauterina, por su sencillez y porque las demás formas no han demostrado una mejora en los resultados. En la transferencia intrauterina, depositamos los embriones en el tercio superior uterino, mediante la utilización de unos catéteres blandos, que atraviesan el orificio cervical. Para ello es útil la ayuda de la ecografía abdominal durante el momento del transfer, para poder definir el trayecto uterino y poder visualizar la zona en la que se van a depositar los embriones.

Aquellos embriones sobrantes tras un tratamiento de reproducción asistida, o bien aquellos embriones que no pueden ser transferidos en fresco por alguna indicación médica, son criopreservados (congelados y almacenados) en unos tanques adecuados que contienen nitrógeno líquido. Su descongelación posterior, permite la transferencia en un momento distinto del ciclo en el que se produjeron los embriones. Con la incorporación de la técnica de la vitrificación a los laboratorios de FIV, se ha podido conseguir otros de los hitos importantes dentro de la reproducción, la criopreservación de ovocitos. Con la técnica utilizada anteriormente, la congelación con método lento, la supervivencia de los ovocitos era baja, así como los resultados obtenidos. Con la técnica actual de la vitrificación, se ha conseguido una supervivencia de los ovocitos, alrededor del 100%, y las tasas de

fecundación de los ovocitos desvitrificados, así como la implantación de los embriones obtenidos a partir de los mismos, es igual que con los ovocitos frescos.

Donación de ovocitos

La donación de ovocitos es una técnica de reproducción asistida en la cual el gameto femenino es aportado por una mujer distinta de la que recibirá el embrión resultante. La demanda de tratamientos de donación ovocitaria ha aumentado, por una parte, por el aumento de las indicaciones y en segundo lugar por los resultados tan satisfactorios obtenidos.

Para la donación de ovocitos, la mujer donante de óvulos, se somete a una estimulación ovárica controlada que culmina con la punción folicular en la que se obtienen los ovocitos. Los ovocitos son inseminados en el laboratorio de FIV con el semen de la pareja de la mujer (receptora) que va a recibir los embriones resultantes. En el laboratorio, el seguimiento de los embriones resultantes es idéntico al descrito anteriormente. Mientras tanto, la receptora recibe un tratamiento hormonal sustitutivo con el fin de preparar el endometrio para la recepción embrionaria, mientras la donante está en estimulación. La preparación endometrial es imprescindible para conseguir el éxito de esta técnica. De manera general, reciben un tratamiento hormonal sustitutivo con el fin de conseguir la proliferación del endometrio. Para el tratamiento se utilizan análogos de la GnRH (análogos o antagonistas) y estrógenos (orales o en parche) con el fin de conseguir un espesor endometrial adecuado. En algunos casos, si la receptora tiene una función ovárica normal, la transferencia embrionaria puede realizarse en ciclo natural.

Las indicaciones actuales para un tratamiento con donación ovocitaria varían en función de la función ovárica de la mujer. Si la mujer no tiene función ovárica o bien por edad o bien por fallo ovárico primario o secundario, pasaría directamente a ser recomendada para un ciclo de donación de ovocitos. Si por el contrario, la mujer si presenta función ovárica, se recomendará la donación de ovocitos solamente en aquellos casos que

la mujer presente alteraciones en sus genes que pueden ser transmitidas a su descendencia o en los casos en los cuales los tratamientos de FIV/ICSI realizados con anterioridad han fallado en numerosas ocasiones.

La donación de ovocitos es una técnica de reproducción ampliamente utilizada, según la ley vigente, debe de ser anónima y no tener carácter lucrativo. Las donantes deben cumplir los siguientes requisitos legales:

- Edad entre 18-35 años
- Sin antecedentes familiares ni personales de enfermedades genéticas o transmisibles
- Cariotipo normal
- Examen negativo para VIH (Sida), VHB (Hepatitis B), VHC (Hepatitis C), Sífilis, entre otras enfermedades de transmisión sexual
- Normalidad del aparato reproductor
- Salud mental normal

1.2.4. Hormonas clave en Reproducción humana

El estradiol y la progesterona son las principales hormonas reproductivas que colaboran en la preparación del útero para la posible implantación del óvulo fecundado. En ausencia de fecundación, los niveles de estas hormonas disminuyen, provocando la degeneración y eliminación del endometrio, lo que da lugar al inicio del periodo menstrual (Simón et al., 2003). Se ha observado que la competencia endometrial depende no solo de la acción de la progesterona y los estrógenos, sino también de la compleja señalización intracrina (referido a una hormona que actúa dentro de una célula, regulando eventos intracelulares) de otras hormonas esteroides, como el cortisol, la testosterona y la androstenediona, las cuales son fundamentales para generar un entorno receptivo que favorezca la implantación y el éxito reproductivo (Marti-Garcia et al., 2024).

Cíclicamente, la progesterona asume el rol de preparar el útero para un posible embarazo. Durante el transcurso de un ciclo menstrual típico, un óvulo es liberado por uno de los ovarios, y los niveles de progesterona comienzan a aumentar. Esta hormona promueve el engrosamiento del revestimiento uterino para facilitar la implantación del óvulo fecundado y facilitar el desarrollo del embrión (Cable & Grider, 2020). En el caso de que no se produzca la concepción, los niveles de progesterona disminuirán, lo que llevará al adelgazamiento del revestimiento uterino y al inicio del periodo menstrual con la eliminación del exceso de sangre y tejido uterino. Sin embargo, si se produce la concepción, los niveles de progesterona aumentarán, con el fin de mantener y sostener el embarazo (Cable & Grider, 2020).

Estas hormonas, que incluyen estriol, estrona y estradiol, son producidas por los ovarios. El estradiol, en particular, juega un papel crucial en la maduración de los ovocitos y, durante el embarazo mediante FIV, prepara el útero para la implantación del óvulo, siendo uno de los tres tipos de estrógenos endógenos (Waifalkar et al., 2022). Mantener los niveles de estradiol dentro del rango de 300-500 pg/mL (picogramos por mililitro; picogramo es la millonésima parte de un gramo) antes de la transferencia en procesos de transferencia de embriones congelados-descongelados mejora significativamente las tasas de nacimientos vivos, en comparación con niveles más bajos o más altos. Es crucial que la línea endometrial, el área del útero donde el embrión se implanta, tenga un grosor adecuado, idealmente superior a 8 mm. Datos clínicos indican que niveles de progesterona por encima de 10 ng/dL favorecen la efectividad del embarazo.

Durante el ciclo menstrual, los niveles de progesterona varían: al inicio del período, son inferiores a 1 ng/mL; antes de la ovulación, alcanzan 10 ng/mL o menos; y entre 7 y 10 días después de la ovulación, superan los 10 ng/mL. Un equilibrio hormonal es esencial en todas las etapas del ciclo para facilitar la concepción. Tanto niveles elevados en la fase inicial como niveles bajos en la fase posterior pueden obstaculizar la capacidad de quedar embarazada (Paulson et al., 1990).

La progesterona, ya sea producida por el cuerpo lúteo o administrada externamente, juega un papel fundamental en esta transformación. Es responsable de convertir el endometrio en un ambiente propicio para la implantación del embrión, pasando de una fase proliferativa a una secretora (Cable & Grider, 2020).

Al someter a estimulación ovárica en ciclos de FIV, es posible que encontremos un aumento gradual de la progesterona. Aunque puede haber diferentes mecanismos por los que aumenta la progesterona y no depende de los protocolos de estimulación utilizados, un nivel alto de progesterona disminuye las tasas de implantación y embarazo (Simon et al., 2003). Cuando los ginecólogos encuentran un nivel alto muy alto de progesterona durante la fase final de estimulación ovárica, recomiendan no realizar la transferencia embrionaria y retrasar el tratamiento en un ciclo posterior y vitrificar los embriones obtenidos en el ciclo actual para utilizarlos con posteridad. Un nivel bajo de progesterona en ese momento también complica la implantación del embrión. El tratamiento sería agregar un suplemento de progesterona mediante administración vaginal o subcutánea (Herencia et al., 2023).

La progesterona actúa como un antecedente del cortisol. Esto implica que la presencia de progesterona es indispensable para la síntesis de cortisol en el organismo, lo que provoca una disminución en los niveles de progesterona cuando los niveles de cortisol aumentan. Si el cortisol es reconocido como la hormona del estrés, la oxitocina se considera una de las denominadas hormonas de la felicidad. Investigaciones recientes han revelado que la oxitocina desempeña un papel fundamental en la reducción de los niveles de estrés y cortisol (Remohí Giménez et al., 2017).

1.2.5. La Ventana de implantación

El útero y más concretamente la pared que lo recubre, el endometrio, es especialmente receptivo unos cuatro días dentro del ciclo menstrual, que suele coincidir con 19 a 21 días del inicio de la menstruación o de 5 a 7 días después de la ovulación. Esto es lo que llaman los ginecólogos la ventana de implantación y es precisamente en ese

momento cuando se extraerá la muestra de tejido endometrial mediante biopsia y se analizarán los procesos fisiológicos que se estén produciendo en esa fase en el endometrio (Casper & Yanushpolsky, 2016). La biopsia para la caracterización molecular se realiza aprovechando que las pacientes deben realizarse un test que se llama ERA (*Endometrial Receptivity Array*) que es el primer test diagnóstico que localiza la ventana de implantación personalizada de cada paciente, sincronizando la transferencia embrionaria con ese periodo de receptividad (Díaz-Gimeno y cols., 2011,2013; Ruiz-Alonso y cols. 2013; por decisión clínica propia Mariani & Bellver, 2017).

1.3. Objetivos

En el marco de la investigación actual en el campo de las TRA descrito anteriormente, esta Tesis Doctoral se plantea, como **Objetivo General**, verificar si existe una relación entre estados emocionales de ansiedad/estrés de las pacientes en tratamiento de reproducción asistida, los biomarcadores implicados y su efecto en el fallo de implantación embrionaria.

Para la consecución de este Objetivo General, se plantean los siguientes **Objetivos Específicos**:

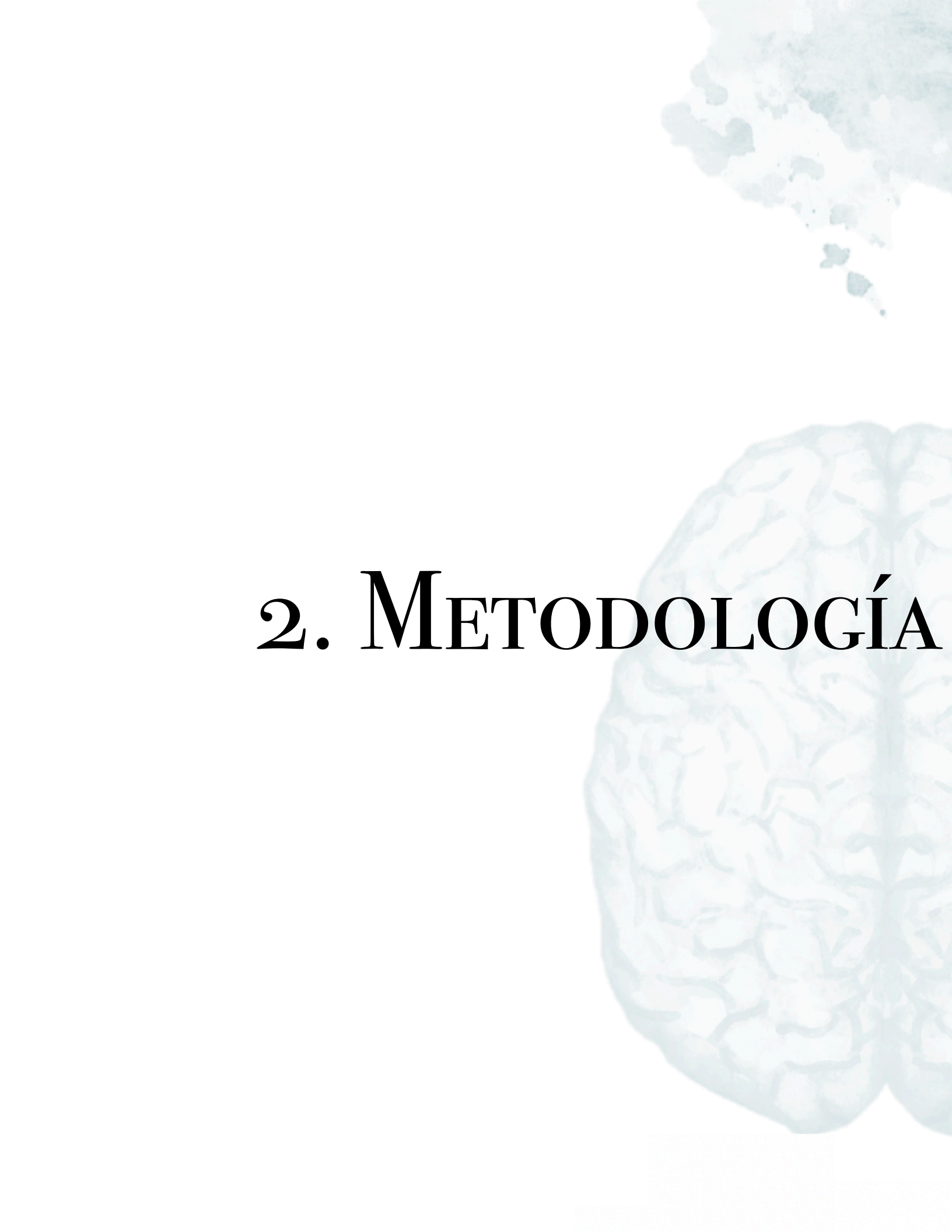
- **OE1:** Determinar y medir biomarcadores relacionados con alteraciones emocionales crónicas en el tejido endometrial en un momento preciso del tratamiento.
- **OE2:** Valorar el estado emocional de un grupo determinado de pacientes en tratamiento de reproducción asistida, discriminado a las pacientes en dos grupos: pacientes con estados emocionales alterados y pacientes con estados emocionales estables.
- **OE3:** Analizar la relación entre estados emocionales de ansiedad/estrés y biomarcadores del tejido endometrial.
- **OE4:** Analizar la relación entre los estados emocionales de las pacientes y el éxito/fracaso de la implantación embrionaria.

- **OE5:** Analizar la relación entre los biomarcadores endometriales y el éxito/fracaso de la implantación embrionaria.
- **OE6:** Presentar los resultados de la investigación para crear nuevos protocolos de prevención en medicina de reproducción.

1.4. Hipótesis

La **hipótesis principal** de esta Tesis plantea que el estado emocional de las pacientes en tratamiento de RA influye en el éxito de implantación embrionaria tras la transferencia del embrión. Ello se concreta en las siguientes hipótesis:

- **H1:** Las mujeres con niveles elevados de ansiedad presentaran niveles más altos de cortisol.
- **H2:** Las mujeres que presenten niveles más altos de cortisol presentarán mayor probabilidad de fallo de implantación.
- **H3:** Existirán diferencias en los biomarcadores endometriales entre las mujeres que presenten niveles altos de ansiedad y las que presenten niveles bajos de ansiedad.
- **H4:** Determinados niveles de biomarcadores endometriales se asociarán con mayor probabilidad de fallo de implantación.



2. METODOLOGÍA

2. METODOLOGÍA

2.1. Diseño del trabajo de Investigación

La presente Tesis Doctoral se enmarca un estudio más amplio llevado a cabo por el Instituto Valenciano de Infertilidad, titulado *“Estudio del nivel de estrés en la ventana de implantación y su influencia en el éxito reproductivo”*, llamado SER cuyo código de registro es 1805-FIVI-033-PD. Se ha llevado a cabo a través de un diseño prospectivo observacional correlacional para determinar la relación entre los estados emocionales de una muestra de mujeres en tratamiento de fertilidad con los resultados clínicos de la aplicación de las TRA.

Para la caracterización psicológica se midieron parámetros de ansiedad y estrés, neuroticismo, recursos de afrontamiento y hábitos de vida.

Para la caracterización biológica, se midieron biomarcadores implicados en la reproducción humana y más concretamente en la implantación embrionaria.

2.2. Criterios de inclusión

Todas las pacientes cumplían los siguientes requisitos o criterios de inclusión:

- Tener programada la realización del test ERA® (*Endometrial Receptivity Assay*). Este test de evaluación de la receptividad endometrial se indica cuando se cumplen una serie de condiciones por lo que también se han considerado criterios de inclusión de este estudio los siguientes:
 - La paciente ha sufrido fallos de implantación embrionaria previos con embriones de buena calidad. Sabemos que son embriones de calidad, bien sea porque eran embriones de un programa de donación o por tener una buena calidad garantizada mediante el PGT.

- El médico por decisión clínica propia, quiere evaluar el factor endometrial debido a la historia reproductiva de la mujer.
- Tener embriones de buena calidad, bien por ser receptoras de ovocitos o por tener genéticamente caracterizados sus embriones mediante PGT.
- Edad entre 18 y 45 años.
- IMC entre 18 y 30 Kg/m².
- Línea endometrial > 6.5 mm y de aspecto trilaminar en día 10 del ciclo menstrual.
- Haber dado su consentimiento por escrito (consentimientos en Anexos).

Los criterios de exclusión para formar parte de este estudio:

- Presencia de patología ginecológica que no haya sido corregida: miomas submucosos o intramurales >4 cm que deformen la cavidad, adenomiosis, pólipos endometriales, malformaciones uterinas adquiridas o congénitas, endometriosis, endometritis, hidrosálpinx.
- Enfermedades sistémicas, antiinflamatorias, autoinmunes y/o renales (trasplante renal, lupus); y/o trastornos endocrinos y/o metabólicos significativos (diabetes, hipertiroidismo, hipercolesterolemia, hipertensión); pues podrían verse afectados los niveles de producción de cortisol y/o hormonas reproductivas.
- Pacientes que reciben medicación concomitante que pueda interferir con los objetivos del estudio por estar descrita como que afecta a los niveles de hormonas esteroideas: medicación psiquiátrica, (ej. antidepresivos, tranquilizantes), ansiolíticos, antidiabéticos orales e insulina, andrógenos y antiandrógenos, corticoides (ej. cortisona).
- Negativa de la paciente a participar en el estudio.

Tabla 2. Criterios de inclusión y exclusión.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN	CRITERIOS DE EXCLUSIÓN
Tener programada la realización del test ERA®	Presencia de patología ginecológica no corregida
Fallos de implantación embrionaria previos con embriones de buena calidad	Enfermedades sistémicas, antiinflamatorias, autoinmunes y/o renales trastornos endocrinos y/o metabólicos significativos
Evaluación del factor endometrial debido a la historia reproductiva de la mujer	Pacientes que reciben medicación concomitante (ej. antidepresivos, ansiolíticos, corticoides, etc.)
Tener embriones de buena calidad	Negativa de la paciente a participar en el estudio
Edad entre 18 y 45 años	
IMC entre 18 y 30 Kg/m ²	
Línea endometrial > 6.5 mm	
Haber dado su consentimiento por escrito	

2.3. Procedimiento e intervención

Las pacientes se seleccionaron de manera consecutiva entre las mujeres que se someten al test ERA® como parte de su práctica habitual indicada por su ginecólogo, sin aplicar criterios de selección adicionales más allá de los especificados en los "Criterios de inclusión y exclusión". Las pacientes que cumplieron con los criterios establecidos fueron invitadas a participar en el estudio. Después de leer la Hoja de Información al Paciente (HIP) y firmar el consentimiento informado (Anexos), se inició el proyecto, que consistió en la evaluación psicológica y molecular de los niveles de estrés y ansiedad de cada participante.

