

## EL ESTRÉS ¿EN QUÉ MOMENTO DEL TRATAMIENTO MÉDICO DE LA INFERTILIDAD DEBE TRATARSE?

Daniel M. Campagne

Universidad Nacional de Educación a Distancia (UNED)

Técnicas nuevas ayudan a solucionar la infertilidad. Incluyen la estimulación hormonal, la inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI), la transferencia intrafalopiana de gametos (TIG) y la fertilización "in vitro" (FIV). La disposición psicológica de los padres aspirantes tiene influencia sobre su fertilidad y, por tanto, sobre el resultado de las técnicas de fertilización. Los centros de fertilidad incorporan la asistencia de un psicólogo con el objetivo de limitar el estrés producido por el mismo tratamiento. Sin embargo, la evidencia pide que se considere tanto niveles de estrés crónico como agudo, y que se traten ambos antes del tratamiento de fertilidad actual.

Con niveles de estrés más bajos la fertilidad femenina y masculina mejora, aunque no exista aún evidencia concluyente de que el estrés más bajo resulta en un mejor resultado del tratamiento de fertilidad. Aún así, la reducción del estrés puede reducir el número de ciclos de tratamiento necesarios para conseguir el embarazo, puede preparar a la pareja para un fallo inicial del tratamiento o puede hacer innecesario el uso de técnicas más invasivas. El tratamiento psicológico primario del estrés crónico, además del estrés agudo, es un método menos invasivo que la FIV, ICSI o TIG y, por ende, debe ser aplicado siempre que esté indicado.

**Palabras clave:** Tecnología reproductiva asistida (TRA), evidencia; Infertilidad; Fertilidad; Ética profesional; Estrés.

New techniques help solve infertility. They include hormonal stimulation, intracytoplasmic sperm injection (ICSI), gamete intrafallopian tube transfer (GIFT) and in vitro fertilization (IVF). The psychological disposition of the parents-to-be influences their fertility, and thus the outcome of fertilization techniques. Fertility clinics offer consultation with a psychologist with a view to keeping in check the stress produced by the treatment itself. However, the evidence suggests a need to consider both chronic and acute stress levels, and to provide treatment for their reduction prior to commencing the (actual) fertility treatment. Lower stress levels mean better female and male fertility, though there is as yet no conclusive experimental evidence that lower stress levels result in better fertility treatment outcome. Even so, reduction of stress may reduce the number of treatment cycles needed before pregnancy is obtained and may prepare the couple for an initial failure of treatment; it may even make the more invasive techniques unnecessary. Primary psychological treatment for trait and state stress, being a less invasive method than IVF, ICSI or GIFT, should be applied wherever indicated.

**Key words:** Assisted Reproductive Technology (ART), Evidence; Infertility; Fertility; Professional ethics; Stress.

Las técnicas de reproducción asistida son de naturaleza médico-biológica. Desde la medicina reproductiva se admite que en este proceso la psicología pueda tener una importante aunque siempre secundaria función. Las imágenes de cómo se hace una FIV, con microscopios, agujas finas, analíticas genético-biológicas etcétera, difundidas en todos los medios de comunicación y conocidas por toda la población, parecen subrayar que prima la tecnología y el laboratorio en la lucha por resolver una infertilidad. Sin embargo, dos datos nos deben hacer cuestionar esta calificación y nos llevan a la pregunta ¿La psicología tal vez tiene una función no tan secundaria?

El primer dato es el escaso éxito de las TRAs. Aproximadamente el 2 % de todas las concepciones en Europa son médicamente asistidas, en mayor medida por FIV (Hunfeld, Passchier, Bolt y Buijsen, 2004). De estas FIV sólo el 15-20% consiguen un embarazo a la primera (Verhaak et al, 2005). Se reconoce que las causas biológicas identificadas hasta la fecha explican sólo una parte de los tratamientos FIV no exitosos. Factores psicológicos como el estrés pueden influir negativamente en el resultado de la FIV, y ser un factor causal de infertilidad (Lord y Robertson, 2005; Thiering, Beaurepaire, Jones, Saunders y Tennant, 1993).

El segundo dato es el escaso uso que se hace de recursos psicológicos, tanto para el diagnóstico como para el tratamiento mismo de la infertilidad. Recientemente encontramos en las bases de datos prestigiosas de estudios médico-clínicos de infertilidad ([www.controlled-trials.com](http://www.controlled-trials.com); [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)) 206 estudios en marcha o recientemente completados, ninguno de los cuales

incluye forma alguna de intervenciones psicológicas o psicosociales reconocidas.

En ciencia, por lo tanto en medicina, en biología y también en psicología, el objetivo debe ser el tratamiento óptimo basado en la evidencia. La eficacia de los tratamientos y terapias debe ser verificada y publicada para informar al mundo profesional, pero también - y muy importante - a las personas que buscan soluciones para sus problemas. Los profesionales preferirán que la evidencia sea concluyente, aunque especialmente en la medicina preventiva y en aquellos casos donde sólo existen tratamientos posiblemente eficaces y sin efectos secundarios negativos, éstos no deben ser descartados. Sería poco científico el aferrarse a intervenciones de alta tecnología sin tomar en consideración factores psicológicos relevantes e incorporarlos tanto en el diagnóstico como en el tratamiento. El tiempo y la evidencia están demostrando que esta visión unifocal es un error.

La ciencia médica exige evidencia experimental sólida de que un procedimiento particular remedie la condición más rápido o mejor que otro, y más rápido y mejor que sin procedimiento o con uno falso (placebo). A diferencia, la ciencia psicológica busca evidencia experimental de que un procedimiento particular mejore las posibilidades de que una persona pueda (ella misma) prevenir o corregir factores que, a medio o largo plazo, afectarían la calidad de vida y/o resultarían en patología. Los objetivos médicos y psicológicos no sólo se diferencian en cuanto el primero busca *certidumbres* y el segundo busca *probabilidades*, también en cuanto la fuente de cambio, siendo o bien *externa* - a través de medicamentos o intervención - o *interna* - a través de cambios cognitivos, conductuales o psicodinámicos.

La persona o el equipo profesional ocupado en nuestro tema - la fertilidad - puede y debe combinar estos objetivos y coordinarlos con el fin de incrementar las tasas de éxito y de coste-eficacia (Campagne, 2006). Los tratamientos psicológicos preventivos y de apoyo deben ser aplicados incluso cuando su eficacia se ha establecido sólo provisionalmente o sea, deberían ser calificados de "basadas en la evidencia" a un nivel más bajo de evidencia de lo que se aplicaría a un tratamiento médico.

Continuaré con un esbozo de algunas de las vías neurobiológicas por las que el estrés puede influir en la fertilidad, y revisaré la evidencia experimental acerca de esta influencia en personas sanas. Sigue una revisión breve de la evidencia disponible acerca de la relevancia de algunos de los "marcadores" del estrés para el resul-

tado de la FIV. Finalmente, se debatirán unas razones técnicas y éticas del porqué las técnicas de fertilización deberían incluir al menos un intento serio de reducir los niveles de estrés presente.

### ¿CÓMO INTERACTÚAN ESTRÉS Y FERTILIDAD?

La mayoría de las investigaciones sobre la interacción entre el estrés emocional y la infertilidad de los últimos 30 años ha demostrado que, aunque la infertilidad causa estrés, el estrés no necesariamente causa infertilidad. Hay varios factores que juegan una parte en esta diferencia, siendo uno de los decisivos la cronicidad del estrés. El estrés puede promover cambios a largo plazo en múltiples sistemas neuroquímicos (Kaufman, Plotsky, Nemeroff y Chamey, 2000).

El estrés involucra las reacciones recíprocas y diferenciales del eje hipotalámico-pituitario-adrenal (HPA) y de los nervios noradrenérgicos y adrenérgicos a diferentes tipos de "estresores", y también las diferencias fisiológicas entre la respuesta masculina y femenina. Modelos recientes contemplan muchas más interacciones con otros sistemas hormonales y neurobiológicos, como son el eje hipotalámico-pituitario-gonadal (HPG) o el sistema simpático-adrenal-medular (veáse Figura 1).

Los mediadores del estrés pueden tener tanto efectos protectores como dañinos, depende del curso del tiempo desde su secreción. A largo plazo producen lo que ha sido llamado "sobrecarga alostática" significando un cambio en la estabilidad de sistemas fisiológicos importantes con consecuencias negativas, que afectan a la fertilidad (McEwen, 2005).

El estrés se difiere de la ansiedad, y los marcadores biológicos no son concluyentes en cuanto a su nocividad. El estrés elevado no necesariamente se percibe psicológicamente como ansiedad, y viceversa. Sanders y Bruce (1999) establecieron una relación entre el estrés psicosocial y la fertilidad femenina, independiente de los niveles de las hormonas del estrés.

A los primeros trabajos de Selye (1950) en los que se observó atrofia ovárica en ratas expuestas a estrés, ha seguido un número de estudios que confirman el potencial del estrés para inhibir el eje HPG y afectar a la fertilidad (Berga, 1966). Sin embargo, los intentos de aislar enlaces causales *únicos* entre estrés e infertilidad han tenido menos éxito, lo cual no debe sorprender si se considera la naturaleza compleja de esta relación. Las hormonas del estrés y el eje HPA interactúan con hormonas que afectan a la fertilidad de forma directa,

como son la GnRH, prolactina, LH y FSH, tanto como con hormonas que pueden indirectamente interferir con la fertilidad como son el cortisol, los opiodes endógenos y la melatonina.