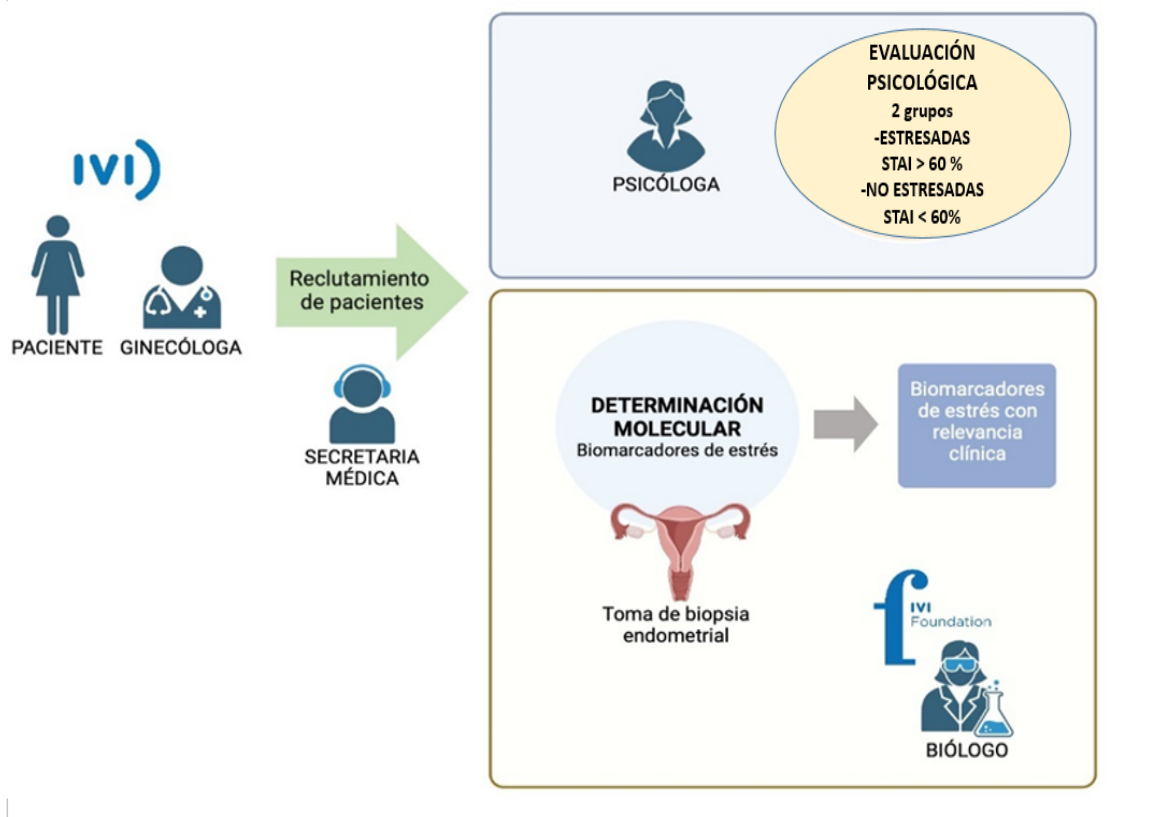


Figura 1. Diseño y circuito del estudio. Imagen elaborada con *Biorender*.

2.4. Instrumentos para la caracterización psicológica

En el grupo de mujeres con múltiples tratamientos fallidos, ciclos que requieren donación de gametos o fallos específicos de implantación, observamos variaciones individuales en la respuesta al estrés y la ansiedad, de manera similar a otros contextos estresantes de la vida. De hecho, hay mujeres que afrontan y se adaptan a los tratamientos de Reproducción Asistida de manera más efectiva que otras, dependiendo de sus características de personalidad y recursos de afrontamiento. Esto se refleja en sus puntuaciones en las escalas que miden la ansiedad como respuesta al estrés percibido. Por ello, esperamos encontrar, dentro de nuestra población de referencia, pacientes con diferentes niveles de estrés crónico y pacientes sin estrés.

Para caracterizar psicológicamente los niveles de estrés y ansiedad de las pacientes, se les pidió que completaran unos cuestionarios estandarizados y una encuesta de hábitos de vida, el día de su visita programada dentro de su tratamiento habitual, entre el último día de menstruación y el control endometrial realizado el día 10 del ciclo. Este periodo de tiempo se conoce como fase proliferativa del ciclo menstrual, momento en el cual el endometrio se regenera y engrosa bajo la influencia de estrógenos producidos por los folículos preparando al útero para una posible implantación. Los cuestionarios facilitados en esta etapa evalúan diversas variables psicológicas asociadas al estrés crónico y su cumplimentación duraba un tiempo aproximado de 45 minutos y los describimos dichos instrumentos a continuación:

2.4.1. STAI

El Inventario de Ansiedad Estado-Rasgo (STAI, *State-Trait Anxiety Inventory*) es una herramienta ampliamente utilizada para medir la ansiedad tanto en su forma de estado (ansiedad como una reacción temporal a situaciones específicas) como en su forma de rasgo (ansiedad como una característica más general y duradera de la personalidad) (Spielberger, 1983). Es por esto, que en este inventario se determina la **Ansiedad Estado (AE)** y **Ansiedad Rasgo (AR)**. Incluye las siguientes escalas:

- Sensibilidad a Cambios Situacionales (Escala E): La subescala de AE es sensible a los cambios en el entorno y puede reflejar las fluctuaciones en los niveles de ansiedad que resultan de situaciones estresantes. Esto la hace útil para evaluar el impacto de eventos específicos y el estrés situacional.
- Evaluación de la Ansiedad Crónica (Escala R): La subescala de AR mide la tendencia general de un individuo a experimentar ansiedad, proporcionando una evaluación del estrés crónico (Campagne, 2008). Esta medida es útil para identificar a personas con una predisposición a la ansiedad que puede resultar en niveles sostenidos de estrés.

El STAI ha demostrado una alta fiabilidad y validez en diversas investigaciones, lo que asegura que mide con precisión los constructos de ansiedad y estrés. Su uso extensivo en estudios clínicos y de investigación apoya su eficacia como herramienta de evaluación. El STAI se ha utilizado en una variedad de contextos clínicos y de investigación, desde estudios de salud mental hasta investigaciones sobre estrés laboral y académico. Esto subraya su versatilidad y utilidad para medir la ansiedad y el estrés en diferentes poblaciones. El cuestionario consta de un total de 40 ítems (20 para la escala E y 20 para la escala R). La puntuación para cada escala oscila entre 0-30, indicando puntuaciones más altas mayores niveles de ese aspecto de la ansiedad. Se ha utilizado la 6ª edición del 2002, en la que se procedió a revisión de sus propiedades psicométricas y de sus baremos.

Los resultados del cuestionario STAI permitirán estratificar a las pacientes en dos grupos principales: estresadas (aquellas pacientes que estén por encima del percentil 60 en los resultados del cuestionario STAI) y no estresadas (aquellas que estén por debajo dicho percentil). En el STAI no existen puntos de corte propuestos, las puntuaciones directas (PD) que se obtienen se transforman en percentiles (PC) en función del sexo y la edad. La puntuación percentil indica el tanto por ciento del grupo normativo al que un sujeto es superior en la variable apreciada por el instrumento. Elegimos el percentil 60 como punto de corte porque en varias de las revisiones de este instrumento, concretamente la de María Valdés Díaz, proponía el percentil 60 como ejemplo para discriminar entre ansiedad media y alta (Valdés-Díaz, 2004).

2.4.2. Neuroticismo

El NEO- FFI (2ª Eedición TEA en Madrid 2002), es la forma abreviada del instrumento Test NEO-PI-R, (*Revised NEO Personality Inventory*) creado por Costa y McCrae. Agustín Cordero, Antonio Pamos y Nicolás Seisdedos adaptaron el instrumento a la población española. La fecha de publicación original fue en 1978 (Costa & McCrae, 1992). La adaptación del instrumento a la población española fue llevada a cabo por Agustín Cordero

El NEO_PI_R evalúa los cinco principales factores de personalidad: Neuroticismo, Extraversión, Apertura, Amabilidad y Responsabilidad. Cada factor se compone de seis escalas o facetas, medidas por ocho ítems cada una, lo que hace un total de doscientas cuarenta cuestiones a responder. Hemos utilizado la versión breve, compuesta por los sesenta primeros ítems, doce por factor, que constituye el Inventario NEO reducido de Cinco Factores. En esta versión reducida de 60 ítems con formato tipo Likert se obtienen las puntuaciones directas sumando los doce ítems de cada factor, una vez normalizadas se transforman en centiles.

De los cinco factores, hemos elegido Neuroticismo, uno de los rasgos fundamentales del modelo de los Cinco Grandes porque mide la predisposición a experimentar emociones negativas como ansiedad, tristeza, irritabilidad y susceptibilidad al estrés. Las escalas del factor Neuroticismo son Ansiedad, Hostilidad, Depresión, Ansiedad social, Impulsividad y Vulnerabilidad

La conexión entre el neuroticismo y la ansiedad o el estrés es notable y puede resumirse de la siguiente manera:

- **Tendencia a la Ansiedad:** Las personas con niveles elevados de neuroticismo son más propensas a sentir ansiedad, ya que tienden a ver las situaciones como más amenazantes o desafiantes de lo que realmente son, lo que incrementa su preocupación.
- **Reactividad Emocional:** Aquellas personas con alto neuroticismo suelen tener una mayor reactividad emocional, respondiendo de manera más intensa a los factores estresantes y enfrentando dificultades para manejar sus emociones, lo que puede resultar en niveles altos de estrés.
- **Interpretación del Estrés:** El neuroticismo afecta la forma en que las personas perciben y manejan el estrés. Los individuos con alto neuroticismo tienden a interpretar las situaciones como más estresantes, sintiendo una mayor sensación de amenaza y desamparo.

- **Ciclo de Retroalimentación Negativa:** El neuroticismo puede causar un ciclo de retroalimentación negativa, donde las emociones negativas perpetúan la ansiedad y el estrés. La preocupación constante y la incapacidad para relajarse aumentan la percepción de estrés y ansiedad, creando un círculo vicioso difícil de romper.
- **Impacto en la Salud Mental:** Las personas con alto neuroticismo tienen un mayor riesgo de desarrollar trastornos de ansiedad y otros problemas de salud mental, como la depresión. La exposición continua a niveles altos de estrés y ansiedad puede deteriorar su bienestar mental a largo plazo.

En conclusión, el neuroticismo está estrechamente vinculado con la ansiedad y el estrés debido a la tendencia de las personas con este rasgo a experimentar y reaccionar intensamente a las emociones negativas, percibir las situaciones como más estresantes y tener dificultades para manejar el estrés y la ansiedad de manera efectiva.

Para la interpretación de las puntuaciones obtenidas se siguieron las indicaciones de los autores, por lo que un percentil 75 o superior, se considera una puntuación alta en Neuroticismo. Las personas en este rango suelen experimentar emociones negativas con mayor frecuencia y más intensidad que la mayoría de las personas.

Un percentil 50-74 se considera una puntuación media-alta. Indica una tendencia moderadamente alta a experimentar emociones negativas.

Un percentil 25-49 se considera una puntuación media. Refleja una tendencia promedio a experimentar emociones negativas.

El percentil 24 o inferior indica una puntuación baja en Neuroticismo. Indica que la persona tiende a ser emocionalmente estable y menos propensa a experimentar emociones negativas intensas.

2.4.3. Cuestionario de Recursos de Afrontamiento

El cuestionario CSI (*Coping Strategies Inventory*) es un Inventario de estrategias de afrontamiento creado Tobin, Holroyd, Reynolds y Kigal en 1989. Adaptado a la población española por Cano, Rodríguez y García en 2007, permite evaluar la tendencia a utilizar, ante una situación de estrés, estrategias de afrontamiento activas centradas en el problema o, por el contrario, evitativas (Cano et al., 2007). Se eligió este cuestionario por sus buenas propiedades psicométricas, su brevedad, la sencillez de su aplicación y corrección.

El CSI presenta una estructura jerárquica compuesta por ocho estrategias. La persona comienza por describir detalladamente la situación estresante. Posteriormente, el sujeto contesta a 40 ítems, según una escala tipo Likert de cinco puntos, con qué frecuencia hizo en la situación descrita, lo que expresa cada ítem. Al final de la escala se contesta a un ítem adicional acerca de la autoeficacia percibida del afrontamiento ¿En qué grado manejó adecuadamente la situación?: nada, algo, bastante, mucho, totalmente.

Las ocho escalas son:

- Resolución de problemas (REP): Estrategias cognitivas y conductuales encaminadas a eliminar el estrés modificando la situación que lo produce.
- Reestructuración cognitiva (REC): Estrategias cognitivas que modifican el significado de la situación estresante.
- Apoyo social (APS): Estrategias referidas a la búsqueda de apoyo emocional
- Expresión emocional (EEM): estrategias encaminadas a liberar las emociones que acontecen en el proceso de estrés.
- Evitación de problemas (EVP): Estrategias que incluyen la negación y evitación de pensamientos o actos relacionados con el acontecimiento estresante.
- Pensamiento desiderativo (PSD): Estrategias cognitivas que reflejan el deseo de que la realidad no fuera estresante.

- Retirada social (RS): Estrategias de retirada de amigos, familiares, compañeros y personas significativas asociada con la reacción emocional en el proceso estresante.
- Autocrítica (AUC): Estrategias basadas en la autoinculpación y la autocrítica por la ocurrencia de la situación estresante o su inadecuado manejo.

Las puntuaciones se calculan sumando las respuestas a los 5 ítems que componen cada subescala y normalizándolas en percentiles con los baremos del CSI. Las puntuaciones se clasifican en los siguientes rangos:

Puntuaciones bajas: Se consideran bajas aquellas que están por debajo de la media, típicamente entre una desviación típica por debajo de la media o más.

Puntuaciones medias: Las puntuaciones dentro de ± 1 desviaciones típicas alrededor de la media se suelen considerar medias.

Puntuaciones altas: Son aquellas que están por encima de la media, típicamente más de una desviación típica por encima.

Puntuaciones altas indican un uso frecuente de la estrategia de afrontamiento correspondiente y las puntuaciones bajas, indican un uso infrecuente de la estrategia de afrontamiento correspondiente. Resulta muy relevante conocer las estrategias de afrontamiento de una persona ante una situación extrema o difícil, ya que de ello dependerá su vulnerabilidad a padecer más o menos distrés emocional o estrés crónico.

El CSI es utilizado en una variedad de contextos clínicos y de investigación para evaluar las estrategias de afrontamiento en individuos que se enfrentan a diversas situaciones estresantes, como enfermedades crónicas, estrés laboral, y conflictos personales, investigar la relación entre las estrategias de afrontamiento y la salud mental.

Todos estos cuestionarios son test psicológicos estandarizados a nivel internacional dentro de la práctica clínica psicológica. Permiten una caracterización más profunda de estas

pacientes que nos ayudará a entender en más detalle el proceso psicológico individual. Los resultados de todas estas evaluaciones se registraron en la Clínica IVI Valencia (Unidad de Psicología) y serán almacenados en cuaderno de recogida de datos (CRD) en formato Excel.

2.4.4. Encuesta de Hábitos de vida

Además de estos cuestionarios, se les pidió a las pacientes que respondieran a 5 sencillas preguntas sobre sus hábitos de vida, relacionadas con las horas de sueño, la realización de ejercicio, y el consumo de tabaco, alcohol y cafeína. Las respuestas son 5 opciones en las que especifican la frecuencia con que realizan estos estilos de vida. Dichos hábitos son importantes por su potencial influencia en los niveles de hormonas reproductivas y biomarcadores moleculares de estrés crónico y para la comprobación del estado de salud de las pacientes.

Los 3 cuestionarios empleados, así como las 5 preguntas sobre hábitos de vida, están adjuntados en el apartado “ANEXOS”. Los cuestionarios de evaluación psicológica fueron entregados a escasas horas previas a la biopsia endometrial en una cita formalizada con la psicóloga y la secretaria médica del departamento, explicando el motivo y objetivos del estudio, agradeciendo la valiosa participación de cada paciente y describiendo las indicaciones de cada cuestionario y lo que se pretendía evaluar y cumplimentando el consentimiento informado por parte de la paciente.

2.5. Instrumentos para la caracterización molecular

Una vez cumplimentados los cuestionarios para la caracterización psicológica por las pacientes, se les realizó la biopsia del test de receptividad ERA para comprobar la ventana de implantación siendo este un procedimiento de indicación médica habitual en pacientes en tratamiento de reproducción asistida como ya hemos explicado. Después de tomar la muestra endometrial, las pacientes pudieron continuar con su tratamiento de fertilidad habitual sin que esto implicara ninguna modificación en el protocolo reproductivo. Las

muestras endometriales obtenidas en la biopsia fueron remitidas al Servicio de Analítica del Hospital Universitario La Fe de Valencia para medir las concentraciones de distintas hormonas reproductivas y metabolitos que servirían de biomarcadores de respuesta al estrés. Las principales hormonas elegidas para la caracterización molecular fueron:

- Progesterona ($\mu\text{g/g}$)
- Cortisol (ng/g)
- Cortisona (ng/g)
- Estradiol (ng/g)
- Estrona (ng/g)
- Dehidroepiandrosterona (DHEA) (ng/g)

Por otro lado, la variable principal que se utilizó para poder conseguir el Objetivo General fue la siguiente variable de seguimiento de la transferencia embrionaria y resultados reproductivos:

- Gestación (sí beta-hCG +/-no beta-hCG -) en la transferencia embrionaria. La beta-hCG es la denominación de la gonadotrofina coriónica humana, también conocida como la hormona del embarazo. Esta hormona es liberada por el trofoectodermo del blastocisto en el momento en el que se produce la implantación del embrión en el endometrio. Es por esto que, a los 10 días de realizar la transferencia embrionaria, se realiza un análisis de sangre para evaluar la concentración de esta hormona en sangre. Si el valor de esta es superior a 10 mUI/mL indica que hay implantación y, por tanto, gestación evolutiva. Si este valor es inferior a dicho punto de corte, es indicador de no implantación y gestación.

Después del procedimiento médico de la biopsia de endometrio, el análisis de la concentración endometrial de los metabolitos se llevó a cabo en el Departamento de Medicina Reproductiva Genómica y de Sistemas de la Fundación IVI, midiéndose mediante

cromatografía líquida de ultra rendimiento-espectrometría de masas en tándem. Es una técnica microanalítica que permite la separación, identificación y cuantificación de múltiples metabolitos variables. Se utiliza para identificar compuestos desconocidos, cuantificar compuestos conocidos, y para aclarar la estructura y propiedades químicas de las moléculas (Abián et al., 2008). Los metabolitos escogidos se utilizaron para correlacionarlos con marcadores psicológicos y determinar si tienen una relación significativa o, dicho de otra forma, si los marcadores biológicos sufren cambios de concentración por efecto de los estados psicológicos de la mujer y, a su vez, si estos influyen en la implantación del embrión.