El hecho de que neurotransmisores similares y núcleos dentro del hipotálamo controlen tanto el estrés como la reproducción, incrementa las posibilidades de una interferencia recíproca. Otras sustancias aparentemente no relacionadas con la interacción HPA/adrenérgica han mostrado ejercer una influencia significativa sobre la fertilidad, como es el caso de las células T activadas en la sangre periférica, asociadas a un ratio de implantación reducido en mujeres recibiendo FIV (Dobson, Ghuman, Prabhakar y Smith, 2003; Gallinelli et al., 2001; Palter, Tavares, Hourvitz, Veldhuis y Adashi, 2001).

Tradicionalmente se considera el cortisol un indicador biológico del estrés, pero en fertilidad no es tan sencillo. Los niveles séricos de glucocorticoides muchas veces pero no siempre diferencian entre mujeres que conciben y otras que no, pero los niveles foliculares de las hormonas glucocorticoides, especialmente una cortisona folicular baja y un ratio cortisol/cortisona más elevado, han demostrado tener un efecto significativo sobre los porcentajes de embarazo en FIV. Se encontró un lazo entre fertilidad y la actividad de la enzima ovárica 11-hidroxiesteroide dehidrogenasa (11-HSD) que cataliza la interconversión de cortisol y de la biológicamente inactiva cortisona (Smith et al., 1997). Otros estudios encontraron diferencias significativas en el estradiol (E<sub>2</sub>) y las áreas de progesterona bajo la curva (AUC) en la fase lútea de las mujeres que concibieron después de FIV y las que no (Czemczky, Landgren y Collins, 2000). Así, el estrés puede que aparezca sólo en otras sustancias u otros sitios, o a muy bajos niveles, y no puede ser determinado con la medición de sólo glucocorticoides (Lewicka et al., 2003).

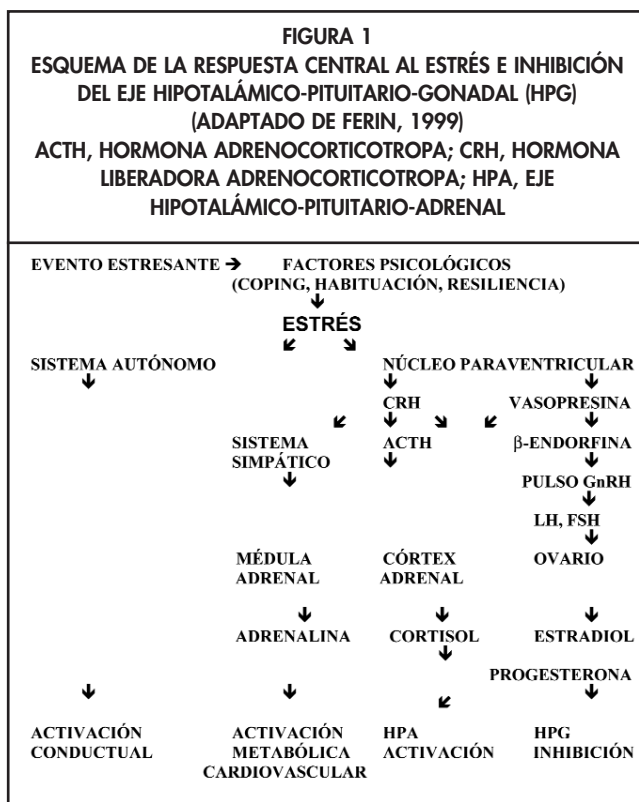
El estrés también ha demostrado tener un impacto negativo sobre diversos parámetros asociados con la calidad del semen, que de forma parecida declina en pacientes recibiendo FIV/ICSI (Clarke, Klock, Geoghegan y Travassos, 1999). Juegan un rol en la calidad y motilidad del esperma la pérdida de glutatión y del contenido de sulfidril libre del plasma seminal a causa del estrés (Eskiocak et al., 2005) o también la inhibición de la conversión de androstenediona a testosterona en células Leydig a causa de niveles elevados de la hormona adrenocorticotropa (ACTH) y el cortisol (Klimek, Pabian, Tomaszewska y Kolodziejczyk, 2005).

### ¿QUÉ MARCADORES DEL ESTRÉS SON RELEVANTES PARA EL RESULTADO DE LA FIV?

La Tabla 1 dará una idea global de las sustancias relacionadas con el estrés que pueden afectar a la fertilidad, por diferentes métodos. La ansiedad anticipatoria y los niveles elevados de cortisol anticipatorio anterior a la recogida de ovocitos (RO) y transfer de embrión (TE) resultan en porcentajes inferiores de embarazo, como también resultan por la depresión, un "coping" altamente activo, la evasión pronunciada y una alta expresión de emoción (Smeenk et al., 2001, 2005). Estudios más antiguos usaron marcadores biológicos "tradicionales" y no encontraron los lazos significativos que estudios recientes identifican. Esto obliga a seleccionar una combinación de marcadores con relevancia demostrada para la fertilidad.

El estrés o su estado anímico negativo relacionado, la ansiedad, representa una amenaza al resultado de la fertilización FIV/ICSI, pero también lo hace la depresión (Smeenk et al., 2001). Niveles subclínicos de síntomas depresivos pueden tener implicaciones mayores para la salud (Gold, Zakowski, Valdimarsdottir y Bovbjerg, 2004).

Tipos diferentes de la respuesta adecuada al estrés o el



grado de "resiliencia", determinan sus efectos últimos (Demyttenaere, Nijs, Ever-Kiebooms y Koninckx, 1991, 1992). La exposición previa a un estresor crónico eleva significativamente la reactividad neuroendocrina a un estresor agudo nuevo, aunque no necesariamente se refleja en los cuestionarios de inventario del estrés-rasgo que son ampliamente utilizados en investigación (Gold, Zakowski, Valdimarsdottir y Bovbjerg, 2003). Como se ha dicho antes, tampoco los marcadores biológicos del estrés "tradicionales" necesariamente reflejan el estrés percibido. Por ejemplo, el impacto ansiogénico norepinefrínico es contrarrestado por el neuropéptido Y, mientras el impacto del cortisol es contrarrestado por la dehidroepiandrosterona (DHEA) (Rosenbaum y Covino, 2005).

Estos hallazgos obligan a medir el estrés antes y durante el tratamiento de fertilización, por una combinación de medidas biológicas y psicológicas.

Además, existen diferencias en habituación que están en la base de la cronicidad del impacto del estrés (Schommer, Hellhammer y Kirschbaum, 2003) y así influyen sobre la fertilidad a largo plazo.

### REDUCIR EL ESTRÉS ANTES DEL COMIENZO DEL TRATAMIENTO DE FERTILIDAD

Las dimensiones de personalidad, modos de afrontamiento (coping), susceptibilidad al estrés y resiliencia correlacionan con el resultado de la FIV (Klonoff-Cohen, 2005). Estas influencias pueden contribuir a la infertilidad desde mucho antes de que el problema se manifieste. Así, el estrés agudo causado por el problema de fertilidad necesita ser distinguido del estrés crónico no causalmente relacionado con la infertilidad (Eugster, Vingerhoets, van Heck y Merkus, 2004).

Aquellos estudios acerca de la influencia del estrés sobre el resultado del tratamiento de fertilidad que midieron tanto el estrés/la ansiedad crónica (o "rasgo") y el estrés/la ansiedad procedural (o "estado") lo hacían con una medida en suero durante la primera consulta en la clínica de fertilidad. Sin embargo, la puntuación de estrés crónico obtenida así necesariamente incluye el estrés anticipatorio acumulado, provocado por las etapas previas de la "experiencia de infertilidad" que comenzó el día en que la pareja empezó a sospechar que algo podía estar mal. Además, incluye el estrés crónico por otras causas. El estrés agudo y crónico de base afecta a puntos finales (end-points) biológicos, o sea, a los ovocitos recogidos y fertilizados, pero también afecta al embarazo, al nacimiento vivo, al peso al nacer y a gestaciones múltiples, mientras el estrés procedural sólo influye sobre los puntos finales biológicos (Klonoff-Cohen, Chu, Natarajan y Sieber, 2001). El estrés de por sí aumenta el abandono de tratamiento (Rajkhowa, McConnell y Thomas, 2006). Por lo tanto, controlar el estrés de base es de aún más importancia que controlar el estrés inherente al tratamiento de fertilidad mismo.

Para proteger el embrión temprano, el estrés agudo producido por o durante el tratamiento de fertilidad debe ser tratado exclusivamente con técnicas o tratamientos psicológicos, apoyado posiblemente por ajustes dietéticos y cambios en el procedimiento. El estrés crónico, sin embargo, se beneficiaría más de un tratamiento antes del tratamiento de fertilidad (Cwikel, Gidron y Sheiner, 2004). En ambos casos, el enfoque debe ser ajustado diferencialmente a hombres y mujeres. La respuesta femenina al estrés marital, por ejemplo, difiere significativamente de la respuesta masculina y causa cambios más grandes y más persistentes hormonales e inmunológicos (Kiecolt-Glaser et al., 1997, 1998).

Los tratamientos psicológicos deben ser los que han sido validados para la particular situación del tratamiento

Sustancia/Método	Relevancia para estrés agudo/crónico	Relevancia como marcador de estrés para resultado FIV
Adrenalina	Alta	Alta (al RO, TE)
Noradrenalina	Alta	Alta (sólo al TE)
Hormona adrenocorticotropa (ACTH)	Alta	Alta
Amilasa	Variable	Cuestionada
Dehidroepiandrosterona	Alta	?
Cortisol	Variable	Depende del sitio
Estrógeno	Variable	?
Prolactina	Probable	Probable
Progesterona/Alopregnanolona	Variable	Cuestionada
LH	Probable	Probable
Vasopresina	Alta	?
Células citotóxicas naturales (NK)	Alta	Alta
Reacción cardiovascular al estrés provocado	Alta	Alta
Depresión (también subclínica)	Alta	Alta
Coping activo elevado	Alta	Probable
Evasión elevada	Alta	Probable
Expresión de emoción alta	Alta	Alta
Ansiedad-estado	Alta	Alta
Ansiedad-estado auto-informada	Cuestionada	Cuestionada
Ansiedad-rasgo	Alguna	Alguna
Ansiedad-rasgo auto-informada	Cuestionada	Cuestionada

de la infertilidad, ya que muchos remedios tradicionales aquí no funcionan o incluso empeoran la situación. La eficacia depende del factor masculino/femenino.