El cortisol es una hormona esteroidea se le suele llamar "hormona del estrés" debido a que se libera como respuesta ante situaciones de estrés tanto físico como emocional. No obstante, su papel va mucho más allá de esta función, ya que es crucial en reproducción. Permite que los niveles de glucosa en sangre aumenten para proporcionar energía en momentos críticos. En el ámbito reproductivo, niveles elevados y prolongados de cortisol, provocados por estrés crónico, pueden afectar la producción de hormonas sexuales, alterar el ciclo menstrual y la ovulación, impactando así la fertilidad. Dentro del cortisol encontramos derivados como la cortisona (Campagne, 2008).

El estradiol es una hormona esteroidea producida principalmente en los ovarios, que juega un papel clave en el desarrollo y funcionamiento del sistema reproductivo femenino. Durante el ciclo menstrual, el estradiol regula el crecimiento del folículo ovárico, que contiene el óvulo, y prepara el revestimiento del útero (endometrio) para una posible implantación del embrión, en caso de fertilización. También influye en la ovulación, al aumentar sus niveles antes de que el folículo maduro libere el óvulo. Además, ayuda a mantener el equilibrio hormonal necesario para la fertilidad y la salud reproductiva. Dentro del estradiol encontramos también derivados como la estrona (Waifalkar et al., 2022).

La progesterona es una hormona esteroidea clave en el ciclo menstrual y el embarazo, producida principalmente por el cuerpo lúteo en los ovarios después de la ovulación, y en menores cantidades por las glándulas suprarrenales. Durante el ciclo menstrual, la

progesterona prepara el revestimiento del útero (endometrio) para la implantación de un embrión, manteniéndolo en condiciones óptimas para un posible embarazo. Si la fertilización no ocurre, los niveles de progesterona caen, lo que provoca la menstruación. En caso de embarazo, la progesterona es crucial para mantener un ambiente uterino adecuado, es producida también por la placenta durante el embarazo para asegurar la continuación de estas funciones (Cable & Grider, 2020).

La DHEA es una hormona esteroidea producida principalmente por las glándulas suprarrenales, los ovarios y el cerebro. Actúa como precursor en la síntesis de hormonas sexuales como los estrógenos y andrógenos. En el ciclo reproductivo femenino, la DHEA contribuye al mantenimiento de la función ovárica al influir en la maduración folicular y la calidad de los óvulos, aspectos esenciales para la fertilidad. Además, sus niveles disminuyen con la edad, lo que puede asociarse a una menor reserva ovárica y fertilidad en mujeres mayores (Nagels et al., 2015).

2.6. Variables del estudio

Variables de caracterización psicológica (cuantitativas continuas)

Distrés emocional (pacientes ansiosas/no ansiosas): clasificadas según el percentil 60. Superior a este percentil se clasificaban como ansiosas e inferior a este percentil como no ansiosas.

Neuroticismo: clasificadas según el percentil 70. Superior a este percentil presentaban valores de neuroticismo altos e inferior a este percentil valores bajos.

Estrategias de afrontamiento: clasificados según sus puntuaciones en altas, medias y bajas. Las puntuaciones de corte de cada recurso de afrontamiento se encuentran en las tablas añadidas en el anexo.

Variables de caracterización molecular (cuantitativas continuas)

Concentraciones de Cortisol: Unidades: ng/g

Concentraciones de Estradiol: Unidades: ng/g

Concentraciones de Progesterona: Unidades: µg/g

Concentraciones de Cortisona: Unidades: ng/g

Concentraciones de Estradiona: Unidades: ng/g

Concentraciones de DHEA: Unidades: ng/g

Variables de resultados reproductivos (variable categórica respuesta del estudio)

Valor de Gestación: SI (beta-hCG positiva) = 1; NO (beta-hCG negativa) = 0

Variables de hábitos de vida

Como hemos indicado en el punto de instrumentos de caracterización psicológica, los resultados del Cuestionario de Hábitos de Vida serán utilizados para valorar conductas saludables o no en nuestras pacientes y el consumo de sustancias que pueden alterar o distorsionar los resultados del estudio. Es sabido, que el consumo alto de alcohol y tabaco puede influir en la fertilidad (Benítez Fernández, 2023).

Tabaquismo: SI/NO, frecuencia

Ingesta de alcohol: SI/NO, frecuencia

Ingesta de cafeína: SI/NO, frecuencia

Ejercicio físico: SI/NO, frecuencia

Nº de horas de sueño habituales: unidades en horas

2.7. Metodología estadística

Todos los análisis estadísticos moleculares se realizaron con el software R versión, mientras que los psicológicos, se analizaron en el software SPSS versión 22.0, programa estadístico IBM SPSS Statistics.

Se llevaron a cabo análisis descriptivos (media, mediana, desviación estándar y rango) de cada variable para entender la distribución de los datos. Para la caracterización psicológica se analizaron, además, las correlaciones entre las puntuaciones del STAI (ambas escalas), el Neuroticismo y las diferentes subescalas del CSI.

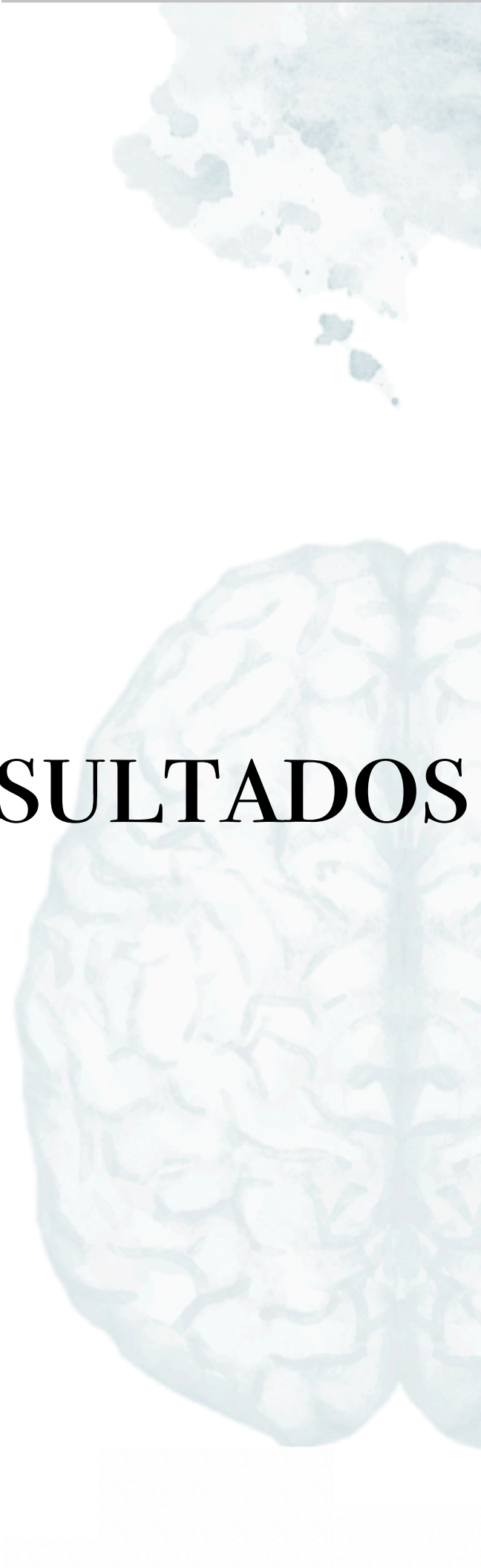
Por otro lado, se analizaron, mediante pruebas de contraste de grupos (Chi-cuadrado, prueba de Wilcoxon, Test de Barnard), las diferencias entre los grupos de pacientes establecidos en función de sus puntuaciones altas/bajas en Ansiedad en cuanto a otras variables psicológicas (Neuroticismo y Estrategias de afrontamiento) así como sus diferencias en biomarcadores endometriales y resultados reproductivos en la primera transferencia embrionaria.

2.7.1. Organización de Datos

Los datos registrados quedarán debidamente codificados para proteger la información personal y clínica de las pacientes como indica la ley aplicable. Los datos quedarán seudomizados con los mismos fines según dispone el Reglamento General de Protección de Datos. Únicamente la ginecóloga que ha realizado las biopsias y los participantes en el estudio SER podrán identificar la identidad de las pacientes y sus resultados.

La Dra. Díaz-Gimeno, Dra. Martí-García, Dra. Devesa-Peiró, Dra. Sebastián y Dra. Martí-García, llevaron a cabo la parte biométrica de este trabajo, crearon sus bases de datos sobre concentraciones de los metabolitos esteroides y el seguimiento del resultado de la transferencia de embriones incluyendo los datos de la caracterización psicológica tomando solo los datos del test STAI.

3. RESULTADOS



3. RESULTADOS

3.1. Pacientes del estudio

La población de referencia de nuestro estudio prospectivo observacional que se llevó a cabo entre los años 2019 y 2023, procede de la clínica de Valencia Instituto Valenciano de Infertilidad (IVI). Reclutamos 102 pacientes en tratamiento de RA en nuestro centro. Eran mujeres que pese a haberse sometido a TRA con embriones diagnosticados de buena calidad, no lograron el embarazo. Por no cumplir algunos criterios, el tamaño muestral se redujo a 92 integrantes. De estas 92 pacientes, se excluyeron 22 por distintas razones: no devolución de los cuestionarios, no entrega de los consentimientos y/o abandono de tratamiento.

El resultado fueron 70 pacientes que se sometieron a la caracterización psicológica como se puede ver representado en el diagrama de flujo de la Figura 2. De estas 70 paciente, solo 59 pudieron someterse a la biopsia endometrial, ya que 11 pacientes fueron excluidas por el Departamento de biología, por exceder el plazo de entrega de cuestionarios y por abandono de tratamiento.

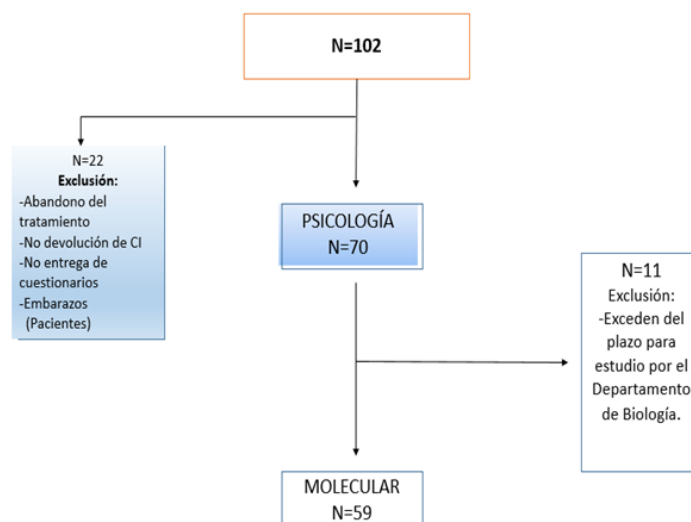


Figura 2. Diagrama de flujo del estudio.

La edad media de las 70 pacientes fue de 39,1 años con un índice de masa corporal medio de 22,87 kg/m² y un grosor o la línea endometrial media de 8,71 mm. La causa principal de infertilidad fue de fallos recurrentes de implantación embrionaria tras varios tratamientos de FIV con embriones sanos para transferir, ya sea por ser receptoras de ovocitos de donante (<35 años) o por tener analizados genéticamente sus embriones (PGT).

Todas ellas estaban de acuerdo en participar en el estudio y firmaron los consentimientos pertinentes. Se excluyeron de participar en el estudio pacientes con patologías ginecológicas no corregidas, enfermedades sistémicas, autoinmunes, inflamatorias y renales, trastornos endocrinos y metabólicos o pacientes con medicación psiquiátrica.

3.2. Resultados de la caracterización psicológica

Los resultados presentados a continuación derivan del análisis de los datos recopilados a través de los instrumentos utilizados: el test de ansiedad STAI, el cuestionario de Neuroticismo del NEO FFI y el CSI sobre recursos de afrontamiento y la encuesta de Hábitos de vida.

3.2.1. STAI. El Test de Ansiedad

En el contexto del tratamiento de reproducción asistida, hemos evaluado los niveles de ansiedad en nuestras pacientes utilizando el cuestionario STAI, que mide tanto la AE como la AR.

Con respecto a la ansiedad como estado actual de las pacientes, la suma total de las puntuaciones obtenidas por las 70 participantes fue de 1545. Este valor fue la base para calcular la media aritmética.

La media aritmética de las puntuaciones fue de 21.46 en el test de AE. La media nos da una idea general del nivel de ansiedad en la muestra.

La mediana de las puntuaciones fue 21. Esto indica que la puntuación central, cuando todas las puntuaciones se ordenan de menor a mayor, es 21. La mediana es útil para entender la distribución de las puntuaciones y es menos afectada por valores extremos que la media.

La varianza que mide la dispersión de las puntuaciones alrededor de la media fue de 94.41. Un valor alto de varianza indica que las puntuaciones están más dispersas.

La desviación típica de la población fue de 9.71, proporcionando una medida de la dispersión de las puntuaciones en las mismas unidades que las puntuaciones originales.

La desviación típica de la muestra fue de 9.78. Similar a la desviación típica de la población, pero ajustada para la muestra, este valor también indica la dispersión de las puntuaciones en la muestra.

Estos resultados proporcionan una visión detallada del nivel de AE en las 70 participantes del estudio. La media y la mediana sugieren que el nivel de ansiedad es moderado, mientras que la varianza y la desviación típica indican que hay una variabilidad considerable en las puntuaciones de ansiedad entre los participantes.

En cuanto a la AR la suma total de las puntuaciones obtenidas por las 70 participantes fue 1485, mostrando una media aritmética de las puntuaciones de 20.62 en el test de AR.

La mediana de las puntuaciones fue 20. Esto indica que la puntuación central, cuando todas las puntuaciones se ordenan de menor a mayor, es 20. La mediana es menos afectada por valores extremos que la media.

La varianza de las puntuaciones fue 93.73 indicando una dispersión de las puntuaciones alrededor de la media.

La desviación típica de la población fue 9.68. La desviación típica de la muestra es 9.75. Similar a la desviación típica de la población, pero ajustada para la muestra, este valor también indica la dispersión de las puntuaciones en la muestra.

Estos resultados proporcionan una visión detallada del nivel de AR en la muestra y podemos afirmar que el nivel de ansiedad es moderado y hay una variabilidad considerable de las puntuaciones.

Podemos decir también, que son bastante similares los resultados para las dos muestras AE y AR.

Tabla 3. Resultados de los análisis descriptivos del STAI (N= 70).

STAI	ANSIEDAD ESTADO	ANSIEDAD RASGO
Media	21,46	20,62
Mediana	21	20
Varianza	94,41	93,73
Desviación estándar (población)	9,71	9,68
Desviación estándar Muestra)	9,78	9,7

La AE evalúa cómo se siente una persona en un momento específico, como una reacción temporal a una situación. En nuestra muestra, encontramos que el 40.3% de las pacientes puntuaron alto en esta escala (por encima del percentil 60), lo que indica que, en el momento de la evaluación, 4 de cada 10 pacientes experimentaron niveles elevados de ansiedad. El 59.7% restante no mostró síntomas elevados de ansiedad en ese momento específico, lo que sugiere que la mayoría de ellas, a pesar de estar enfrentando un proceso complejo, no se sienten ansiosas en el presente.

Por otro lado, la AR evalúa la predisposición habitual de una persona a experimentar ansiedad, reflejando un rasgo más estable de la personalidad. En este caso, 25% de las pacientes presentaron puntuaciones elevadas en AR (por encima del percentil 60), lo que indica que 1 de cada 4 pacientes tiene una tendencia más generalizada y constante a experimentar ansiedad, independientemente de las circunstancias del momento. El 75% de

las pacientes de la muestra no presentaron niveles altos de ansiedad como rasgo estable de personalidad.

Tabla 4. Porcentaje de la muestra con percentiles inferiores y superiores a 60 en Ansiedad Estado y Ansiedad Rasgo del STAI.

STAI	ANSIEDAD ESTADO	ANSIEDAD RASGO
> percentil 60	41% N= 28	25% N=18
< percentil 60	59,7% N= 42	75% N= 52

3.2.2. Neuroticismo Factor del Neo-FFI

Se han analizado los niveles de neuroticismo de 70 participantes utilizando el Factor N del cuestionario de personalidad NEO-FFI. El resultado medio obtenido en esta muestra fue de 20,46 puntos, lo que se traduce en un percentil 75% cuando se compara con los baremos de normalización de mujeres adultas de la población general. Este percentil representa un valor alto de neuroticismo en nuestras pacientes del estudio.

La mediana de la muestra, fue de 21 y señala que la mitad de las participantes tienen puntuaciones iguales o menores a este valor, lo que confirma una distribución relativamente equilibrada. La varianza observada fue de 76,98, y la desviación típica de la población fue de 8,77, mientras que la desviación típica de la muestra fue de 8,83. Estos datos reflejan una dispersión moderada en las puntuaciones de neuroticismo.

Tabla 5. Resultados descriptivos de neuroticismo (N=70).

NEUROTICISMO	VALOR
Media	20,46
Mediana	21
Varianza	76,98
Desviación estándar (Población)	8,77
Desviación estándar (Muestra)	8,83

La mayoría de los participantes se encuentran en los extremos de la escala, ya sea en niveles bajos o altos de neuroticismo. El grupo con niveles medios de neuroticismo es el menos numeroso.

Las pacientes que puntúan alto en Neuroticismo constituyen el 36.62% de la muestra con puntuación directas mayores de 21. El 22.54% de la muestra obtiene puntuaciones directas medias de Neuroticismo entre 18 a 21 y un 40,85% puntúa bajo en Neuroticismo con puntuaciones directas de 0 a 17.

Teniendo en cuenta los valores de las puntuaciones directas cuando las transformamos con los baremos del NEO-FFI a percentiles vemos que la puntuación directa 22 corresponde con el percentil 80, la puntuación directa 16 con el percentil 50 y la puntuación directa 12 con el percentil 25, los datos muestran una distribución con tendencia a los extremos.

Tabla 6. Porcentajes correspondientes a los percentiles altos, medios y bajos en Neuroticismo otorgado por el NEO-FFI.

NEUROTICISMO		
> percentil 75	Alto	36,62% N=26
percentil de 30 a 75	Medio	22,54% N= 16
< percentil 30	Bajo	40,85% N= 28

3.2.3. Cuestionario de Recursos de Afrontamiento del CSI

En el Cuestionario de Recursos de Afrontamiento del CSI, se valoraron las estrategias de afrontamiento utilizadas por las pacientes para manejar el estrés y las emociones negativas.