Tanto para mujeres como para hombres, el objetivo a corto plazo debe ser la reducción de los sentimientos del paciente de indefensión (Véase también Tabla 2).

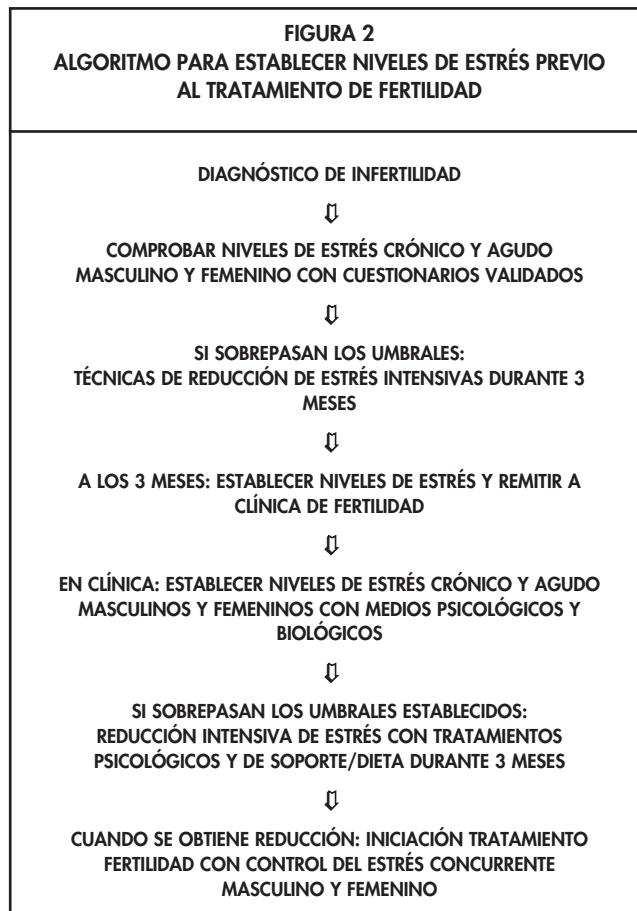
Para estructurar la toma de medidas psicológicas propongo el algoritmo de la Figura 2, que se basa sobre las premisas siguientes:

1. Es un médico que no es el especialista de la clínica de fertilidad, muchas veces el ginecólogo o el médico de cabecera, el que hace el diagnóstico preliminar de infertilidad.
2. Este médico debe comprobar los niveles de estrés con la ayuda de cuestionarios validados o remitir a un psicólogo para verificar si el estrés crónico juega un papel significativo. Estas mediciones no incluyen el estrés producido por las visitas a la clínica de fertilidad.
3. Si es indicado, se aplican técnicas de reducción de estrés, y después de 3 (?) meses se miden los niveles nuevamente con los mismos cuestionarios. Con estos resultados se remite a la pareja al tratamiento de fertilidad.
4. La clínica de fertilidad comprueba nuevamente los niveles de estrés, tanto los niveles psicológicos como los biológicos (véase Tabla 1 para una selección) y compara los hallazgos con las medidas anteriores para determinar la susceptibilidad al tratamiento del estrés.
5. Si los niveles aún sobrepasan los umbrales individuales establecidos, se intentan otros 3 (?) meses de reducción del estrés.
6. Cuando se consigue una reducción aceptable del estrés, se inicia el tratamiento de fertilidad con control del estrés concurrente para ambos.
7. Si el estrés de base sigue por encima de los umbrales máximos, se avisa a la pareja de la mayor probabilidad de un resultado negativo del tratamiento de fertilidad y se aconseja que continúe con la terapia hasta conseguir atenuar el estrés. Si a pesar del aviso insisten, se firma un consentimiento informado y se procede al tratamiento de fertilidad.

Varios estudios presentan resultados prometedores de intervenciones psicológicas que llevaron a tasas de embarazo más altas (Domar et al., 2000). Como hemos dicho, no está claro qué marcadores necesitan medirse para establecer los niveles de estrés. No podemos con-

fiar exclusivamente en umbrales objetivos de un marcador biológico común del estrés como son la adrenalina o el cortisol, dado que existe un solapamiento considerable de sus niveles entre mujeres tratadas con éxito o sin (Smeenk et al., 2005). Para inicialmente establecer niveles de estrés, un cuestionario prospectivo de ansiedad-rasgo y ansiedad-estado puede producir datos de criba. El Cuestionario de Desajuste Emocional y Recursos Adaptativos en infertilidad (DERA; Moreno, Antequera y Jenaro, 2008), creado y validado en población española, evalúa el desajuste emocional po-

<b>TABLA 2</b> <b>OBJETIVOS A CORTO PLAZO PARA PACIENTES MASCULINOS Y FEMENINOS (POOK 1999)</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Reducción de sentimientos de indefensión, a través de "coping" con infertilidad</li> <li>✓ Cambios en conducta sexual</li> <li>✓ Modificación de cogniciones negativas en cuanto a infertilidad</li> <li>✓ Superar deficiencias en conocimiento sobre fertilidad</li> <li>✓ Mejorar habilidades de comunicación de pareja</li> </ul>



siblemente causado por la infertilidad o por el proceso de reproducción asistida, y ofrece datos útiles para la intervención psicológica.

Se necesita más investigación para establecer la eficacia de intervenciones adicionales o alternativas. Mientras tanto, debería formar parte del protocolo de tratamiento una más atenta monitorización del estrés y de sus efectos, amén de intervenciones tempranas para reducir el estrés (para más información, véase el trabajo de Ávila y Moreno-Rosset incluido en este monográfico). Estas intervenciones se beneficiarían de una colaboración médico-psicólogo más estrecha (véase Tabla 3).

### RAZONES ÉTICAS Y TÉCNICAS APOYAN EL CONTROL DEL ESTRÉS ANTES DE INICIAR LOS TRATAMIENTOS DE FERTILIDAD

La evidencia disponible en este momento apoya las tres afirmaciones siguientes:

1. La infertilidad causa estrés a la pareja involucrada.
2. Los tratamientos de fertilidad causan estrés a la pareja involucrada.
3. El estrés puede ser causa primaria o secundaria de infertilidad.

La ética profesional aporta razones propias para aceptar como válidas las tres afirmaciones y para que el médico actúe en consecuencia. Si la psicología puede ayudar a solucionar la infertilidad, entonces la psicología debe ser

aplicada como primera opción antes de que se tomen pasos más invasivos. El profesional aplicará los tratamientos menos invasivos primero. Ante eso, el protocolo de tratamiento debe considerar el estrés como una causa, tanto como una consecuencia de la infertilidad.

El coste económico del tratamiento de la infertilidad es elevado. Si se consigue una mejor fertilidad con una reducción primaria del estrés agudo y/o crónico, entonces esta debería ser la directiva tanto para instituciones privadas como públicas.

Estar en control de un tratamiento de fertilidad para el biólogo y el técnico de laboratorio significa que el número de variables biológicas sea el más pequeño posible. Como hemos visto, el estrés resulta en cambios en un número de variables que son difícilmente previsibles o controlables. El ciclo de tratamiento y sus componentes individuales se controlarán mejor si las influencias exógenas causadas por estrés crónico y agudo se redujesen o se eliminasen antes del comienzo del ciclo de tratamiento.

### CONCLUSIÓN

La infertilidad es un asunto relativo y depende de los cambios provocados por el ser humano, la naturaleza o el azar. El estrés agudo y crónico puede causar infertilidad, o reducir la tasa de éxito de los tratamientos de fertilidad. El estrés actúa por mecanismos diferentes y sus niveles no pueden ser determinados midiendo sólo los glucocorticoides o sólo la ansiedad-estado. Requiere una colaboración entre la ginecología, la biología y la psicología.

El estrés agudo debe diferenciarse del estrés crónico. La evidencia disponible determina que el protocolo del tratamiento de fertilidad debe incluir el control del estrés y la reducción del estrés como factores de importancia mayor. Debería llegarse al consenso en cuanto a un protocolo que contemple:

1. la (muy) temprana medición del estrés en el procedimiento de la reproducción asistida
2. los umbrales absolutos o relativos desde los que deben ser considerados una amenaza a la tasa de éxito del tratamiento de fertilidad y así indicar la necesidad de un pre-tratamiento para reducir niveles de estrés agudo y crónico, y
3. qué tratamientos apoyados por la evidencia se pueden recomendar para este fin.

La reducción del estrés es una forma no-invasiva, menos cara y éticamente aceptable para mejorar la fertili-

**TABLA 3**  
**INTERVENCIONES PARA EL CONTROL DEL ESTRÉS EN EL TRATAMIENTO DE FERTILIDAD**

<b>Métodos procedurales:</b>	- Protocolos con selección de pacientes según niveles de estrés crónico existentes y la respuesta a estresores agudos - Tratamientos preliminares para reducir ansiedad y depresión antes del inicio de los ciclos de fertilización
<b>Métodos psicológicos:</b>	- Terapia cognitiva-conductual - Entrenamiento en relajación - Orientación diferencial en cuanto a infertilidad - Permiso sabático de fertilidad
<b>Métodos técnicos:</b>	- Muestras de reserva de semen congelado tomado en momentos de bajo estrés fuera del ciclo de fertilización - Refinamiento continuado de las técnicas de fertilización (eliminación del acrosoma antes de ICSI (Morozumi 2005))
<b>Métodos neurobiológicos:</b>	- Establecer líneas de base individuales y marcadores de estrés específicos - Establecer umbrales para remitir - Monitorizar por estrés antes y durante el tratamiento de fertilidad

dad. El profesional en medicina reproductiva siempre debe verificar niveles de estrés antes de iniciar un tratamiento de fertilidad, y ajustar la selección y el protocolo del tratamiento en consonancia.