En la escala de **Resolución de Problemas** encontramos un promedio de 14,9, esta media sugiere un uso moderado de esta estrategia, con variabilidad significativa entre las pacientes. En términos clínicos, esto puede indicar que la mayoría de los individuos en esta muestra tienen habilidades de Resolución de problemas que podrían considerarse adecuadas, pero con margen para mejorar. La mediana de 15 indica que la puntuación

central significa que la mitad de los participantes tiene puntuaciones de resolución de problemas por debajo de 15 y la otra mitad por encima. Esto refuerza la idea de que los niveles de habilidad en resolución de problemas están distribuidos de manera relativamente uniforme alrededor de la media. La varianza de 17,1 indica una dispersión considerable en las puntuaciones de resolución de problemas. En términos clínicos, esto sugiere que hay una variabilidad significativa en cómo las pacientes manejan la resolución de problemas. Algunas participantes pueden tener habilidades muy desarrolladas, mientras que otras pueden tener dificultades significativas. La desviación típica de población fue de 4,13 indicando que, en promedio, las puntuaciones de resolución de problemas se desvían aproximadamente 4,14 puntos de la media que corresponde a la desviación estándar de la muestra. Esto refuerza la idea de una variabilidad considerable en las habilidades de resolución de problemas entre las participantes. En un contexto clínico, esta dispersión puede ser importante para identificar subgrupos dentro de la muestra que podrían beneficiarse de intervenciones específicas. La desviación típica de la muestra es muy similar a la de la población, lo que sugiere que la muestra es representativa de la población general en términos de habilidades de resolución de problemas. Esto es útil para generalizar los resultados a una población más amplia. Los individuos con puntuaciones significativamente por debajo de la media pueden estar experimentando dificultades en la resolución de problemas y podrían beneficiarse de una evaluación más detallada y posibles intervenciones terapéuticas. Contando con que la desviación típica de la muestra está alrededor de 4,17 y la media es de 14,9 se calcula que el porcentaje de puntuaciones altas es un 32,8% y se traduce en que este porcentaje de pacientes posee habilidades de resolución de problemas mientras que el 38,6% de las pacientes de la muestra obtendrían puntuaciones medias y otro 28,6% lo constituirían las pacientes puntuán bajo, es decir que utilizan muy poco esta estrategia.

En la estrategia de **Autocrítica** la muestra obtiene una puntuación relativamente alta, con una media de 5,78 lo que puede reflejar elevada tendencia de las pacientes a ser duras consigo mismas. La mediana de 4 indica que la mitad de los participantes tienen una

puntuación de autocrítica igual o inferior a 4. La varianza y de 32,05 las desviaciones típicas 5,6 para la desviación típica poblacional y 5,7 para la desviación típica de la muestra puntuaciones reflejan la dispersión de las puntuaciones, mostrando una variabilidad considerable en las respuestas de los participantes. Teniendo en cuenta los datos de la media y la desviación típica muestral, podemos afirmar que el 31,4% de las pacientes de la muestra son muy críticas con ellas mismas y el 51,4% de las pacientes estarían en un rango medio de autocrítica y un alto porcentaje el 17,2% de la muestra son mujeres que no utilizan a menudo una autocrítica muy severa.

En cuanto a la **Expresión Emocional** la media de 11,7, indica que la mayoría de las pacientes utilizan con frecuencia la expresión emocional como estrategia. Una mediana de 12, lo que sugiere es que la mitad de los participantes tienen una puntuación de expresión emocional igual o inferior a 12. La varianza y las desviaciones típicas reflejan la dispersión de las puntuaciones, mostrando una variabilidad moderada en las respuestas de los participantes con Desviación típica poblacional de 4,59 y muestral de 4,62. El cálculo de media con la desviación típica muestral nos lleva a los resultados en percentiles, el 8,6% de las participantes se encuentran en esta categoría, lo que sugiere que una proporción considerable tiene una menor tendencia a expresar sus emociones de manera abierta o frecuente como estrategia de afrontamiento. El 31,4% de las participantes obtuvieron puntuaciones en el rango medio, lo que implica que estas pacientes presentan una expresión emocional moderada, posiblemente reflejando un uso equilibrado de esta estrategia en situaciones de estrés o afrontamiento. El 60% de los participantes alcanzaron puntuaciones altas, lo que sugiere que una importante parte de la muestra tiene una alta disposición para expresar sus emociones, lo cual puede ser visto como una estrategia importante en su manejo de las emociones frente a situaciones de estrés. Este análisis resalta la diversidad en los estilos de afrontamiento emocional dentro de la muestra, indicando que hay una variación significativa en la manera en que los participantes manejan sus emociones.

La muestra puntúa también medio alto en **Pensamiento Desiderativo**, lo cual puede sugerir tendencia a fantasear o desear cambios en la situación actual en lugar de enfrentarse a ella directamente. La media de la muestra es de 12,81, puntuación que coincide con el percentil 50 del baremo del CSI. La mediana de 14 indica que un poco más de la mitad de los participantes tienen una puntuación de pensamiento desiderativo igual o inferior a 14. La varianza 35,32 y las desviaciones típicas reflejan la dispersión de las puntuaciones, mostrando una variabilidad considerable en las respuestas de las participantes. Clasificamos las puntuaciones en tres categorías según los percentiles 33 y 66, encontramos los siguientes resultados: El 27,1% de las pacientes obtuvo puntuaciones bajas, lo que sugiere que una parte significativa de la muestra utiliza el pensamiento desiderativo de manera limitada o poco frecuente en su afrontamiento. Otro 31,4% de la muestra cayó en el rango medio, lo que indica un uso moderado de esta estrategia de afrontamiento. El 41,4% de las pacientes presentó puntuaciones altas, lo que refleja un grupo importante que recurre con mayor frecuencia al pensamiento desiderativo para enfrentar situaciones de estrés. El 27,2% recurre poco al pensamiento desiderativo.

La media en **Apoyo social** 13,1 sugiere un uso considerable de esta estrategia de afrontamiento. La mediana de las puntuaciones es 13,5, lo que significa que la mitad de los participantes obtuvo una puntuación por encima de 13,5 y la otra mitad por debajo. La varianza es 26,1, lo que muestra la dispersión de las puntuaciones alrededor de la media. Una varianza más alta indica una mayor variabilidad en las respuestas de los participantes. La desviación típica de la población es 5,11 e indica la cantidad promedio en que las puntuaciones individuales difieren de la media de la población. La desviación típica de la muestra es 5,15, similar a la desviación típica de la población, pero ajustada para el tamaño de la muestra, proporcionando una estimación de la variabilidad dentro de la muestra específica. Las pacientes que obtuvieron puntuaciones inferiores a 7,97 se consideran dentro del rango bajo de apoyo social. Esto representa aproximadamente el 24,2% de la muestra, lo que indica que una minoría significativa de las pacientes percibe tener un bajo nivel de apoyo social para afrontar situaciones difíciles. Las puntuaciones comprendidas

entre 7,97 y 18,3 se sitúan en un nivel medio de apoyo social. Este grupo constituye el 25,8% de la muestra, siendo el más numeroso. Las pacientes en este rango perciben un nivel moderado de apoyo social, lo que sugiere que pueden contar con cierta ayuda, aunque no siempre sea suficiente. Las pacientes con puntuaciones superiores a 18,3 se consideran que tienen un alto nivel de apoyo social, representando el 50% de la muestra. Estas pacientes experimentan un fuerte respaldo social, lo que puede facilitar una mayor capacidad de afrontamiento ante las situaciones que enfrentan.

En **Reestructuración Cognitiva**, las participantes obtuvieron una puntuación media de 11,37 en la subescala de Reestructuración Cognitiva. El valor central cuando las puntuaciones están ordenados de menor a mayor es de 11. En este caso, la mitad de los participantes tiene puntuaciones por debajo de 11 y la otra mitad tiene puntuaciones por encima de 11. La varianza mide la dispersión de los puntajes alrededor de la media. En este caso, una varianza de 17,4 indica que las puntuaciones tienden a estar relativamente dispersas, lo que refleja que no todos los participantes obtuvieron puntuaciones muy cercanas a la media. La desviación típica poblacional es de 4,2 y nos da una idea más clara de la dispersión de los datos en la misma escala que la media. Esta desviación se refiere a la población completa, lo que indica que, en promedio, los puntajes se desvían aproximadamente 4,17 puntos de la media. La desviación típica de la muestra 4,20 también mide la dispersión, pero ajustada para muestras en lugar de poblaciones completas. El valor es muy cercano al de la desviación típica poblacional, lo que sugiere que la muestra es bastante representativa de la población total. El 41,4% de las pacientes de la muestra utiliza la reestructuración cognitiva como estrategia de afrontamiento en la mayoría de ocasiones, adaptando sus pensamientos a la realidad. Un 38,6% la utiliza moderadamente y un 20% la utiliza en pocas ocasiones de su vida diaria.

En la subescala de **Evitación de Problemas**, el promedio de las puntuaciones en esta subescala es de 5,48, lo que indica que los participantes, en general, obtuvieron puntuaciones moderadas en evitación del problema. Esto sugiere una tendencia moderada

hacia evitar problemas en esta muestra. La mediana es el puntaje central, lo que significa que la mitad de los participantes obtuvo puntuaciones por debajo de 5 y la otra mitad por encima. Esto refuerza la idea de que las puntuaciones se agrupan alrededor de un nivel medio de evitación. La varianza mide la dispersión de los puntajes respecto a la media. Un valor de 14,73 indica que hay cierta variabilidad en los puntajes de evitación del problema, aunque no es extremadamente alta. La desviación típica, que mide la dispersión en la escala original, es de 3,84 alrededor de la media de 5,49. La desviación típica ajustada para la muestra es de 3,87, lo que refuerza la precisión de los resultados y su representación de la población más amplia. Los datos indican que el 31,4% de las pacientes puntuaron alto esta subescala y significa que este porcentaje de pacientes utiliza con frecuencia la evitación de problemas como estrategia de afrontamiento ante una situación difícil, un 34,2% utiliza esta estrategia algunas veces y otro 34,2% la utiliza muy poco.

La subescala ***Retirada social***, los resultados indican que, en promedio, las participantes tienden a puntuar alrededor de 5.56 en la escala de retirada social. La mediana de 5 sugiere que la mitad de los participantes puntúan por debajo de este valor y la otra mitad por encima. La varianza de 16,33 y las desviaciones típicas población 4,041 y muestral de 4,07 nos muestran la dispersión de las puntuaciones alrededor de la media, indicando que hay una variabilidad moderada en cómo los participantes tienden a aislarse socialmente cuando enfrentan problemas. Los resultados en porcentajes indican que el 41,4% de las pacientes utilizan la retirada social como estrategia de afrontamiento, un grupo más elevado de un 47,1% la utiliza moderadamente y un 11,5% no se aíslan ante las dificultades.

Tabla 7. Resultados descriptivos de las estrategias de afrontamiento (N=70).

<i>Estrategias de afrontamiento</i>	<i>Media</i>	<i>Mediana</i>	<i>Varianza</i>	<i>Desviación t. (población)</i>	<i>Desviación t. (muestra)</i>
<i>REP</i>	14,9	15	17,11	4,11	4.4
<i>AUC</i>	5,785	4	32,05	5,66	5,70
<i>EEM</i>	11,7	12	21,067	4,59	4,62
<i>PSD</i>	12,81	14	35,32	5,94	5,98
<i>APS</i>	13,12	13,5	26,112	5,11	5,15
<i>REC</i>	11,37	11	17,40	4,17	4,20
<i>EVP</i>	5,48	5	14,73	3,83	3,86
<i>RS</i>	5,56	5	16,33	4,04	4,07

REP: Resolución de Problemas; AUC: Autocrítica; EEM: Expresión Emocional; PSD: Pensamiento Desiderativo; REC: Reestructuración Cognitiva; EVP: Evitación del Problema; RS: Retirada Social

Tabla 8. Los porcentajes correspondientes a las puntuaciones altas, medias y bajas en las estrategias de afrontamiento. (N=70)

ESTRATEGIAS DE AFRONTAMIENTO	PUNTUACIONES ALTAS	PUNTUACIONES MEDIAS	PUNTUACIONES BAJAS
REP	32,8% N=23	38,6% N=27	28,6% N=20
AUC	31,4% N=22	51,4% N=36	17,2% N=12
EEM	60% N=42	31,4% N=22	8,6% N=6
PSD	41,4% N=29	31,4% N=22	27,2% N=19
APS	50% N=35	25,8% N=18	24,2% N=17
REC	41,4% N=29	38,6% N=27	20% N=14
EVP	31,4% N=22	34,2% N=24	34,4% N=24
RS	41,4% N=29	47,1% N=32	11,5% N=8

REP: Resolución de Problemas; AUC: Autocrítica; EEM: Expresión Emocional; PSD: Pensamiento Desiderativo; REC: Reestructuración Cognitiva; EVP: Evitación del Problema; RS: Retirada Social

Los datos reflejan que las pacientes tienden a utilizar una variedad de estrategias de afrontamiento, con una inclinación general hacia la expresión emocional y el apoyo social. Son altas las puntuaciones medias en Autocrítica y Retirada social.

3.2.4. Encuesta de Hábitos de Vida

A partir de los datos proporcionados, podemos obtener una visión general de los hábitos de vida de la población estudiada:

Consumo de Tabaco

La gran mayoría, 91,4% de las personas encuestadas no fuma, lo que indica un bajo nivel de consumo de tabaco en este grupo. El consumo social y diario representan una proporción mucho menor, como se puede ver representado en la Tabla 9.

Consumo de Alcohol

Un porcentaje significativo de personas 46,1%, no consume alcohol, mientras que la mayoría de las consumidoras lo hacen de forma ocasional (1-2 veces al mes o 1-2 veces por semana). Se observa una variedad en los patrones de consumo, desde aquellas que no beben, hasta las que consumen alcohol varias veces a la semana de forma moderada.

Consumo de Cafeína

El consumo de cafeína es elevado, con un 50% de las personas reportando consumirla a diario o casi a diario. El consumo regular de cafeína parece ser un hábito común en esta población (Tabla 9).

Horas de Sueño

La mayoría de pacientes (62,5%) reportan dormir entre 7 y 8 horas, lo cual se considera un rango saludable. Sin embargo, existe una proporción considerable de pacientes que duermen menos o más de lo recomendado.

Ejercicio Físico

La mayoría de las personas (44,78%) realiza ejercicio físico de forma moderada. Se observa una amplia variedad en los niveles de actividad física, desde aquellos que hacen poco ejercicio hasta quienes realizan ejercicio de forma regular.

En general, los datos sugieren que la población estudiada presenta hábitos de vida relativamente saludables en cuanto al consumo de tabaco y alcohol. Sin embargo, el alto

consumo de cafeína y la variabilidad en los hábitos de sueño y ejercicio físico son aspectos a considerar.

Tabla 9. Resultados de los cuestionarios de Hábitos saludables (N=70).

FRECUENCIA CONSUMO	TABACO	ALCOHOL	CAFEÍNA
Nunca	91,4%	46%	20%
1-2 veces/mes	4,2%	32%	13%
1-2 veces/semana	1,4%	20%	15,3%
3-4 veces 7semana	1,4%	2%	6,9%
Todos los días	1,4%	0%	43%

3.2.5. Relaciones entre las distintas variables psicológicas

Neuroticismo y Ansiedad Rasgo

La correlación de Pearson $r=0,640$ indica una relación positiva moderadamente fuerte entre ambas variables de manera estadísticamente significativa ($p\text{-valor}<0,05$). Implicando que a medida que aumenta el nivel de AR, también tiende a aumentar el nivel de Neuroticismo. Es decir, las personas que puntúan alto en AR, tienden a puntuar también alto en Neuroticismo.

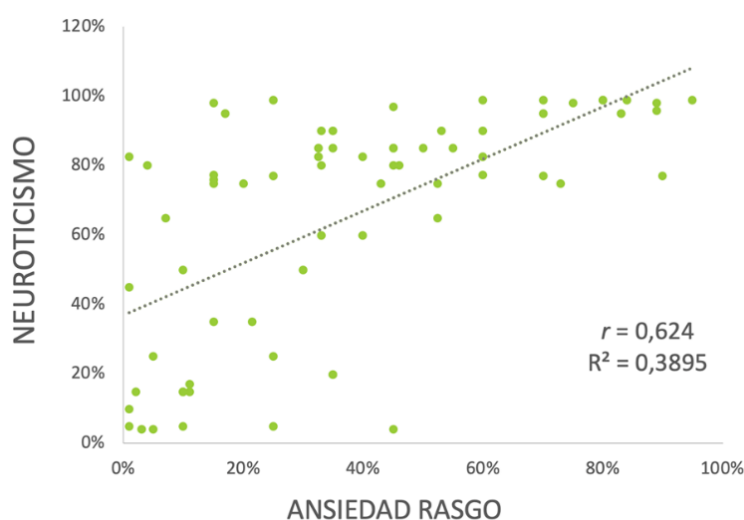


Figura 3. Dispersión de la correlación entre neuroticismo y ansiedad rasgo

Neuroticismo y Ansiedad Estado

La correlación de Pearson $r=0,52$ supone una relación positiva moderadamente fuerte entre Neuroticismo y AE del cuestionario STAI. Este resultado sugiere que existe una relación significativa ($p\text{-valor}<0,05$) entre ambas variables, indicando que, a mayor neuroticismo, hay una tendencia a experimentar estados de ansiedad puntuales.

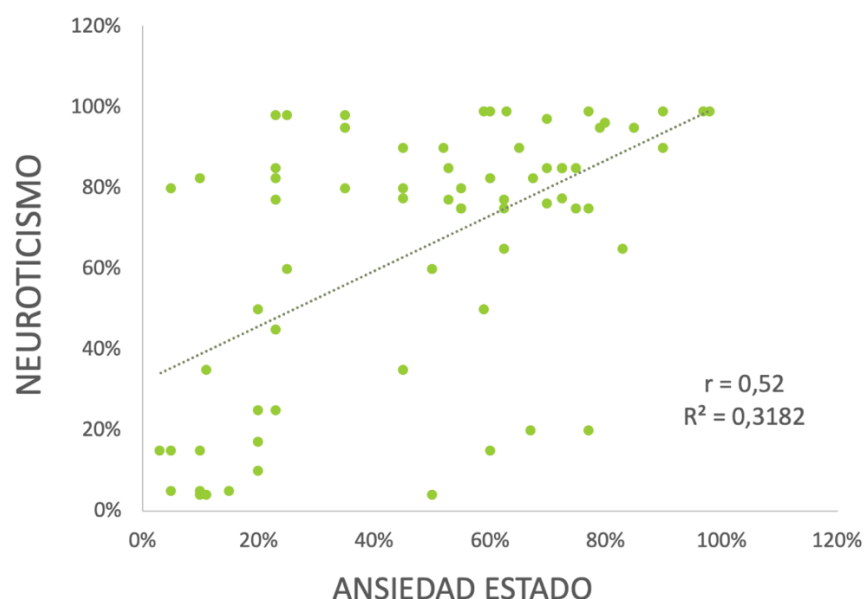


Figura 4. Dispersión de la correlación entre neuroticismo y ansiedad estado

Diferencias en Neuroticismo y Afrontamiento en función del nivel de Ansiedad Rasgo

Utilizando análisis estadístico de Chi-cuadrado, encontramos diferencias estadísticamente significativas entre puntuaciones altas de AR, pacientes que puntúan por encima del percentil 60, frente a las que puntúan por debajo de este percentil, en Neuroticismo y las subescalas Autocrítica y Pensamiento desiderativo del cuestionario de estrategias de afrontamiento CSI.

El Neuroticismo, la Autocrítica y el Pensamiento Desiderativo se encuentran significativamente elevados en las mujeres que se sitúan por encima del percentil 60 en AR en comparación con las mujeres con AR por debajo del percentil 60.

Tabla 10. Análisis de la Ansiedad Rasgo y su relación con el resto de variables psicológicas.