## REFERENCIAS

- Berga, S.L. (1996). *Functional hypothalamic chronic anovulation*. En: E.Y.Adashi, J.A.Rock y Z.Rosenwaks, Eds. *Reproductive endocrinology, surgery and technology*. (Vol.1, pp.1061-1076). Philadelphia: Lippincott-Raven.
- Campagne, D.M. (2006). Should fertilization treatment start with reducing stress? *Human Reproduction*, 21(7), 1651-1658.
- Clarke, R.N., Klock, S., Geoghegan, A. y Travassos, D.E. (1999). Relationship between psychological stress and semen quality among in-vitro fertilization patients. *Human Reproduction* 14(3), 753-758.
- Cwikel, J., Gidron, Y. y Sheiner, E. (2004). Psychological interactions with infertility among women. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 117(2),126-131.
- Czemczky, G., Landgren, B.M. y Collins, A. (2000). The influence of stress and state anxiety on the outcome of IVF-treatment: psychological and endocrinological assessment of Swedish women entering IVF-treatment. *Acta Obstetrica Gynecologica Scandinavica* 79(2):113-118
- Demyttenaere, K., Nijs, P., Ever-Kiebooms, G. y Koninckx, P.R. (1991). Coping, ineffectiveness of coping and the psychoendocrinological stress responses during in-vitro fertilization. *Journal of Psychosomatic Research* 35(2-3),231-243.
- Demyttenaere, K., Nijs, P., Ever-Kiebooms, G. y Koninckx, P.R. (1992). Coping and the ineffectiveness of coping influence the outcome of in vitro fertilization through stress responses. *Psychoneuroendocrinology* 17(6), 655-665.
- Dobson, H., Ghuman S., Prabhakar, S. y Smith R. (2003). A conceptual model of the influence of stress on female reproduction. *Reproduction* 125,151-163.
- Domar, A.D., Seibel, M.M. y Benson, H. (1990). The mind/body program for infertility: a new behavioral treatment approach for women with infertility. *Fertility and Sterility* 53, 246-249.
- Domar, A.D, Clapp, D., Slawsby, E.A., Dusek, J., Kessel, B., Freizinger, M. (2000). Impact of group psychological interventions on pregnancy rates in infertile women. *Fertility and Sterility* 73, 805-811.
- Eskiocak, S., Gozen, A.S., Yapar, S.B., Tavas, F., Kilic, A.S. y Eskiocak M. (2005). Glutathione and free sulphhydryl content of seminal plasma in healthy medical students during and after exam stress. *Human Reproduction* 20(9), 2595-2600.
- Eugster, A, Vingerhoets, A.J., van Heck, G.L. y Merkus J.M. (2004). The effect of episodic anxiety on an in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection treatment outcome: a pilot study. *Journal of Psychosomatic Obstetrics and Gynaecology* 25(1), 57-65.
- Gallinelli, A., Roncaglia, R., Matteo, M.L., Ciaccio, I., Volpe, A. y Facchinetti, F.(2001). Immunological changes and stress are associated with different implantation rates in patients undergoing in vitro fertilization-embryo transfer. *Fertility and Sterility* 76(1),85-91.
- Gold, S.M., Zakowski, S.G., Valdimarsdottir, H.B. y Bovbjerg D.H. (2003). Stronger endocrine responses after brief psychological stress in women at familial risk of breast cancer. *Psychoneuroendocrinology* 28, 584-593.
- Gold, S.M., Zakowski, S.G., Valdimarsdottir, H.B. y Bovbjerg D.H. (2004). Higher Beck depression scores predict delayed epinephrine recovery after acute psychological stress independent of baseline levels of stress and mood. *Biological Psychology* 67, 261-273.
- Hunfeld, J.A.M., Passchier, J., Bolt, L.L. y Buijsen M.A.J.M. (2004) Protect the child from being born: arguments against IVF from heads of the 13 licensed Dutch fertility centres, ethical and legal perspectives. *Journal of Reproductive and Infant Psychology* 22(4), 279-289.
- Kaufman, J., Plotsky, P., Nemeroff, C. y Chamey D.(2000). Effects of early adverse experiences on brain structure and function: clinical implications. *Biological Psychiatry* 48, 778-790.
- Kiecolt-Glaser, J.K., Glaser R., Cacioppo, J.T., MacCallum R.C., Snyder-Smith, M., Kim, C. y Malarkey W.B.(1997). Marital conflict in older adults: endocrinological and immunological correlates. *Psychosomatic Medicine* 59(4), 339-349.
- Kiecolt-Glaser, J.K., Glaser, R., Cacioppo, J.T. y Malarkey, W.B. (1998). Marital stress: immunologic, neuroendocrine, and autonomic correlates. *Annals of the New York Academy of Science* 840, 656-663.
- Klimek, M., Pabian, W., Tomaszewska, B. y Kolodziejczyk, J. (2005). Levels of plasma ACTH in