ANSIEDAD RASGO Y VARIABLES PSICOLÓGICAS		Media	Desv. Estándar	95% Intervalo de confianza		Mín.	Máx.	P- valor
				Límite inferior	Límite superior			
NEUROTICISMO	BAJA AR	17,6	7,4	15,5	19,7	5	34	<0,001*
	ALTA AR	29,1	6,4	25,9	32,2	20	39	
RESOLUCION DE PROBLEMAS	BAJA AR	14,7	4,3	13,5	15,9	5	20	0,524
	ALTA AR	15,4	3,9	13,5	17,4	9	20	
AUTOCRITICA	BAJA AR	4,9	5,5	3,5	6,5	0	10	0,044*
	ALTA AR	8,1	5,8	5,2	10,9	0	19	
EXPRESION EMOCIONAL	BAJA AR	11,1	4,8	9,8	12,4	2	20	0,063
	ALTA AR	13,4	3,6	11,7	15,2	6	20	
PENSAMIENTO DESIDERATIVO	BAJA AR	11,9	6,3	10,2	13,7	0	20	0,047*
	ALTA AR	15,2	4,2	13,1	17,3	7	20	
APOYO SOCIAL	BAJA AR	12,8	5,4	11,3	14,3	1	21	0,299
	ALTA AR	14,2	4,3	12,1	16,3	5	20	
REESTRUCTURACION COGNITIVA	BAJA AR	11,5	4,4	10,3	12,8	3	20	0,576
	ALTA AR	10,9	3,6	9,1	12,7	3	18	
EVITACION DE PROBLEMAS	BAJA AR	5,3	3,8	4,2	6,3	0	14	0,430
	ALTA AR	6,1	4,1	4,1	8,1	0	17	
RETIRADA SOCIAL	BAJA AR	5,3	4,1	4,2	6,5	0	18	0,387
	ALTA AR	6,3	3,9	4,3	8,3	1	15	

*=Estadísticamente significativo (p-valor<0,05); AR: Ansiedad Rasgo. Alta AR: N= 18; Baja AR: N= 52

El resto de variables no han mostrado diferencias estadísticamente significativas entre los grupos AR >60% versus <60%

Diferencias en Neuroticismo y Afrontamiento en función del nivel de Ansiedad Estado

Igualmente, utilizando el análisis Chi-cuadrado, encontramos diferencias significativas entre los grupos de AE alta y AE baja y Neuroticismo y Reestructuración Cognitiva. Como

cabía esperar el Neuroticismo es mayor en el grupo de pacientes con AE elevada, mientras que la Reestructuración cognitiva aparece como una estrategia de afrontamiento que se encuentra significativamente disminuida en las mujeres que se sitúan por encima del percentil 60 en AE en comparación con las mujeres con ansiedad por debajo del percentil 60.

Tabla 11. Análisis de la Ansiedad Estado y su relación con el resto de variables psicológicas.

ANSIEDAD ESTADO Y VARIABLES PSICOLÓGICAS		Media	Desv. Estándar	95% Intervalo de confianza Límite inferior Límite superior		Mín.	Máx.	P-valor
NEUROTICISMO	BAJA AE	17,7	17,7	17,7	17,7	17,7	17,7	0,001*
	ALTA AE	8,3	8,3	8,3	8,3	8,3	8,3	
RESOLUCION DE PROBLEMAS	BAJA AE	14,9	14,9	14,9	14,9	14,9	14,9	0,568
	ALTA AE	20,3	20,3	20,3	20,3	20,3	20,3	
AUTOCRITICA	BAJA AE	5	5	5	5	5	5	0,521
	ALTA AE	35	35	35	35	35	35	
EXPRESION EMOCIONAL	BAJA AE	24,6	24,6	24,6	24,6	24,6	24,6	0,744
	ALTA AE	7,9	7,9	7,9	7,9	7,9	7,9	
PENSAMIENTO DESIDERATIVO	BAJA AE	21,6	21,6	21,6	21,6	21,6	21,6	0,798
	ALTA AE	27,6	27,6	27,6	27,6	27,6	27,6	
APOYO SOCIAL	BAJA AE	9	9	9	9	9	9	0,806
	ALTA AE	39	39	39	39	39	39	
REESTRUCTURACION COGNITIVA	BAJA AE	14,7	14,7	14,7	14,7	14,7	14,7	0,038*
	ALTA AE	4,1	4,1	4,1	4,1	4,1	4,1	
EVITACION DE PROBLEMAS	BAJA AE	13,4	13,4	13,4	13,4	13,4	13,4	0,538
	ALTA AE	15,9	15,9	15,9	15,9	15,9	15,9	
RETIRADA SOCIAL	BAJA AE	5	5	5	5	5	5	0,319
	ALTA AE	20	20	20	20	20	20	

*=Estadísticamente significativo (p-valor<0,05); AE: Ansiedad Estado. Alta AE: N= 28; Baja AE: N= 42

El resto de variables no han mostrado diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de AE superior al percentil 60 versus percentil inferior a 60.

3.3. Resultados de la caracterización molecular

3.3.1. Relación entre ansiedad/estrés y marcadores moleculares

Para evaluar la relación entre las concentraciones de metabolitos y el nivel de estrés y ansiedad, se realizó una comparación de medias entre pacientes estresadas y no estresadas usando el test no paramétrico de Wilcoxon. Las pacientes se consideraron estresadas, si obtuvieron una puntuación superior a 60% en las dimensiones "Estado" y "Rasgo" del test.

Tras analizar la relación entre la valoración de puntuaciones altas (>60%) a través del test **AE** del STAI con la concentración de diferentes metabolitos implicados en la implantación (cortisol, estradiol, estrona...), se vio que existía una diferencia significativa en la concentración de cortisol entre puntuaciones altas en comparación con las puntuaciones bajas. Nuestras pacientes con AE alto (>60%) presentaban una concentración de cortisol mayor que nuestras pacientes con AE bajo (<60%), 5,4 ng/g versus 3,5 ng/g ($p=0.05$). Se encontró también una diferencia significativa entre pacientes con puntuaciones consideradas como no estresadas cuyos niveles de Estrona (un tipo de estradiol) fueron superiores (dato positivo para la implantación) a las consideradas estresadas.

En cuanto al análisis de las pacientes en **AR**, solo hubo una correlación significativa con la concentración de DHEA. Las mujeres no estresadas tenían niveles más altos de DHEA (dato positivo para la implantación) en ciclo natural, como su nombre indica, es un ciclo de tratamiento sin medicación estimulante de los ovarios o reguladora del endometrio.

Lo describimos en la siguiente tabla con el valor de significación:

Tabla 12. Resultados de las concentraciones de metabolitos entre los distintos niveles de estrés (N=59).

METABOLITO	CONDICIÓN STAI	ESTRESADAS	NO ESTRESADAS	P-VALOR	CONCLUSIÓN
<i>Cortisol</i>	Estado	5,4 ng/g	3,5 ng/g	0.05	Las mujeres estresadas presentaron niveles más altos de cortisol
<i>Estrona</i>	Estado	54,9 ng/g	56,31 ng/g	0.049	Las mujeres no estresadas presentaron niveles más altos de estrona.
<i>DHEA</i>	Rasgo	4 ng/g	48,48 ng/g	0.042	Las mujeres no estresadas presentaron niveles más altos de DHEA en ciclo natural.
<i>Otros</i>				>0.05	No se encontraron diferencias significativas.

DHEA: Dehidroepiandrosterona

Se compararon las proporciones de pacientes estresadas con respecto a las concentraciones de los metabolitos aplicando un test de comparaciones de proporciones (Test de Barnard). De los resultados obtenidos observamos cómo el 80% de las pacientes con concentraciones endometriales de cortisol bajas ($\leq 2,5$ ng/g) no estaban estresadas, mientras que el 80% de las pacientes con concentraciones altas ($> 12,6$ ng/g) sí lo estaban (p-valor=0,038 para ambas comparaciones).

Tabla 13. Proporciones de pacientes estresadas y no estresadas con respecto a las concentraciones de cortisol en el endometrio (N=59).

CONCENTRACIÓN CORTISOL ENDOMETRIAL	PACIENTES ESTRESADAS	PACIENTES NO ESTRESADAS	P-VALOR
$\leq 2,5$ ng/g	20%	80%	0,038
$> 12,6$ ng/g	80%	20%	0,038

3.3.2. Resultados respecto al éxito/fracaso reproductivo.

Por un lado, se analizó la asociación entre el nivel de ansiedad (alto vs. bajo) con el valor de beta positivo para determinar si existía relación entre la ansiedad y el éxito reproductivo. Al analizar la relación correspondiente entre las pacientes catalogadas como ansiosas y no ansiosas con la beta positiva, la diferencia no fue estadísticamente significativa ($p\text{-valor}>0,05$), independientemente de AE o AR. Además, el neuroticismo tampoco se relacionó significativamente con el resultado de beta ($p\text{-valor}>0,05$).

Por otro lado, para establecer la relación entre las concentraciones de metabolitos endometriales y las pacientes que obtuvieron una beta positiva, se aplicó el test de Barnard para comparar la proporción de pacientes que logran un embarazo a término con respecto a las que no, en función de diferentes puntos de corte o niveles de metabolitos.

En este caso, se observó que el 80% de pacientes que presentaban niveles de cortisol muy altos, iguales o superiores a 13.9ng/g, no lograron el embarazo en la primera transferencia embrionaria ($p\text{-valor}=0,029$). En cuanto a las pacientes con concentraciones de estradiol por encima de 1ng/g, el 78,9% lograron embarazo frente a las 21,1% que no, con un valor estadísticamente significativo ($p\text{-valor}=0,035$). La progesterona fue otro de los metabolitos que mostraron una diferencia significativa comparando las pacientes que obtuvieron una beta positiva (77.8%) frente a las que no (22.2%) cuando tenían un valor de progesterona superior a 1ng/g ($p=0,016$). No se observaron diferencias significativas ($p>0,05$) para el resto de metabolitos estudiados (DHEA, estrona, cortisona...).

Tabla 14. Relaciones entre los niveles endometriales de metabolitos en función a su punto de corte y los resultados de embarazo (N=59).

METABOLITO	PUNTO DE CORTE	NO EMBARAZO A TÉRMINO	EMBARAZO A TÉRMINO	P-VALOR
<i>Cortisol</i>	≥13.9ng/g	80%	20%	0.029
<i>Estradiol</i>	>1 ng/g	21.1%	78.9%	0.035
<i>Progesterona</i>	>1 ng/g	22.2%	77.8%	0.016
<i>Otros</i>	Diversos puntos de corte	No significativo	No significativo	>0.05



4. DISCUSIÓN

4. DISCUSION

A lo largo de las últimas décadas, la influencia del estrés y la ansiedad en los resultados de los tratamientos de reproducción asistida ha captado el interés de la comunidad científica, no solo por su implicación en los resultados clínicos, sino también por su influencia en la calidad de vida de los pacientes. En este trabajo, se investigó cómo estas alteraciones emocionales pueden afectar al éxito reproductivo mediante la evaluación psicológica y la identificación de diferentes biomarcadores moleculares en la ventana de implantación endometrial. Mediante una caracterización integral de 70 pacientes sometidas a tratamientos de reproducción asistida, se buscó identificar las vías a través de las cuales el estrés podría alterar la receptividad endometrial y contribuir al fallo de implantación.

Para comenzar se evaluaron las diferentes variables psicológicas para establecer una relación entre ellas. Se observó principalmente, que tanto Ansiedad Estado y Ansiedad Rasgo se relacionaban significativamente con el neuroticismo ($p > 0,05$). Las pacientes estresadas que se sometieron a un ciclo de reproducción asistida también presentaron niveles altos de Neuroticismo. Estos hallazgos son consistentes con la literatura existente, que señala que el Neuroticismo es un factor de vulnerabilidad para experimentar estados de ansiedad (Ormel et al., 2004).

Tras analizar la relación entre la valoración de pacientes que puntúan alto en ansiedad (>60%) a través del STAI Estado con la concentración de diferentes metabolitos implicados en la implantación, vemos que existe una diferencia significativa en la concentración de cortisol entre ansiosas en comparación con las no ansiosas. Nuestras pacientes ansiosas (>60%) presentaban una concentración de cortisol mayor que nuestras pacientes no ansiosas (<60%), así mismo, encontramos una diferencia significativa en la concentración de estrona verificando, de esta forma, la **Hipótesis 1** de nuestro estudio.

¿Pero esto se relaciona directamente con la probabilidad de éxito en el embarazo?, **Hipótesis 2** de nuestro estudio. Tras realizar una prueba de contraste de grupos se observó

que la diferencia entre el grupo con puntuaciones elevadas de ansiedad y el grupo con puntuaciones bajas de ansiedad, en relación al valor beta positivo (indicador de embarazo) no alcanzó significación estadística. Esto sugiere que, aunque las pacientes con niveles altos de ansiedad tienden a mostrar concentraciones más elevadas de cortisol, los datos no apoyan una relación casuística entre la ansiedad y el éxito reproductivo.

Sin embargo, al aplicar el test de Barnard y estratificar la concentración de cortisol en cuartiles, se identificó un punto de corte de 13.9 ng/g, el cual se asoció significativamente con la proporción de pacientes que presentaban beta negativa, correspondiente al no embarazo. Específicamente, el 80% de las pacientes con concentraciones de cortisol superiores a 13.9 ng/g no consiguieron un embarazo exitoso. Por el contrario, entre las pacientes con concentraciones de cortisol inferiores a este valor, el 65.6% pudieron quedarse embarazadas frente al 34.4% que no consiguió un embarazo evolutivo.

Por otro lado, centrándonos en otros metabolitos estudiados a parte del cortisol, solo la estrona y la DHEA presentaron diferencias estadísticamente significativas entre las mujeres que presentaban niveles altos de ansiedad (>60%) y las que presentaban valores bajos (<60%). En concreto, las mujeres no estresadas presentaron niveles más altos de estrona y DHEA. Esto permitió cumplir con la **Hipótesis 3** de nuestro estudio. El resto de metabolitos implicados en la implantación no se relacionaron con el resultado del STAI tras la evaluación psicológica.

Finalmente, para concluir con la **Hipótesis 4** de nuestro estudio, se evaluaron diferentes biomarcadores endometriales para asociarlos con la probabilidad de fallo de implantación embrionaria. El cortisol, el estradiol y la progesterona mostraban una mayor probabilidad de éxito reproductivo cuando el valor obtenido era superior o inferior a un determinado punto de corte: en el caso del cortisol un nivel superior a ≥ 13.9 ng/g se asoció a fracaso reproductivo, mientras que en el caso del estradiol y la progesterona un valor superior a 1 ng/g se asoció a éxito de implantación.

En cuanto a la Encuesta de hábitos de vida, incluyendo el consumo de tabaco, alcohol y cafeína, aunque no ha sido analizada desde una perspectiva correlacional, cumple un papel fundamental en nuestros protocolos de tratamiento. Nos permite identificar y mitigar factores de riesgo relacionados con los hábitos de vida que podrían afectar los niveles hormonales y, en última instancia, comprometer el éxito de las TRA.

A partir de estos hallazgos, podemos inferir que el nivel de ansiedad evaluado con el STAI, a pesar de ser útil para la detección del estrés en las pacientes, no parece estar relacionado directamente con la beta positiva. En otras palabras, el estar estresada o presentar altos niveles de ansiedad no implica un efecto directo en la probabilidad de lograr un embarazo a término. Es por esto que no podemos utilizar el STAI como una herramienta para predecir el resultado reproductivo de una pareja que viene a una clínica de reproducción buscando un recién nacido vivo en casa. Sin embargo, las puntuaciones de estrés otorgadas por el STAI pueden evidenciar una relación entre el estrés y el incremento de la concentración de cortisol endometrial como hemos observado (Martí-García et al., 2024). Estos resultados coinciden con diversas conclusiones encontradas en estudios presentes en la literatura. Se ha documentado que niveles elevados de cortisol pueden provocar interrupciones en las principales hormonas que regulan los ciclos reproductivos, lo que llevaría a un detrimento en los resultados clínicos (Toufexis et al., 2014). Nuestros resultados sugieren que, a partir de un umbral definido de cortisol, este puede estar relacionado con el fracaso de la implantación embrionaria.

Además, nuestros datos señalan que el nivel de ansiedad estado se asocia de forma significativa con otro biomarcador, la estrona, que, a su vez, se relaciona con el éxito de embarazo. En concreto, niveles bajos de Ansiedad Estado se asocian con niveles más altos de estrona la cual, según nuestros resultados, es un predictor significativo del éxito de implantación a partir de un umbral de concentración de estradiol superior a 1ng/g.

Por lo tanto, en pacientes con altos niveles de estrés no se puede afirmar categóricamente que no lograrán un embarazo, pero sí que pueden estar expuestas a un

mayor riesgo de dificultad para concebir en comparación con las pacientes no estresadas. Además, es importante destacar que, entre las pacientes con niveles de ansiedad elevados, la concentración de cortisol puede variar debido a causas multifactoriales, lo que indica la necesidad de una evaluación más profunda y personalizada.

En términos clínicos, se sugiere evaluar los niveles de ansiedad y estrés, así como la vulnerabilidad de las pacientes al desajuste emocional. La intervención con estrategias de afrontamiento podría mejorar la adherencia al tratamiento, lo que según la literatura (Domínguez, 2010), es un factor relevante que puede influir en los resultados de los tratamientos de reproducción asistida. Teniendo en cuenta los resultados de manera conjunta, grado alto de estrés o ansiedad y Neuroticismo y por otro el manejo de la situación con la utilización de diversos recursos de afrontamiento, sobre todo los que se refieren a búsqueda de apoyo emocional y social, expresión emocional, Resolución de problemas y reestructuración cognitiva, podríamos sugerir también que hay mujeres con altas puntuaciones en Neuroticismo y Ansiedad y que a la vez manejan recursos de afrontamiento y logran enfrentarse a la situación estresante consiguiendo una mayor adaptación a los tratamientos e incluso podrían influir en las concentraciones de los biomarcadores del estrés. Como afirman Escribà-Agüir, & Bernabé-Muñoz: *“Se ha evidenciado que el afrontamiento no solamente modera el impacto de los factores estresantes en el bienestar, sino que además influye en la percepción de las demandas ambientales como estresante. Específicamente, el afrontamiento activo ha resultado ser un factor protector contra el distrés psicológico”* (Escribà-Agüir & Bernabé-Muñoz, 2002).

¿Qué implicaciones se derivan de estos resultados para la práctica profesional en el ámbito de la reproducción asistida? Nuestros resultados podrían implicar que el STAI puede servir como una herramienta útil, no invasiva y de bajo coste para identificar pacientes con niveles altos de ansiedad puntual y poder evaluar la posibilidad de una concentración de cortisol presente en una paciente que viene a someterse a un tratamiento de reproducción asistida. Pero no podemos dar por sentado que esto pueda llevar a una beta negativa tras

la transferencia de su primer embrión en su siguiente ciclo reproductivo. Estos resultados apuntan a la necesidad de valorar a las pacientes en niveles de ansiedad y estrés y la tendencia o vulnerabilidad al desajuste emocional. Actuar trabajando las estrategias de afrontamiento de las pacientes que puedan mejorar la adhesión a los tratamientos ya que es uno de los factores que pudieran estar influyendo en el resultado final de los ciclos reproductivos.

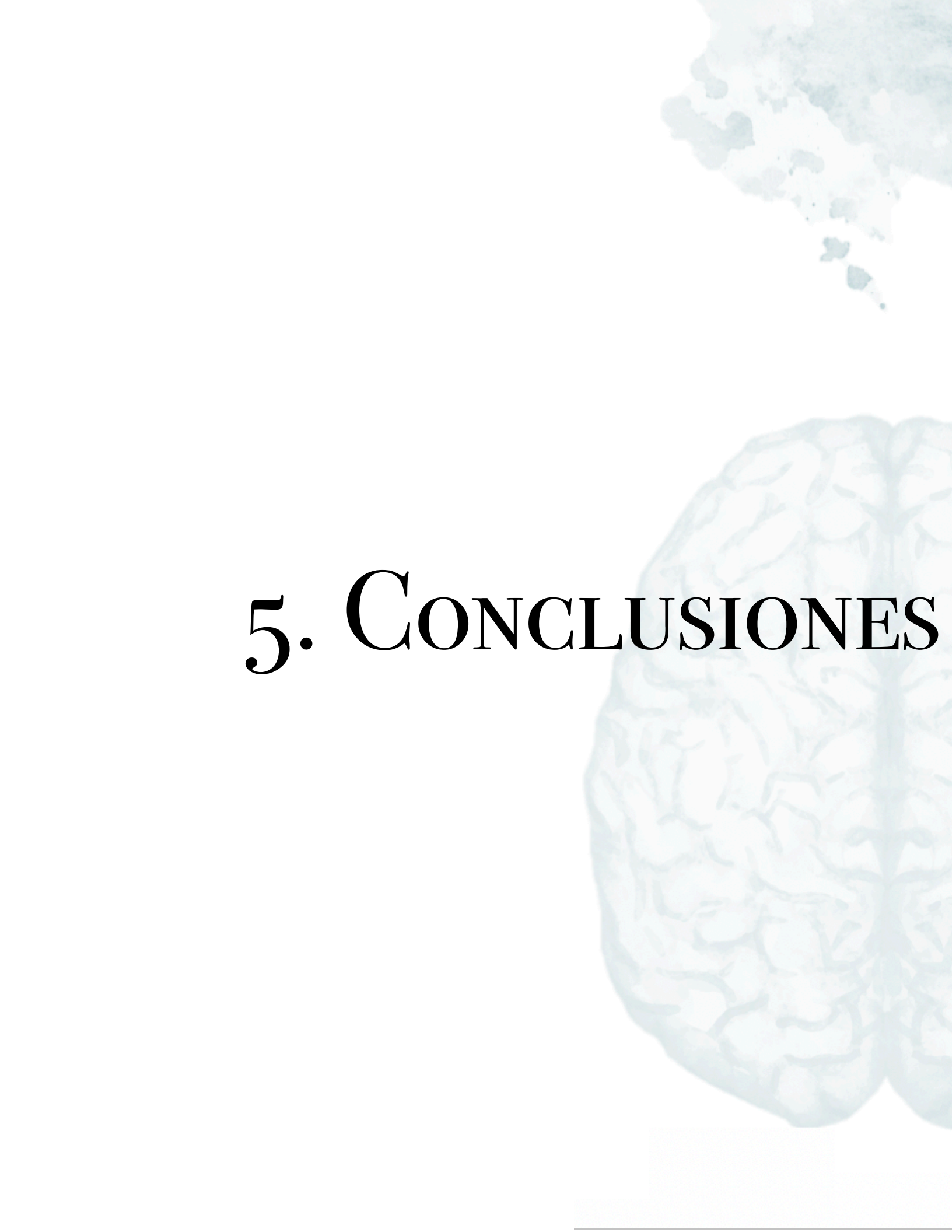
A pesar de las publicaciones de protocolos de actuación para pacientes que inician tratamiento de reproducción asistida, por importantes sociedades de medicina reproductiva, todavía queda mucho camino por recorrer en este sentido. Existe una falta de acuerdo sobre la intervención psicológica que pueda reducir el abandono de tratamiento y rebajar el sufrimiento derivado de los ciclos fallidos. En los últimos 25 años se han creado algunos programas de apoyo psicológico específicos para pacientes de reproducción que han mejorado notablemente la adhesión a los tratamientos (Domar et al., 1990; Dolz y García, 2002; Moreno et al., 2007) pero se debería estandarizar la actuación y determinar qué pacientes necesitan intervención sin esperar a que las propias pacientes pidan ayuda. Conocer a priori la vulnerabilidad psicológica de las pacientes sería muy útil en este tipo de tratamientos. Además de la evaluación también debemos conocer la información y las expectativas de los pacientes con respecto al curso de los tratamientos y resultados.

El presente estudio presenta varias limitaciones que deben ser consideradas al interpretar sus resultados. En primer lugar, la metodología empleada enfrenta ciertos retos, especialmente en lo que respecta a la valoración molecular del endometrio. Si bien existen estudios previos que han medido las concentraciones de cortisol en diversas matrices biológicas como saliva, sangre, suero, orina y cabello, la evaluación del cortisol en tejido endometrial es más compleja. Esto se debe a que su obtención requiere un procedimiento invasivo, lo que dificulta la recolección de muestras de todas las pacientes reclutadas para el estudio. Este factor reduce la viabilidad de obtener datos representativos de la población estudiada. Otra limitación importante es el tamaño muestral. Los estrictos criterios de

inclusión y exclusión, junto con la pérdida de pacientes debido a abandonos del tratamiento o falta de cumplimiento de los requisitos del estudio, reducen el número de participantes elegibles. Adicionalmente, dado que el estudio se lleva a cabo en un periodo de tiempo limitado, no es posible ampliar el tamaño de la muestra, lo que restringe la generalización de los resultados. Estas limitaciones metodológicas y muestrales deben ser tenidas en cuenta al interpretar los hallazgos de este estudio, ya que pueden influir en la robustez y aplicabilidad de las conclusiones obtenidas.

A pesar de las limitaciones mencionadas, es importante destacar algunas fortalezas del estudio. En primer lugar, la selección de los instrumentos de evaluación psicológica ha sido adecuada, especialmente al incluir un cuestionario sobre los recursos de afrontamiento. Este aspecto abre una vía prometedora para futuras investigaciones, ya que podría investigarse para la relación entre el uso de diversos recursos de afrontamiento por parte de las pacientes y las concentraciones de cortisol en el tejido endometrial. Además, los resultados obtenidos podrían contribuir a la comprensión de cómo el manejo psicológico del estrés impacta en los procesos biológicos relacionados con la fertilidad.

En este sentido, es fundamental subrayar la relevancia de incorporar el aprendizaje y desarrollo de habilidades de afrontamiento en los programas de apoyo estandarizados para las pacientes que se someten a ciclos de reproducción asistida. La inclusión de estos recursos podría ofrecer un enfoque integral en el tratamiento, favoreciendo tanto el bienestar emocional como la optimización de los resultados clínicos.



5. CONCLUSIONES

5. CONCLUSIONES

Tal y como hemos podido comprobar, la muestra de pacientes estudiada desde 2019 a 2023 no presenta un porcentaje tan alto de ansiedad/estrés como el esperado y referenciado en la literatura al respecto. Parece ser que, afortunadamente la afectación psicológica de nuestras pacientes ha disminuido moderadamente con el paso de los años. A pesar de ello, tenemos un 40% de pacientes que se encuentran estresadas en el momento del tratamiento, implicando que 4 de cada 10 pacientes puntúan alto en ansiedad como estado actual, como reacción temporal a una situación.

Por otro lado, nuestros resultados han mostrado que las mujeres que tienen una alta ansiedad puntual cuando se someten a tratamientos de reproducción asistida, presentan niveles más elevados de concentración del cortisol endometrial. Factores que, a su vez, se relacionan directamente con una menor probabilidad de implantación embrionaria. Paralelamente, hemos observado también como estas mujeres con ansiedad puntual elevada obtienen concentraciones endometriales de estrona más disminuidas. Aunque aún se desconoce el efecto directo de este estrógeno en la implantación embrionaria, se ha observado en la literatura el papel que desempeña en la preparación hormonal del endometrio.

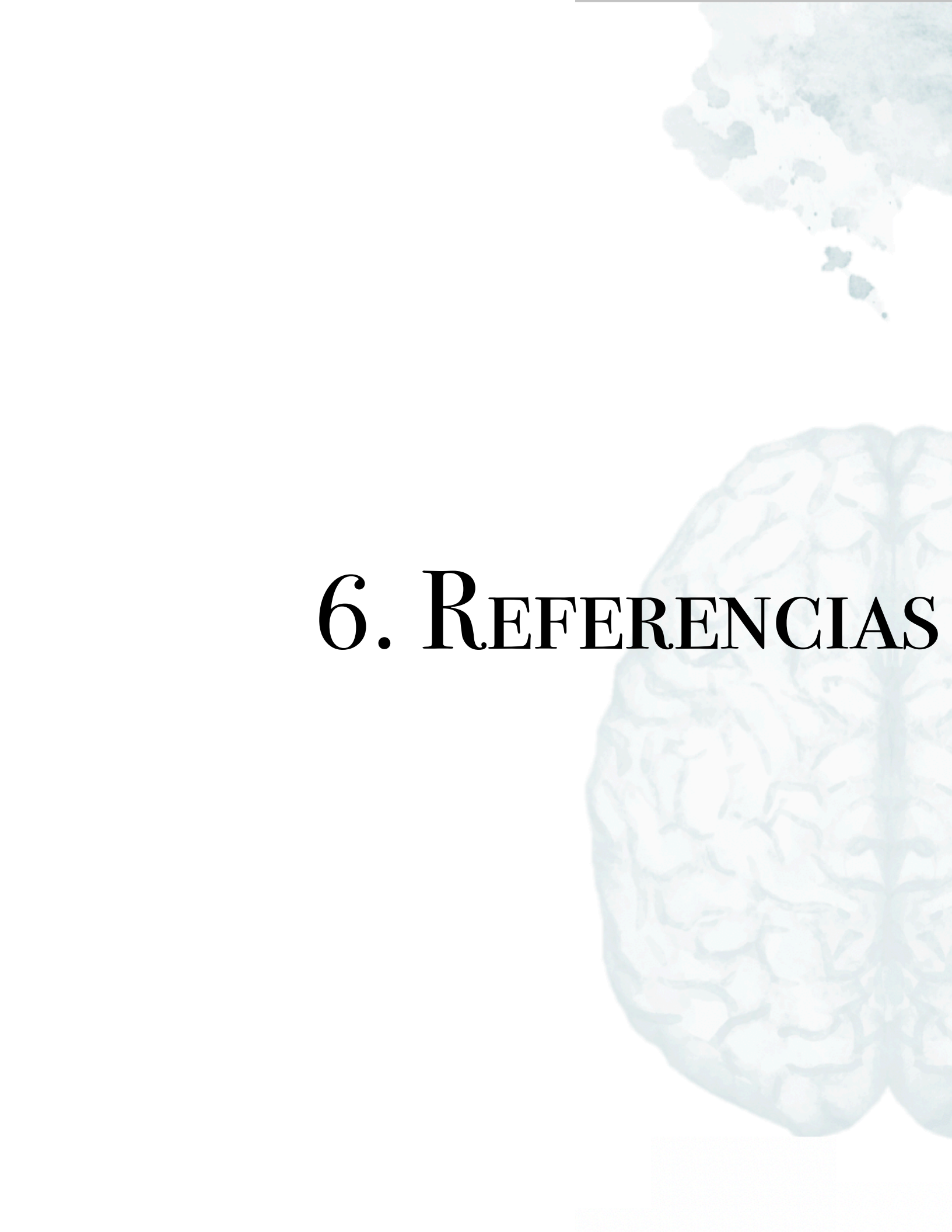
La caracterización psicológica que hemos realizado de la muestra de este estudio nos permite derivar conclusiones de cara a desarrollar programas de intervención psicológica para reducir estos niveles de ansiedad estado de las mujeres que se someten a tratamientos de reproducción asistida, incrementando así, indirectamente, la probabilidad del éxito de estas técnicas. Así, por ejemplo, se ha podido observar que la Ansiedad Estado, evaluada a través del STAI, correlaciona directamente con el Neuroticismo y con la Reestructuración Cognitiva. Puntuaciones altas en este tipo de ansiedad, se identifican con puntuaciones altas de Neuroticismo y puntuaciones menores en Reestructuración cognitiva. Es decir, que la ansiedad puntual (Ansiedad Estado) ante la situación de tratamiento se asocia a una menor

utilización de la Reestructuración cognitiva como estrategia de afrontamiento. La Ansiedad Rasgo por su parte, aparece relacionada con el Neuroticismo, la Autocrítica y el Pensamiento desiderativo. Puntuaciones altas en Ansiedad Rasgo implican más vulnerabilidad a la inestabilidad emocional, sentimientos de culpa por una mayor autocrítica y una clara tendencia a dejar que los problemas se resuelvan por sí mismos.

Los datos reflejan que las pacientes tienden a utilizar una variedad de estrategias de afrontamiento, con una inclinación general hacia la Expresión Emocional, la Reestructuración cognitiva y el Apoyo Social. Identificar si las pacientes recurren a redes de apoyo como familiares o amigos para afrontar el estrés puede ayudar a fomentar un entorno más positivo y estable. Como vemos algunas de las estrategias de afrontamiento están relacionadas con mayores niveles de ansiedad, y conocer los recursos de afrontamiento de las pacientes nos ayudaría a predecir el buen curso y la adhesión a los tratamientos de reproducción. Conocer las estrategias de afrontamiento en pacientes de reproducción asistida ofrece múltiples beneficios tanto para el tratamiento psicológico como para la mejora de los resultados médicos. Estas estrategias permiten entender cómo las pacientes manejan el estrés y la ansiedad derivados del proceso, lo que puede tener un impacto directo en su bienestar emocional y físico.

Por otro lado, hemos referenciado en resultados de la caracterización psicológica que los hábitos de vida pueden ser factores relevantes en la fertilidad, concretamente en la mujer. El consumo de tabaco, alcohol, cafeína podrían haber distorsionado o interferido en los resultados de la transferencia embrionaria. Hemos podido comprobar que el nivel de hábitos saludables en nuestras pacientes es alto y por tanto bueno para descartar interferencias en el estudio.

Parece lógico afirmar que es muy importante la detección precoz de los dos tipos de ansiedad en los centros de reproducción. El simple hecho de estar sometido a un tratamiento de reproducción ya supone una inclinación a presentar estrés y ansiedad. Cobra importancia la detección del estado emocional pretratamiento de las pacientes.



6. REFERENCIAS

6. REFERENCIAS

- Abián, J.,** Carrascal, M., & Gay, M. (2008). Introducción a la Espectrometría de Masas para la caracterización de péptidos y proteínas en Proteómica. *Proteómica*, 2.
- An, Y.,** Sun, Z., Li, L., Zhang, Y., & Ji, H. (2013). Relationship between psychological stress and reproductive outcome in women undergoing in vitro fertilization treatment: Psychological and neurohormonal assessment. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 30(1).
- Benítez Fernández, M. T.** (2023). *Impacto del consumo de alcohol sobre la fertilidad. Consecuencias en la descendencia*. Universidad de Sevilla.
- Boivin, J.,** Griffiths, E., & Venetis, C. A. (2011). Emotional distress in infertile women and failure of assisted reproductive technologies: Meta-analysis of prospective psychosocial studies. *BMJ*, 342(7795).
- Buck Louis, G. M.,** Lum, K. J., Sundaram, R., Chen, Z., Kim, S., Lynch, C. D., Schisterman, E. F., & Pyper, C. (2011). Stress reduces conception probabilities across the fertile window: Evidence in support of relaxation. *Fertility and Sterility*, 95(7).
- Cable, J. K.,** & Grider, M. H. (2020). Physiology, Progesterone. En *StatPearls*.
- Campagne, D. M.** (2008). Stress: At what point in the medical treatment of infertility should it be treated? *Papeles del Psicólogo*, 29(2).
- Cano, F. J.,** Luis, G., Franco, R., García Martínez, J., Javier, F., & García, C. (2007). Adaptación española del Inventario de Estrategias de Afrontamiento. Spanish version of the Coping Strategies Inventory. *Actas Españolas de Psiquiatría*, 35 (1).
- Casper, R. F.,** & Yanushpolsky, E. H. (2016). Optimal endometrial preparation for frozen embryo transfer cycles: Window of implantation and progesterone support. En *Fertility and Sterility* (Vol. 105, Número 4).

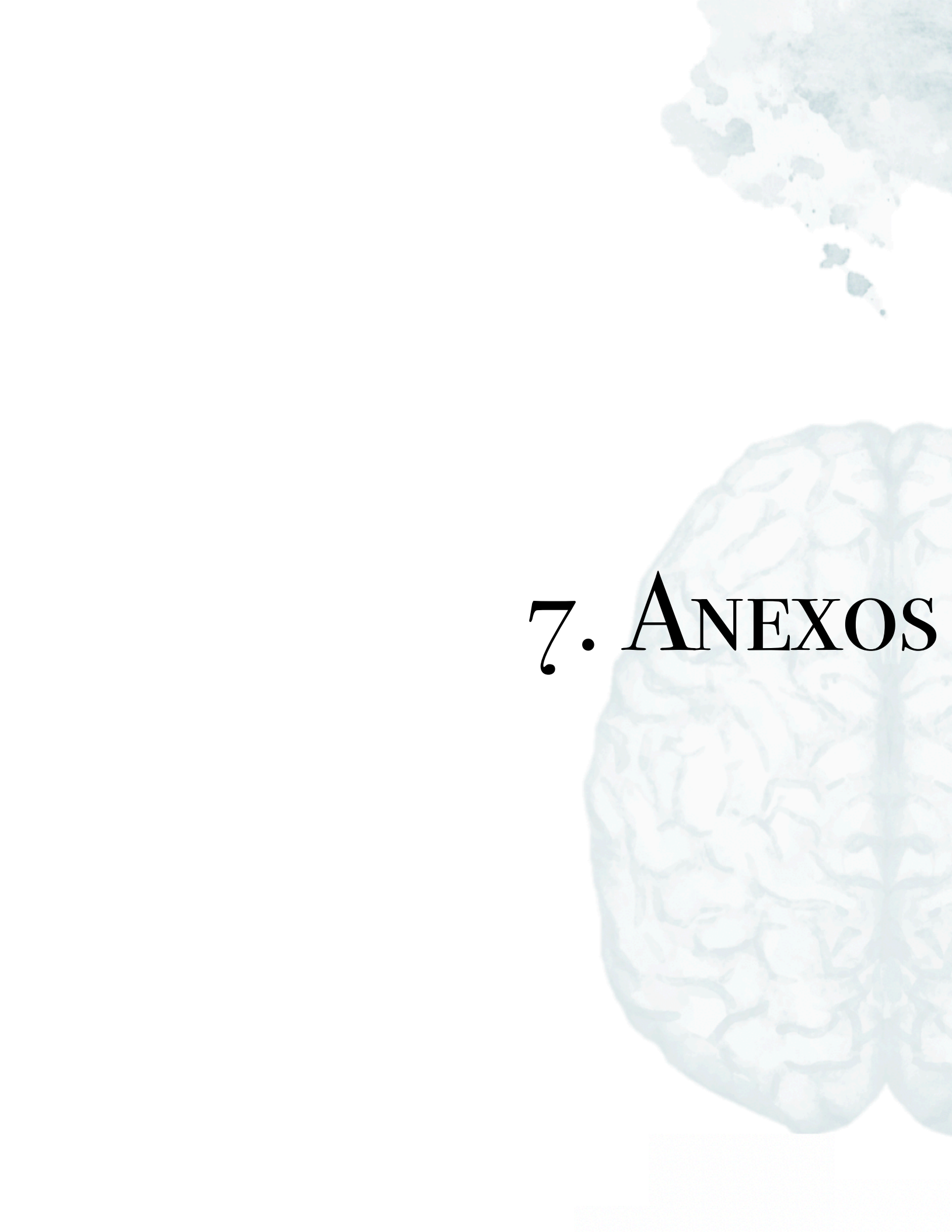
- Chai, Y.,** Li, Q., Wang, Y., Niu, B., Chen, H., Fan, T., Ke, X., & Zou, H. (2023). Cortisol dysregulation in anxiety infertile women and the influence on IVF treatment outcome. *Frontiers in Endocrinology*, 14.
- Cobo, A.,** García-Velasco, J. A., Remohí, J., & Pellicer, A. (2021). Oocyte vitrification for fertility preservation for both medical and nonmedical reasons. En *Fertility and Sterility* (Vol. 115, Número 5).
- Costa, P. T., & McCrae, R. R.** (1992). *Neo personality inventory-revised (NEO PI-R)*. Psychological Assessment Resources.
- Coughlan, C.,** Ledger, W., Wang, Q., Liu, F., Demirel, A., Gurgan, T., ... & Li, T. C. (2014). Recurrent implantation failure: definition and management. *Reproductive biomedicine online*, 28(1), 14-38.
- Dobson, H., & Smith, R. F.** (2000). What is stress, and how does it affect reproduction? *Animal Reproduction Science*, 60-61, 743-752.
- Dolz, P., & García, A.** (2002). Incidencia positiva de los Programas de Apoyo Psicológicos en los Tratamientos de Reproducción Asistida. *Revista Iberoamericana de Fertilidad y Reproducción Humana*, 233.
- Domar, A. D.,** Clapp, D., Slawsby, E., Kessel, B., Orav, J., & Freizingera, M. (2000). The impact of group psychological interventions on distress in infertile women. *Health Psychology*, 19(6).
- Domar, A. D.,** Zuttermeister, P. C., & Friedman, R. (1993). The psychological impact of infertility: A comparison with patients with other medical conditions. *Journal of Psychosomatic Obstetrics and Gynaecology*, 14(SUPPL.).
- Domínguez, V. R.** (2010). ¿Qué sabemos hoy sobre las relaciones entre estrés e infertilidad? *Revista Médica Clínica Las Condes*, 21(3).