- men from infertile couples. *Neuroendocrinology Letters* 4 (26).
- Klonoff-Cohen, H. (2005). Female and male lifestyle habits and IVF: what is known and unknown. *Human Reproduction Update* 11(2), 180-204.
- Klonoff-Cohen, H., Chu, E., Natarajan, L. y Sieber W. (2001). A prospective study of stress among women undergoing in vitro fertilization or gamete intrafallopian transfer. *Fertility and Sterility* 76(4), 675-87.
- Lewicka, S., Hagens, C. von, Hetting, U., Grunwald, K., Vecsei, P., Runnebaum, B. y Rabe, T. (2003). Cortisol and cortisone in human follicular fluid and serum and the outcome of IVF treatment. *Human Reproduction* 18(8), 1613-1617.
- De Liz, T.M. y Strauss, B. (2005). Differential efficacy of group and individual/couple psychotherapy with infertile patients. *Human Reproduction* 20(5), 1324-1332.
- Lord, S., Robertson, N. (2005). The role of patient appraisal and coping in predicting distress in IVF. *Journal of Reproductive and Infant Psychology* 23(4), 319-332.
- McEwen, B.S. Stressed or stressed out: What is the difference? *Journal of Psychiatry & Neuroscience* 30(5), 315-318.
- Moreno-Rosset, C., Antequera, R. y Jenaro, C. (2008). *DERA. Cuestionario de Desajuste Emocional y Recursos Adaptativos en infertilidad*. Premio TEA Ediciones, 2007. Madrid: TEA Ediciones, S.A.
- Palter, S.F., Tavares, A.A.B., Hourvitz, A., Veldhuis, J.D. y Adashi, E.Y. (2001). Are estrogens of import to primate/human ovarian folliculogenesis? *Endocrine Reviews* 22(3), 389-424.
- Rajkhowa, M., McConnell, A. y Thomas, G.E. (2006). Reasons for discontinuation of IVF treatment: a questionnaire study. *Human Reproduction* 21(2), 358-363.
- Rosenbaum, J.F. y Covino, J.M. (2005). Stress and Resilience: Implications for depression and anxiety. *Medical Science Psychiatry & Mental Health* 10(2)
- Sanders, K.A. y Bruce, N.Q. (1999). Psychosocial stress and treatment outcome following assisted reproductive technology. *Human Reproduction* 14, 1656-1662.
- Schommer, N.C., Hellhammer, D.H. y Kirschbaum, C. (2003). Dissociation between reactivity of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis and the sympathetic-adrenal-medullary system to repeated psychosocial stress. *Psychosomatic Medicine* 65, 450-460.
- Selye, H. (1936). A syndrome produced by diverse noxious agents. *Nature* 138, 32-34.
- Smeenk, J.M.J., Verhaak, C.M., Eugster, A., Minnen, A. van, Zielhuis, G.A. y Braat, D.D.M. (2001). The effect of anxiety and depression on the outcome of in-vitro fertilization. *Human Reproduction* 16(7), 1420-1423.
- Smeenk, J.M.J., Verhaak, C.M., Vingerhoets, A.J.J.M., Sweep C.G.J., Merkus J.M.W.M., Willemsen S.J., van Minnen A., Straatman H., Braat D.D.M. (2005). Stress and outcome success in IVF: the role of self-reports and endocrine variables. *Human Reproduction* 20(4), 991-996.
- Smith, R.E., Salamonsen, L.A., Komesaroff, P.A., Li, K.X., Myles, K.M., Lawrence, M., Krozowski, Z. (1997). 11 $\beta$ -Hydroxysteroid dehydrogenase type II in the human endometrium: localization and activity during the menstrual cycle. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 82, 4252-4257.
- Thiering, P., Beaurepaire, J., Jones, M, Saunders, D. y Tennant, C. (1993). Mood state as a predictor of treatment outcome after in vitro fertilization/embryo transfer technology (IVF/ET). *Journal of Psychosomatic Research* 37(5), 481-491.
- Verhaak, C.M., Smeenk, J.M.J., Evers, A.W.M., van Minnen, A., Kremer, J.A.M. y Kraaiaam, F.W. (2005). Predicting emotional response to unsuccessful fertility treatment: A prospective study. *Journal of Behavioral Medicine* 28(2), 181-190.