- Escribà-Agüir, V., & Bernabé-Muñoz, Y.** (2002). Estrategias de afrontamiento ante el estrés y fuentes de recompensa profesional en médicos especialistas de la Comunidad Valenciana: un estudio con entrevistas semiestructuradas. *Revista Española de Salud Pública*, 76(5).
- Ghebreyesus, T. A., Allotey, P., & Narasimhan, M.** (2024). Advancing the “sexual” in sexual and reproductive health and rights: a global health, gender equality and human rights imperative. En *Bulletin of the World Health Organization* (Vol. 102, Número 1).
- González-Caballero, A.,** Fernández-Martínez, S., & Torres-Fernández, E. (2022). Evaluación citogenética en parejas con esterilidad e infertilidad que concurren al Departamento de Genética del Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud de la Universidad Nacional de Asunción en el periodo septiembre 2021- febrero 2022. *Memorias del Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud*, 20(3).
- Guerra, D., & Moreno, A.** (2010). Derivaciones de la reproducción asistida. En *Manual de intervención psicológica en reproducción asistida* (p. 24).
- Herencia, A.,** Bernabeu, A., Pitas, A., Ortiz, J. A., Gavilán, C., Alberó, S., Castillo, J. C., & Bernabeu, R. (2023). Progesterone levels on the day of embryo transfer using a single pessary of 400mg of vaginal progesterone vs. 200mg x2 pessaries in hormonal replacement cycles. *Jornal Brasileiro de Reproducao Assistida*, 27(4).
- Jurad, R. A.,** Moreno-Rosset, C., Rio, C. J., & Espada, A. Á. (2008). Principales trastornos psicológicos asociados a la infertilidad. *Papeles del Psicólogo*, 29(2).
- Lynch, C. D.,** Sundaram, R., Maisog, J. M., Sweeney, A. M., & Buck Louis, G. M. (2014). Preconception stress increases the risk of infertility: Results from a couple-based prospective cohort study-the LIFE study. *Human Reproduction*, 29(5).
- Mariani, G., & Bellver, J.** (2017). Estrategias de mejora de la receptividad endometrial. *Revista Iberoamericana de Fertilidad y Reproduccion Humana*, 34(1).

- Marti-Garcia, D.,** Devesa-Peiro, A., Labarta, E., Lopez-Nogueroles, M., Sebastian-Leon, P., Pellicer, N., Meseguer, M., & Diaz-Gimeno, P. (2024). Corticosteroids, androgens, progesterones and oestrogens in the endometrial microenvironment, and their association with endometrial progression and function. *Reproductive BioMedicine Online*, 49(6), 104377.
- Martí-Garcia, D.,** Dolz, P., Sebastian-Leon, P., Devesa-Peiro, A., Vidal, C., Pérez, E., Meseguer, M., Dura, E., & Diaz-Gimeno, P. (2024). State-Trait Anxiety Inventory (STAI) punctuations as a non-invasive method for evaluating endometrial prognosis associated with cortisol and estradiol endometrial levels in IVF patients. *Human Reproduction*, 39(Supplement_1).
- Molina, M. E.** (2006). Transformaciones Histórico Culturales del Concepto de Maternidad y sus Repercusiones en la Identidad de la Mujer. *Psykhé (Santiago)*, 15(2).
- Moor, R. M.,** Smith, M. W., & Dawson, R. M. C. (1980). Measurement of intercellular coupling between oocytes and cumulus cells using intracellular markers. *Experimental Cell Research*, 126(1).
- Moreno-Rosset, C.,** Ávila, A., Antequera, R., Jenaro, C., Gómez, Y., & Hurtado de Mendoza, B. (2008). Mujer, infertilidad y reproducción asistida en la sociedad actual. *Mesa redonda*, 1, 923.
- Muñoz Seclen, C. L. del S. ,** & U. T. M. V. (2018). (2018). *Vivencias de pacientes adultas jóvenes ante la pérdida de la capacidad reproductiva por histerectomía*. Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo.
- Nagels, H. E.,** Rishworth, J. R., Siristatidis, C. S., & Kroon, B. (2015). Androgens (dehydroepiandrosterone or testosterone) for women undergoing assisted reproduction. En *Cochrane Database of Systematic Reviews* (Vol. 2015, Número 11).

- Nepomnaschy, P. A.,** Welch, K. B., McConnell, D. S., Low, B. S., Strassmann, B. I., & England, B. G. (2006). Cortisol levels and very early pregnancy loss in humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 103(10).
- Ormel, J.,** Rosmalen, J., & Farmer, A. (2004). Neuroticism: A non-informative marker of vulnerability to psychopathology. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, 39(11).
- Paulson, R. J.,** Sauer, M. V., & Lobo, R. A. (1990). Embryo implantation after human in vitro fertilization: importance of endometrial receptivity. *Fertility and Sterility*, 53(5).
- Pérez-Ortega, M.,** & Barraca-Mairal, J. (2018). Calidad de vida relacionada con la salud en los procesos de reproducción asistida. Una revisión. *Edupsykhé. Revista de Psicología y Educación*, 15(2).
- Remohí Giménez, J.,** Bellver Pradas, J., Ferrando Serrano, M., Requena Antonio, M., & Pellicer Antonio, M. (2017). Manual práctico de esterilidad y reproducción humana. En *Editorial Médica Panamericana S.*
- Rodríguez, N.** (2000). Regulación de la expresión y liberación de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH): Los glucocorticoides como inhibidores de la reproducción. Revisión. *Revista Colombiana de Ciencias Pecuarias*, 13(2), 136-142.
- Sanchez-urrutia, A.** (2000). Los retos de la genética en el siglo XXI: genética y bioética: genética y bioética. En *Revista de calidad asistencial* (Vol. 15, Número 2).
- Simon, C.,** Domínguez, F., Valbuena, D., & Pellicer, A. (2003). The role of estrogen in uterine receptivity and blastocyst implantation. En *Trends in Endocrinology and Metabolism* (Vol. 14, Número 5).
- Spielberger, C. D.** (1983). State-Trait Anxiety Inventory. *The Corsini Encyclopedia of Psychology*.
- Stybel, L. J.** (1994). Crisis Intervention Strategies. *American Journal of Psychotherapy*, 48(1).

- Toufexis, D.,** Rivarola, M. A., Lara, H., & Viau, V. (2014). Stress and the reproductive axis. En *Journal of Neuroendocrinology* (Vol. 26, Número 9).
- Tuschen-Caffier, B.,** Florin, I., Krause, W., & Pook, M. (1999). Cognitive-behavioral therapy for idiopathic infertile couples. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 68(1).
- Uribe Larrea, L. M. L.** (2008). El impacto psicológico de la infertilidad. *Papeles del Psicólogo*, 29(2).
- Valdés-Díaz, M.** (2004). STAI. Cuestionario De Ansiedad Estado-Rasgo De Spielberger et al. En *Evaluación psicológica. Conceptos, métodos y estudio de casos* (pp. 1-5).
- Veiga, C.,** Puccio, F., & Tamburelli, V. (2013). ¿Qué relación existe entre estrés, ansiedad e infertilidad? En *Reproducción* (Vol. 28).
- Waifalkar, P. P.,** Noh, D., Derashri, P., Barage, S., & Oh, E. (2022). Role of Estradiol Hormone in Human Life and Electrochemical Aptasensing of 17 β -Estradiol: A Review. En *Biosensors* (Vol. 12, Número 12).
- World Health Organization.** (2023). *Infertility prevalence estimates, 1990–2021*.
- Yeste, M.** (2024, febrero 27). *Los desafíos de la reproducción humana*. Real Academia Europea de Doctores (RAED).



7. *ANEXOS*

7. ANEXOS

7.1. Cuestionarios

N.º 124

STAI

A / E

A / R

P D =	30	+	—	=
P D =	21	+	—	=

AUTOEVALUACION A (E/R)

Apellidos y nombre Edad Sexo
Centro Curso/Puesto Estado civil
Otros datos Fecha

A-E

INSTRUCCIONES

A continuación encontrará unas frases que se utilizan corrientemente para describirse uno a sí mismo.

Lea cada frase y señale la puntuación 0 a 3 que indique mejor cómo se *SIENTE* Ud. *AHORA MISMO*, en este momento. No hay respuestas buenas ni malas. No emplee demasiado tiempo en cada frase y conteste señalando la respuesta que mejor describa su situación presente.

	Nada	Algo	Bastante	Mucho
1. Me siento calmado ...	0	1	2	3
2. Me siento seguro ...	0	1	2	3
3. Estoy tenso ...	0	1	2	3
4. Estoy contrariado ...	0	1	2	3
5. Me siento cómodo (estoy a gusto) ...	0	1	2	3
6. Me siento alterado ...	0	1	2	3
7. Estoy preocupado ahora por posibles desgracias futuras ...	0	1	2	3
8. Me siento descansado ...	0	1	2	3
9. Me siento angustiado ...	0	1	2	3
10. Me siento confortable ...	0	1	2	3
11. Tengo confianza en mí mismo ...	0	1	2	3
12. Me siento nervioso ...	0	1	2	3
13. Estoy desasosegado ...	0	1	2	3
14. Me siento muy «atado» (como oprimido) ...	0	1	2	3
15. Estoy relajado ...	0	1	2	3
16. Me siento satisfecho ...	0	1	2	3
17. Estoy preocupado ...	0	1	2	3
18. Me siento aturdido y sobreexcitado ...	0	1	2	3
19. Me siento alegre ...	0	1	2	3
20. En este momento me siento bien ...	0	1	2	3

COMPRUEBE SI HA CONTESTADO A TODAS LAS FRASES CON UNA SOLA RESPUESTA

Ahora, vuelva la hoja y lea las Instrucciones antes de comenzar a contestar a las frases.



Autor: C.D. Spielberger.

Copyright © 1968 by Consulting Psychologists Press, Inc. (Palo Alto, California, U.S.A.).

Copyright © 1982 by TEA Ediciones, S.A. - Edita: TEA Ediciones, S.A.; Fray Bernardino de Sahagún, 24; 28036 MADRID - Prohibida la reproducción total o parcial. Todos los derechos reservados - Este ejemplar está impreso en tinta azul. Si se presentan otro en tinta negra, es una reproducción ilegal. En beneficio de la profesión.

A-R

INSTRUCCIONES

A continuación encontrará unas frases que se utilizan corrientemente para describirse uno a sí mismo.

Lea cada frase y señale la puntuación 0 a 3 que indique mejor cómo se *SIENTE* Vd. *EN GENERAL* en la mayoría de las ocasiones. No hay respuestas buenas ni malas. No emplee demasiado tiempo en cada frase y conteste señalando lo que mejor describa cómo se siente Vd. generalmente.

	Casi nunca	A veces	A menudo	Casi siempre
21. Me siento bien ...	0	1	2	3
22. Me canso rápidamente ...	0	1	2	3
23. Siento ganas de llorar ...	0	1	2	3
24. Me gustaría ser tan feliz como otros ...	0	1	2	3
25. Pierdo oportunidades por no decidirme pronto ...	0	1	2	3
26. Me siento descansado ...	0	1	2	3
27. Soy una persona tranquila, serena y sosegada ...	0	1	2	3
28. Veo que las dificultades se amontonan y no puedo con ellas ...	0	1	2	3
29. Me preocupo demasiado por cosas sin importancia ...	0	1	2	3
30. Soy feliz ...	0	1	2	3
31. Suelo tomar las cosas demasiado seriamente ...	0	1	2	3
32. Me falta confianza en mí mismo ...	0	1	2	3
33. Me siento seguro ...	0	1	2	3
34. Evito enfrentarme a las crisis o dificultades ...	0	1	2	3
35. Me siento triste (melancólico) ...	0	1	2	3
36. Estoy satisfecho ...	0	1	2	3
37. Me rondan y molestan pensamientos sin importancia ...	0	1	2	3
38. Me afectan tanto los engaños, que no puedo olvidarlos ...	0	1	2	3
39. Soy una persona estable ...	0	1	2	3
40. Cuando pienso sobre asuntos y preocupaciones actuales, me pongo tenso y agitado.	0	1	2	3

COMPRUEBE SI HA CONTESTADO A TODAS LAS FRASES CON UNA SOLA RESPUESTA

Nombre Edad Sexo Fecha --

A	B	C	D	E
En total desacuerdo	En desacuerdo	Neutral	De acuerdo	Totalmente de acuerdo
1	A menudo me siento inferior a los demás.			
2	Soy una persona alegre y animosa.			
3	A veces, cuando leo poesía o contemplo una obra de arte, siento una profunda emoción o excitación.			
4	Tiendo a pensar lo mejor de la gente.			
5	Parece que nunca soy capaz de organizarme.			
6	Rara vez me siento con miedo o ansioso.			
7	Disfruto mucho hablando con la gente.			
8	La poesía tiene poco o ningún efecto sobre mí.			
9	A veces intimidado o adulo a la gente para que haga lo que yo quiero.			
10	Tengo unos objetivos claros y me esfuerzo por alcanzarlos de forma ordenada.			
11	A veces me vienen a la mente pensamientos aterradores.			
12	Disfruto en las fiestas en las que hay mucha gente.			
13	Tengo una gran variedad de intereses intelectuales.			
14	A veces consigo con artimañas que la gente haga lo que yo quiero.			
15	Trabajo mucho para conseguir mis metas.			
16	A veces me parece que no valgo absolutamente nada.			
17	No me considero especialmente alegre.			
18	Me despiertan la curiosidad las formas que encuentro en el arte y en la naturaleza.			
19	Si alguien empieza a pelearse conmigo, yo también estoy dispuesto a pelear.			
20	Tengo mucha auto-disciplina.			
21	A veces las cosas me parecen demasiado sombrías y sin esperanza.			
22	Me gusta tener mucha gente alrededor.			
23	Encuentro aburridas las discusiones filosóficas.			
24	Cuando me han ofendido, lo que intento es perdonar y olvidar.			
25	Antes de emprender una acción, siempre considero sus consecuencias.			
26	Cuando estoy bajo un fuerte estrés, a veces siento que me voy a desmoronar.			
27	No soy tan vivo ni tan animado como otras personas.			
28	Tengo mucha fantasía.			
29	Mi primera reacción es confiar en la gente.			
30	Trato de hacer mis tareas con cuidado, para que no haya que hacerlas otra vez.			
31	A menudo me siento tenso e inquieto.			
32	Soy una persona muy activa.			
33	Me gusta concentrarme en un ensueño o fantasía y, dejándolo crecer y desarrollarse, explorar todas sus posibilidades.			
34	Algunas personas piensan de mí que soy frío y calculador.			
35	Me esfuerzo por llegar a la perfección en todo lo que hago.			
36	A veces me he sentido amargado y resentido.			
37	En reuniones, por lo general prefiero que hablen otros.			
38	Tengo poco interés en andar pensando sobre la naturaleza del universo o de la condición humana.			
39	Tengo mucha fe en la naturaleza humana.			
40	Soy eficiente y eficaz en mi trabajo.			
41	Soy bastante estable emocionalmente.			
42	Huyo de las multitudes.			
43	A veces pierdo el interés cuando la gente habla de cuestiones muy abstractas y teóricas.			

A En total desacuerdo	B En desacuerdo	C Neutral	D De acuerdo	E Totalmente de acuerdo
-----------------------	-----------------	-----------	--------------	-------------------------

44	Trato de ser humilde.
45	Soy una persona productiva, que siempre termina su trabajo.
46	Rara vez estoy triste o deprimido.
47	A veces rebose felicidad.
48	Experimento una gran variedad de emociones o sentimientos.
49	Creo que la mayoría de la gente con la que trato es honrada y fidedigna.
50	En ocasiones primero actúo y luego pienso.
51	A veces hago las cosas impulsivamente y luego me arrepiento.
52	Me gusta estar donde está la acción.
53	Con frecuencia pruebo comidas nuevas o de otros países.

54	Puedo ser sarcástico y mordaz si es necesario.
55	Hay tantas pequeñas cosas que hacer que a veces lo que hago es no atender a ninguna.
56	Es difícil que yo pierda los estribos.
57	No me gusta mucho charlar con la gente.
58	Rara vez experimento emociones fuertes.
59	Los mendigos no me inspiran simpatía.
60	Muchas veces no preparo de antemano lo que tengo que hacer.

RODEE UNA DE LAS RESPUESTAS

¿HA RESPONDIDO A TODAS LAS FRASES? SÍ NO

¿HA ANOTADO SUS RESPUESTAS EN LOS LUGARES INDICADOS? SÍ NO

¿HA RESPONDIDO FIEL Y SINCERAMENTE A LAS FRASES? SÍ NO

FIN DE LA PRUEBA

RODEE CON UN CÍRCULO LA ALTERNATIVA (A a E) QUE CORRESPONDA MEJOR A SU MANERA DE SER

A En total desacuerdo	B En desacuerdo	C Neutral	D De acuerdo	E Totalmente de acuerdo
1 A B C D E	2 A B C D E	3 A B C D E	4 A B C D E	5 A B C D E
6 A B C D E	7 A B C D E	8 A B C D E	9 A B C D E	10 A B C D E
11 A B C D E	12 A B C D E	13 A B C D E	14 A B C D E	15 A B C D E
16 A B C D E	17 A B C D E	18 A B C D E	19 A B C D E	20 A B C D E
21 A B C D E	22 A B C D E	23 A B C D E	24 A B C D E	25 A B C D E
26 A B C D E	27 A B C D E	28 A B C D E	29 A B C D E	30 A B C D E
31 A B C D E	32 A B C D E	33 A B C D E	34 A B C D E	35 A B C D E
36 A B C D E	37 A B C D E	38 A B C D E	39 A B C D E	40 A B C D E
41 A B C D E	42 A B C D E	43 A B C D E	44 A B C D E	45 A B C D E
46 A B C D E	47 A B C D E	48 A B C D E	49 A B C D E	50 A B C D E
51 A B C D E	52 A B C D E	53 A B C D E	54 A B C D E	55 A B C D E
56 A B C D E	57 A B C D E	58 A B C D E	59 A B C D E	60 A B C D E

**MUY IMPORTANTE
NO ANOTE NADA EN ESTE RECTÁNGULO**

CSI (Inventario de Estrategias de Afrontamiento)

Inventario de Estrategias de Afrontamiento (CSI)

(Tobin, Holroyd, Reynolds y Kigal, 1989. Adaptación por Cano, Rodríguez y García, 2006)

El propósito de este cuestionario es encontrar el tipo de situaciones que causa problemas a las personas en su vida cotidiana y cómo éstas se enfrentan a estos problemas. Piense durante unos minutos en un hecho o situación que ha sido muy estresante para usted en el último mes. Por estresante entendemos una situación que causa problemas, le hace sentirse a uno mal o que cuesta mucho enfrentarse a ella. Puede ser con la familia, en la escuela, en el trabajo, con los amigos, etc. Describa esta situación en el espacio en blanco de esta página. Escriba qué ocurrió e incluya detalles como el lugar, quién o quiénes estaban implicados, por qué le dio importancia y qué hizo usted. La situación puede estar sucediendo ahora o puede haber sucedido ya. No se preocupe por si esta mejor o peor escrito o mejor o peor organizado, sólo escribala tal y como se le ocurra. Continúe escribiendo por detrás si es necesario.

De nuevo piense unos minutos en la situación o hecho que haya elegido. Responda a la siguiente lista de afirmaciones basándose en como manejó usted esta situación. Lea cada frase y determine el grado en que usted hizo lo que cada frase indica en la situación que antes eligió marcando el número que corresponda:

0 = En absoluto; 1 = Un poco; 2 = Bastante; 3 = Mucho; 4 = Totalmente

Esté seguro de que responde a todas las frases y de que marca sólo un número en cada una de ellas. No hay respuestas correctas o incorrectas; sólo se evalúa lo que usted hizo, pensó o sintió en ese momento.

NOMBRE:	EDAD:	FECHA EVAL:	
1	Luché para resolver el problema		0 1 2 3 4
2	Me culpé a mí mismo		0 1 2 3 4
3	Deje salir mis sentimientos para reducir el estrés		0 1 2 3 4
4	Deseé que la situación nunca hubiera empezado		0 1 2 3 4
5	Encontré a alguien que escuchó mi problema		0 1 2 3 4
6	Repasé el problema una y otra vez en mi mente y al final vi las cosas de una forma diferente		0 1 2 3 4
7	No dejé que me afectara; evité pensar en ello demasiado		0 1 2 3 4
8	Pasé algún tiempo solo		0 1 2 3 4
9	Me esforcé para resolver los problemas de la situación		0 1 2 3 4
10	Me di cuenta de que era personalmente responsable de mis dificultades y me lo reproché		0 1 2 3 4
11	Expresé mis emociones, lo que sentía		0 1 2 3 4
12	Deseé que la situación no existiera o que de alguna manera terminase		0 1 2 3 4
13	Hablé con una persona de confianza		0 1 2 3 4
14	Cambié la forma en que veía la situación para que las cosas no parecieran tan malas		0 1 2 3 4
15	Traté de olvidar por completo el asunto		0 1 2 3 4
16	Evité estar con gente		0 1 2 3 4
17	Hice frente al problema		0 1 2 3 4
18	Me criticqué por lo ocurrido		0 1 2 3 4
19	Analice mis sentimientos y simplemente los deje salir		0 1 2 3 4
20	Deseé no encontrarme nunca más en esa situación		0 1 2 3 4
21	Dejé que mis amigos me echaran una mano		0 1 2 3 4
22	Me convencí de que las cosas no eran tan malas como parecían		0 1 2 3 4
23	Quité importancia a la situación y no quise preocuparme más		0 1 2 3 4
24	Oculté lo que pensaba y sentía		0 1 2 3 4
25	Supe lo que había que hacer, así que doblé mis esfuerzos y traté con más ímpetu de hacer que las cosas funcionaran		0 1 2 3 4
26	Me reprimí por permitir que esto ocurriera		0 1 2 3 4
27	Dejé desahogar mis emociones		0 1 2 3 4
28	Deseé poder cambiar lo que había sucedido		0 1 2 3 4
29	Pasé algún tiempo con mis amigos		0 1 2 3 4
30	Me pregunté qué era realmente importante y descubrí que las cosas no estaban tan mal después de todo		0 1 2 3 4
31	Me comporté como si nada hubiera pasado		0 1 2 3 4
32	No dejé que nadie supiera como me sentía		0 1 2 3 4
33	Mantuve mi postura y luché por lo que quería		0 1 2 3 4
34	Fue un error mío, así que tenía que sufrir las consecuencias		0 1 2 3 4
35	Mis sentimientos eran abrumadores y estallaron		0 1 2 3 4
36	Me imaginé que las cosas podrían ser diferentes		0 1 2 3 4
37	Pedí consejo a un amigo o familiar que respeto		0 1 2 3 4
38	Me fijé en el lado bueno de las cosas		0 1 2 3 4
39	Evité pensar o hacer nada		0 1 2 3 4
40	Traté de ocultar mis sentimientos		0 1 2 3 4
	Me consideré capaz de afrontar la situación		0 1 2 3 4

FIN DE LA PRUEBA

	REP	AUT	EEM	PSD	APS	REC	EVP	RES
PD								
PC								

A cumplimentar por el evaluador

PREGUNTAS DE HÁBITOS DE VIDA:

1. ¿Con qué frecuencia consume usted tabaco?

A Todos los días	B 3-4 veces por semana	C 1-2 veces por semana	D 1-2 veces al mes	E Nunca
-------------------------	-------------------------------	-------------------------------	---------------------------	----------------

2. ¿Con qué frecuencia ingiere usted alcohol?

A Todos los días	B 3-4 veces por semana	C 1-2 veces por semana	D 1-2 veces al mes	E Nunca
-------------------------	-------------------------------	-------------------------------	---------------------------	----------------

3. ¿Con qué frecuencia suele usted tomar bebidas con cafeína (café, coca-cola, etc.)?

A Todos los días	B 3-4 veces por semana	C 1-2 veces por semana	D 1-2 veces al mes	E Nunca
-------------------------	-------------------------------	-------------------------------	---------------------------	----------------

4. ¿Cuántas horas suele usted dormir en su día a día?

A Menos de 5 horas	B 5-6 horas	C 7-8 horas	D 9-10 horas	E Más de 10 horas
---------------------------	--------------------	--------------------	---------------------	--------------------------

5. ¿Con qué frecuencia realiza usted ejercicio físico?

A Todos los días	B 3-4 veces por semana	C 1-2 veces por semana	D 1-2 veces al mes	E Nunca
-------------------------	-------------------------------	-------------------------------	---------------------------	----------------

7.2. Hoja de información al paciente

	HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE
	Título del estudio: Estudio del nivel de estrés en la ventana de implantación y su influencia en el éxito reproductivo
	Código del estudio: 1805-FIVI-033-PD Versión: 1.1
	Promotor: Fundación IVI
	Investigador Principal: Dra. Patricia Díaz Gimeno
	Correo electrónico: patricia.diaz@ivirma.com
	Teléfono /Fax: Tel: 963 90 33 05
	Centros participantes
	Investigador Responsable: y teléfono.....

INTRODUCCION

Nos dirigimos a Vd. para informarle sobre un estudio de investigación, aprobado por el Comité de Ética, en el que se le invita a participar.

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

PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA

Debe saber que su participación en este estudio es voluntaria y que puede decidir no participar o cambiar su decisión y retirar el consentimiento en cualquier momento, sin que por ello se altere la relación con su médico ni se produzca perjuicio alguno en su tratamiento.

OBJETIVO DEL ESTUDIO

El principal objetivo de esta investigación es estudiar por primera vez el efecto del estrés crónico en la ventana de implantación (período de tiempo de su ciclo menstrual en el que el endometrio es receptivo para la implantación del embrión); así como su influencia en el resultado de su tratamiento. Para ello, se buscarán biomarcadores moleculares y psicológicos de estrés crónico asociados al éxito reproductivo.

Gracias a su participación en este estudio, si se demostrara que el estrés afecta a la implantación del embrión, el presente proyecto podría servir para el diseño de protocolos clínicos para diagnosticar a aquellas pacientes infértiles con más riesgo de tener alterado su endometrio debido al estrés. Estos hallazgos podrán prevenir posibles problemas de implantación y, por tanto, evitar la pérdida de embriones de buena calidad, aumentando el éxito de los tratamientos reproductivos y evitando alargar el sufrimiento de otras pacientes.

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

Se ha descrito que el tratamiento de reproducción asistida produce estrés a largo plazo o crónico, pero todavía no se sabe de qué manera afecta a la implantación del embrión y si realmente existe un mayor riesgo de fallo de implantación en las mujeres estresadas. Por tanto, el objetivo de este estudio es determinar la relación entre estrés crónico y la función endometrial durante la ventana de implantación.

En este estudio van a participar un total de 176 pacientes que se vayan a realizar un ciclo de evaluación endometrial (test ERA®), por indicación médica, siempre que no presenten patología uterina o de las trompas de Falopio.

Participar en este estudio supondrá evaluar sus niveles de estrés a nivel molecular y psicológico, para relacionarlo con el éxito de su tratamiento reproductivo. Para ello, cada participante deberá dedicar un total de 50 minutos a rellenar tres cuestionarios que nos permitirán determinar sus niveles de estrés desde la perspectiva de la psicología clínica. Posteriormente, el día que tenga usted programada la realización del test ERA®, se le tomará una biopsia de endometrio dentro de la práctica habitual, y será la parte sobrante de esta misma biopsia la que usted consiente que se utilice para el análisis molecular de este estudio.

Este análisis molecular consistirá en medir sus niveles de cortisol (una hormona) y otras moléculas relacionadas con el estrés crónico, así como su transcriptoma endometrial (genes que se expresan en su endometrio). Esta última prueba implica conocer la actividad de sus genes a nivel global (para todos los genes de su genoma o ADN) y el efecto del estrés en ellos, pero no proporciona información genética sobre la predisposición a padecer enfermedades.

Además, se registrarán las siguientes variables de su historia clínica: Resultados del test ERA®, resultados y variables reproductivas asociadas al ciclo siguiente al de la realización del test ERA®, incluyendo Gestación (resultado de la beta-hCG), tasa de implantación, de aborto y de embarazo, grosor endometrial, número de transferencias previas fallidas, etc.; y otras variables clínicas como la edad, índice de masa corporal, etnia, hábitos de vida (ej. tabaquismo, ejercicio), etc. Estas variables son necesarias para poderlas relacionar con sus niveles de estrés.

El estudio durará 4 años, y la clínica participante será IVI Valencia. Sin embargo, el reclutamiento durará 18 meses, de Julio de 2019 a Diciembre de 2020. Su participación en el estudio se limitará a la realización de los test psicológicos y al día en el que usted tenga programada la realización del test ERA®, no suponiéndole la realización de visitas adicionales. Las pacientes deberán aceptar voluntariamente participar en este estudio y firmar este documento para poder ser incluidas en él.

LAS MUESTRAS

- A. Objetivo de las muestras biológicas (biopsia endometrial):** El objetivo de la recolección de estas muestras es buscar las relaciones existentes entre los biomarcadores moleculares del estrés y los resultados reproductivos, para a su vez relacionarlos con la caracterización psicológica de los niveles de estrés. Asimismo, como su endometrio será evaluado con el test ERA®, usted cederá su resultado para poder relacionarlo con estos niveles de estrés.
- B. Método de obtención de las muestras:** Se le extraerá una biopsia endometrial para realizar el test ERA® cuyo procedimiento forma parte de la práctica clínica habitual para la evaluación de la ventana de implantación, sin embargo, la porción sobrante de esta misma biopsia será destinada a los análisis moleculares asociados a este estudio. Los resultados psicológicos se obtendrán tras usted contestar a los test relacionados con estrés. Los resultados reproductivos se obtendrán de su historia clínica.
- C. Método de identificación de las muestras:** Se identificarán todas las muestras asociadas a una paciente con una codificación específica para el estudio. Garantizando la confidencialidad de la paciente y respetando los principios establecidos en el Reglamento General de Protección de Datos.
- D. Conservación:** La porción de la biopsia endometrial destinada para el estudio se conservará en las instalaciones de Fundación IVI (Avda. Fernando Abril Martorell 106. Torre A, Valencia) a cargo de la Dra. Patricia Díaz-Gimeno durante un periodo de cinco años tras el cual la muestra será destruida.

BENEFICIOS Y RIESGOS DERIVADOS DE SU PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO

Con los resultados de esta investigación, gracias a su participación, se podrá diseñar un protocolo para diagnosticar a las pacientes con más riesgo debido al estrés y abordar posibles problemas de implantación de manera preventiva, evitando el sufrimiento de otras pacientes.

Participar en este estudio no le aportará un beneficio inmediato. Solo una vez completado el estudio, y una vez analizados los resultados del mismo, la paciente podrá ser informada sobre los hallazgos obtenidos.

Su participación en este estudio no supondrá un coste adicional. No existen inconvenientes y riesgos adicionales por el estudio, el riesgo es el derivado de realizarse un test ERA®.

TRATAMIENTOS ALTERNATIVOS

No aplica.

SEGURO

El Promotor del Estudio, esto es, Clínica IVI (Valencia), dispone de una Póliza de Seguros de Responsabilidad Civil en vigor que se ajusta a la legislación vigente y con cobertura para compensar e indemnizar supuestos de menoscabo de la salud o lesiones de los sujetos, que pudieran producirse en relación con su participación en el Estudio.

CONFIDENCIALIDAD Y TRATAMIENTO DE DATOS

El promotor se compromete al cumplimiento del nuevo Reglamento de Protección de Datos 2016/679. Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código, de manera que no incluya información que pueda identificarle, y sólo su médico del estudio/colaboradores podrá relacionar dichos datos con usted y con su historia clínica. Por lo tanto, su identidad no será revelada a persona alguna salvo excepciones en caso de urgencia médica o requerimiento legal. El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los participantes se ajustarán a lo dispuesto en esta ley.

El acceso a su información personal identificada quedará restringido al médico del estudio/colaboradores, autoridades sanitarias, si procede, al Comité Ético de Investigación Clínica y personal autorizado por el promotor, (monitores del estudio, auditores) cuando lo precisen para comprobar los datos y procedimientos del estudio,



pero siempre manteniendo la confidencialidad de los mismos de acuerdo a la legislación vigente.

De acuerdo a lo que establece la legislación de protección de datos, usted puede ejercer los derechos de acceso, modificación, oposición y cancelación de datos, y ahora también puede limitar el tratamiento de datos que sean incorrectos, solicitar una copia o que se trasladen a un tercero (portabilidad) los datos que usted ha facilitado para el estudio, para ejercitar sus derechos, diríjase al investigador principal del estudio o al Delegado de Protección de Datos (DPO) del centro/institución en DPO@ivirma.com o bien en la dirección postal: (46004) Valencia (España), calle Colón 1,4º, remitiendo su escrito a su atención.

Tanto el Centro como el Promotor son responsables respectivamente del tratamiento de sus datos y se comprometen a cumplir con la normativa de protección de datos en vigor. La legitimación para el tratamiento de los mismos se basa en el consentimiento prestado al participar en el ensayo. Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código, de manera que no se incluya información que pueda identificarle, y sólo su médico del estudio/ colaboradores, podrá relacionar dichos datos con usted y con su historia clínica. Por lo tanto, su identidad no será revelada a ninguna otra persona salvo a las autoridades sanitarias, cuando así lo requieran o en casos de urgencia médica.

El investigador y el Promotor están obligados a conservar los datos recogidos para el estudio al menos hasta 25 años tras su finalización. Posteriormente, su información personal solo se conservará por el centro para el cuidado de su salud y por el promotor para otros fines de investigación científica si usted hubiera otorgado su consentimiento para ello, y si así lo permite la ley y requisitos éticos aplicables.

Los datos transcriptómicos codificados se compartirán en plataformas genómicas científicas, como medida de la calidad científico-técnica del estudio. No obstante, los datos del participante quedarán en el anonimato y protegidos. Si usted quiere saber más al respecto, puede contactar al DPO.

COMPENSACIÓN ECONÓMICA

El Investigador del estudio es el responsable de gestionar la financiación del mismo.

El paciente no recibirá remuneración alguna. Su participación en el estudio no le supondrá ningún gasto adicional a las pruebas diagnósticas o al tratamiento que se le practica en la clínica.

OTRA INFORMACIÓN RELEVANTE

Cualquier nueva información relevante referente al estudio y que pueda afectar a su disposición para participar en el estudio, que se descubra durante su participación, le será comunicada por su médico lo antes posible.

Si usted decide retirar el consentimiento para participar en este estudio, ningún dato nuevo será añadido a la base de datos y, puede exigir la destrucción de todas las muestras identificables previamente retenidas para evitar la realización de nuevos análisis.

También debe saber que puede ser excluido del estudio si el promotor o los investigadores del estudio lo consideran oportuno, ya sea por motivos de seguridad, o porque consideren que no está cumpliendo con los procedimientos establecidos. En cualquiera de los casos, usted recibirá una explicación adecuada del motivo que ha ocasionado su retirada del estudio

Al firmar la hoja de consentimiento adjunta, se compromete a cumplir con los procedimientos del estudio que se le han expuesto.

7.3. Consentimiento informado



CONSENTIMIENTO INFORMADO

Código: 1805-FIVI-033-PD
Versión: 1.0

Yo _____
con Nº de Historia _____

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con: _____
Investigador/Médico del centro

quién me ha explicado los pormenores del mismo, en particular de:

1. La finalidad de la investigación o de la línea de investigación para la que consiento.
2. De los posibles beneficios esperados con la misma.
3. De la posibilidad de ser contactado con posterioridad con el fin de recabar nuevos datos.
4. De la identidad del responsable de esta investigación, el Dr. _____

Investigador/Médico del centro

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

1. Cuando quiera
2. Sin tener que dar explicaciones.
3. Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio y doy mi consentimiento para el acceso y utilización de mis datos en las condiciones detalladas en la hoja de información que se me ha entregado.

Nombre:

Nombre:

Fecha:

Fecha: