

TRABAJO DE FIN DE MÁSTER

en

Biología y Tecnología Aplicada a la Reproducción Humana Asistida

INFLUENCIA DEL ESTRÉS CRÓNICO EN LA FERTILIDAD DE LA MUJER

Autor: Víctor Manuel Martínez Núñez

Tutor: M^a Irene Rubio Palacios

***Máster Universitario en Biología y Tecnología aplicada a la Reproducción Humana
Asistida Módulo VII: TRABAJO FIN DE MASTER***

ÍNDICE

ABSTRACT	1
INTRODUCCIÓN.....	2
OBJETIVOS	12
MÉTODOS	13
RESULTADOS: CUERPO DE LA REVISIÓN	14
Asociación entre el estrés y la infertilidad.....	14
Cuantificación de los niveles de estrés.....	17
Datos propios de las clínicas del grupo IVIRMA GLOBAL	20
DISCUSIÓN.....	28
CONCLUSIÓN.....	31
BIBLIOGRAFÍA.....	32

ABSTRACT

Undergoing an assisted reproductive treatment (ART) can be a stressful process for the couple and specially for the patient due to the anguish generated by the diagnosis of infertility, waiting time for results, effects of hormonal stimulation and possible complications. All these factors are highly stressful and could affect the success or failure of the treatment (3). The aim of this work is to see the consequences of chronic stress on fertility and on the results of an ART. The use of hair cortisol concentration (HCC) as a biomarker of long-term stress and as a possible predictor of clinical pregnancy has also been studied. The results obtained indicate that, although the current evidence is insufficient and more studies are lacking, the combination of self-report psychological questionnaires combined with HCC measurement allows a more concise measurement of chronic stress and a better prediction of clinical pregnancy (3)(5)(12). Emotional support therapies could be helpful to better cope with the whole process and achieve better outcomes.

Llevar a cabo un tratamiento de reproducción asistida (TRA) puede suponer un proceso que provoque grandes tensiones en la pareja y en la propia paciente debido a la angustia generada por el diagnóstico de infertilidad, el tiempo de espera de resultados, los efectos de la estimulación hormonal y las posibles complicaciones. Todos estos factores son altamente estresantes y podrían afectar al éxito o fracaso del tratamiento (3). El objetivo de este trabajo es ver las consecuencias del estrés crónico sobre la fertilidad y sobre los resultados de un TRA. También se ha estudiado el uso de la concentración de cortisol capilar (HCC) como biomarcador del estrés a largo plazo y como posible predictor del embarazo clínico. Los resultados obtenidos indican que, aunque la evidencia actual es insuficiente y faltan más estudios al respecto, la combinación de cuestionarios psicológicos de autoinforme combinados con la medición del HCC permiten una medición más concisa del estrés crónico y una mejor predicción del embarazo clínico (3)(5)(12). Las terapias de apoyo emocional podrían ser útiles para afrontar mejor todo el proceso y conseguir mejores resultados.

Palabras clave: estrés crónico, biomarcador, cortisol, fertilidad

INTRODUCCIÓN

La infertilidad es un problema de salud mundial reconocido por la OMS que afecta a millones de personas. Se estima que perjudica a 48 millones de parejas y 186 millones de personas en todo el mundo, suponiendo un 15% de la población en edad reproductiva (1).

Según datos del Registro Nacional de Actividad de la SEF, en 2018 se realizaron en España 183.437 tratamientos de reproducción asistida, que resultaron en 37.094 recién nacidos vivos (RNV) mediante estas técnicas, lo cual representa más de un 9% del total de los nacimientos en nuestro país (4).

La infertilidad o, lo que es lo mismo, la incapacidad de concebir puede suponer un problema por sí misma o ir acompañada por otras patologías asociadas. En muchos casos puede llegar a ser un proyecto de vida truncado con consecuencias económicas, sociales y emocionales.

En los países cuya población tiene niveles de ingresos más elevados puede resolverse con cierta facilidad acudiendo a centros sanitarios para llevar a cabo tratamientos de fertilidad. Independientemente de si el tratamiento se realiza en un centro público o privado el acceso a dichos tratamientos puede suponer un impacto económico negativo sobre los pacientes, aumentando las preocupaciones y el estrés que ello conlleva más allá del aspecto puramente médico. En los países con una renta per cápita más baja este problema se ve incrementado. En parte por una mayor incidencia de infertilidad causada por infecciones generales y de transmisión sexual o por las complicaciones médicas de un embarazo atípico, pero también por la disponibilidad, el acceso y la calidad de las intervenciones para tratar la infertilidad, que siguen siendo un desafío ya que rara vez están cubiertos por la salud pública (1).

Aunque sea una enfermedad que puede afectar tanto a hombres como a mujeres, ellas son señaladas y culpadas con mayor frecuencia cuando no se logra tener descendencia. Tienen un mayor riesgo de sufrir violencia, estigma social, estrés emocional, ansiedad, depresión y una disminución de la autoestima (1). Se han publicado estudios con mujeres infértiles con niveles de angustia, ansiedad y depresión elevados (5) que demuestran que estos parámetros pueden afectar al resultado de un tratamiento de reproducción asistida (TRA). Las respuestas a este estrés emocional conllevan factores psicológicos, sociales y biológicos y requieren

una evaluación multinivel que permita una valoración exhaustiva de este estado. Además, un factor a tener muy en cuenta es que este estrés emocional no es un hecho puntual en el tiempo. Frecuentemente los tratamientos se dilatan durante un largo periodo, suponiendo un desgaste en las pacientes que termina en una cronificación del estrés. El estrés crónico puede comprometer la fertilidad (y por lo tanto, los resultados del tratamiento) de diferentes formas: reduce la libido, puede afectar a la capacidad ovulatoria, la regularidad menstrual y el éxito de implantación de los embriones en el útero (3).

Pero ¿qué es el estrés y cómo podemos evaluar sus niveles en la paciente? Se dice que el estrés es la respuesta del cuerpo a una presión física, mental o emocional. En principio no es un mecanismo dañino, sino de autodefensa frente a un desafío o demanda, lo que el organismo percibe como “peligro”. El problema es cuando la reacción que provoca va más allá de la resolución del conflicto y deriva en problemas fisiológicos y/o emocionales.

Para evaluar si una persona padece estrés prolongado comúnmente se han utilizado baterías de cuestionarios preestablecidos como el STAI (*State-Trait Anxiety Inventory*) (Figura 1), aunque son herramientas que tienen un valor limitado por su alta subjetividad.

N.º 124

STAI

AUTOEVALUACION A (E/R)

A / E	PD = 30	+	-	=
A / R	PD = 21	+	-	=

Apellidos y nombre Edad Sexo

Centro Curso/Puesto Estado civil V ó M

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* Vd. *AHORA MISMO*, en este momento. No hay respuestas buenas ni malas. No empiece 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

Figura 1. Ejemplo de algunas de las preguntas del cuestionario STAI. Se especifica que es un cuestionario en el que se describe uno a sí mismo valorando cómo se siente una persona en ese preciso momento; cada respuesta se puntúa en una escala de 0 a 3, donde el 0 es nada y 3 es mucho.

En cuanto a biomarcadores, el más utilizado para la medición del estrés es el cortisol. El cortisol (hidrocortisona) es una hormona esteroidea o glucocorticoide, producida por la capa fascicular de la corteza de la glándula suprarrenal. Se libera como respuesta al estrés y a un nivel bajo de glucocorticoides en la sangre. El mecanismo de acción frente al estrés sería el siguiente (6):

- Fase 1: análisis del estresor. El organismo percibe un agente estresante que pone en juego el córtex prefrontal y el sistema límbico por un análisis comparativo entre la nueva situación y los "recuerdos": la respuesta se hará en función de la experiencia.
- Fase 2: alerta. En reacción al estresor detectado, el hipotálamo segrega la hormona liberadora de corticotropina (CRH), que actúa sobre la glándula pituitaria estimulando la producción hipofisiaria de adrenocorticotropina (ACTH).
- Fase 3: defensa o resistencia. Se activa solamente si el estrés se mantiene. La ACTH actúa en las glándulas suprarrenales estimulando la producción de una segunda hormona, el cortisol. El papel del cortisol es desencadenar la secreción de adrenalina, cuyo objetivo es suministrar la energía en caso de urgencia. De esta forma el organismo consigue mantener constante el nivel de glucosa sanguínea para nutrir los músculos, el corazón y el cerebro que van a participar en la respuesta al estrés (aumento de la frecuencia cardíaca, vasodilatación, aumento de la vigilancia, etc.). Por un lado, la adrenalina suministra la energía de urgencia; por otra, el cortisol asegura la renovación de las reservas.
- Fase 4: es la fase de agotamiento o de relajación. Se instala si la situación persiste y se acompaña de una alteración hormonal crónica (con consecuencias orgánicas y psiquiátricas). Si la situación persiste todavía más, es posible alcanzar un estado de hipercortisolemia, neurotóxico y dañino para el conjunto del organismo.

En la figura 2 se recoge un esquema del mecanismo de producción y liberación del cortisol.

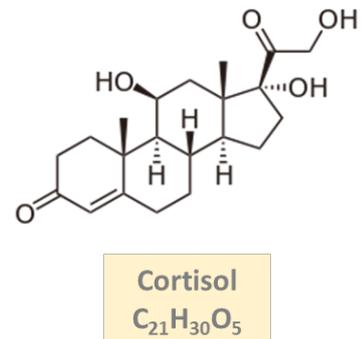
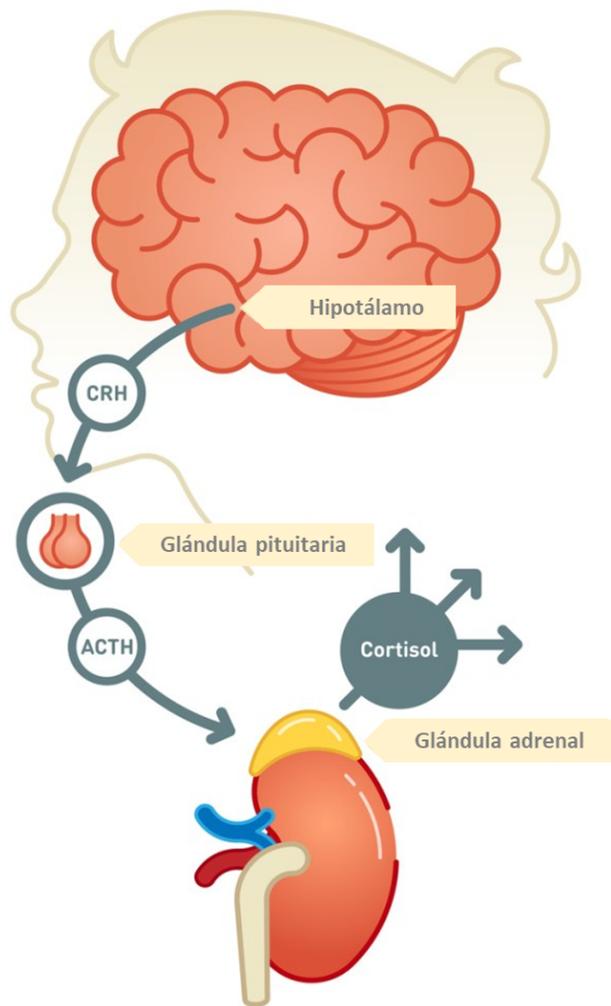


Figura 2. Representación esquemática del eje hipotálamo-hipofisario-córticosuprarrenal (eje HPA o corticotrópico)). Las neuronas del núcleo paraventricular del hipotálamo (NPVH) producen la hormona liberadora de corticotropina (CRH) que estimula la producción hipofisiaria de adrenocorticotropina (ACTH). La ACTH estimula la producción de cortisol por las suprarrenales. Una vez el organismo ha encontrado una respuesta adaptativa que resuelve la situación estresante, el cortisol inhibe su propia síntesis inhibiendo la síntesis y la liberación de ACTH y de CRH

¿Cuál es la manera más efectiva de medir los niveles de cortisol de un individuo que padece estrés prolongado? Comúnmente las mediciones de cortisol se realizaban en fluidos como sangre, orina, saliva y líquido folicular porque permitían medir los niveles a corto plazo, pero los resultados obtenidos en diferentes estudios no coincidían, eran incongruentes y solo permitían medir el cortisol en un momento determinado.

La evidencia actual apoya el uso de la medición de la concentración de cortisol en muestra capilar (HCC, *hair cortisol concentration*) como biomarcador de los niveles de cortisol a largo plazo, ya que el pelo crece a una media de 1cm/mes (Figura 3) y

se podrían analizar los cambios fisiológicos producidos por la exposición al estrés prolongado (5).

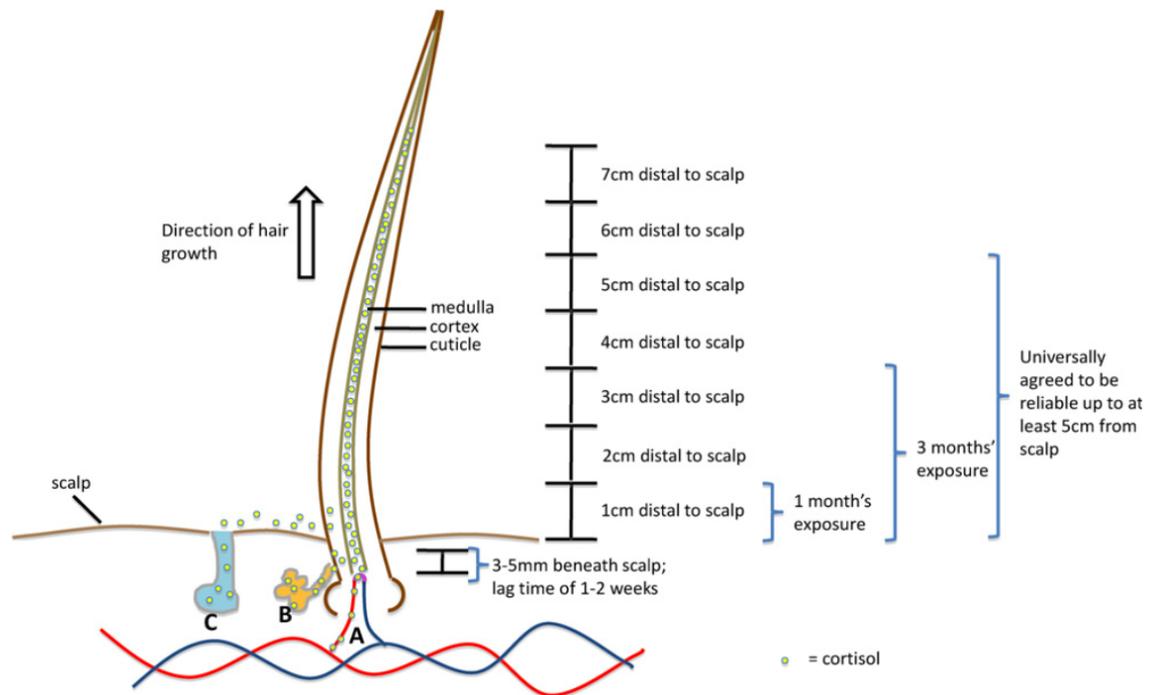


Figura 3. Mecanismos propuestos para la incorporación del cortisol en el cabello a través de la sangre (A), el sebo (B) y el sudor (C). (1)

Obtención del cortisol a partir de una muestra capilar

La incorporación del cortisol a partir del cabello se basa en el modelo multicompartimental utilizado en la explicación de cómo se incorporan los fármacos en el pelo. La entrada del cortisol en el pelo se daría principalmente a través de difusión pasiva de la sangre a la médula del tallo piloso como hemos visto en la figura 3. De esta manera el HCC refleja únicamente el cortisol libre, a diferencia de las muestras de cortisol sérico que mostrarían la concentración del cortisol total.

Existen variaciones entre los procedimientos que llevan a cabo los laboratorios para medir la concentración de cortisol en una muestra capilar, pero todos ellos son bastante similares. En la figura 5 podemos observar un esquema de uno de los protocolos que se pueden llevar a cabo.

El proceso sería el siguiente (5)(9)(10):

1. Se secciona la muestra de cabello utilizando unas tijeras a ras del cuero cabelludo y después se segmentarían en función del periodo que nos interesa analizar (desde el cuero cabelludo para obtener la información de los últimos tres meses se necesitan 3 cm teniendo en cuenta que el pelo de la cabeza crece a razón de 1 cm al mes).
2. A continuación, estas muestras se picarían utilizando unas tijeras o bien un molino de bolas (En la figura 4 podemos observar un ejemplo de este tipo de equipo).



Figura 4. Molino de bolas de acero inoxidable de la empresa Labopolis®

3. Extracción del cortisol. Se puede realizar de diferentes maneras:
 - Incubando la muestra en agitación en un disolvente como el metanol durante 16h a 200 rpm (como en la figura 5)
 - A temperatura ambiente durante 3 días en metanol de grado HPLC (5)
4. Se utiliza un evaporador en seco para evaporar el sobrenadante.
5. Reconstitución de la muestra con una solución salina tamponada con fosfato (PBS)
6. Cuantificación del cortisol mediante ELISA, RIA o también LC-MS/MC. La técnica más utilizada es ELISA mediante el kit de ELISA para la medición del cortisol salival humano, método validado para la cuantificación del HCC.

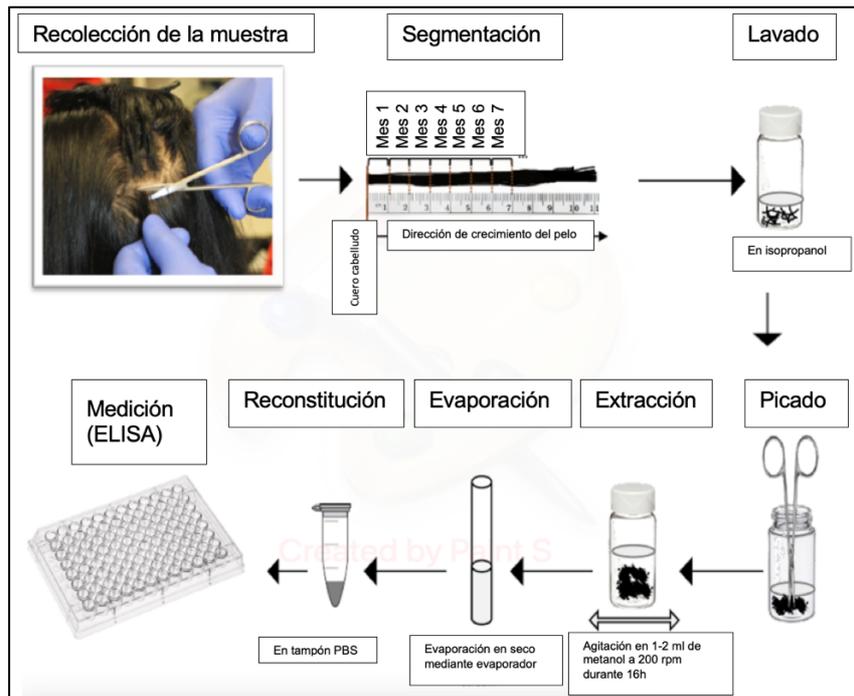


Figura 5. Mecanismo de obtención del cortisol a partir de una muestra capilar (10).

Una vez conocidos los mecanismos de acción frente al estrés y los daños que puede causar en el organismo su cronificación, la siguiente pregunta que surge es ¿cómo abordar el estrés de una paciente y su manejo cuando el motivo por el cual acude a tratamiento es la infertilidad? En ocasiones, desde la propia consulta con el especialista médico es sencillo detectar la angustia, la inseguridad o el miedo con el que las pacientes acuden en busca de una solución. Sin embargo, mientras que es relativamente sencillo explicar los motivos de la infertilidad en cada caso, las probabilidades de éxito o los tratamientos que se pueden ofrecer, resulta complicado plantear un problema más allá que se encuentra en el plano emocional, tal vez el más íntimo de la paciente o pareja. Es por este motivo por el que cada vez tienen más relevancia las unidades de psicología o apoyo emocional en los centros de reproducción asistida. En muchos países como EEUU o Reino Unido, la figura del “counsellor” ejerce esta labor, dando soporte y herramientas para manejar los diferentes estadios emocionales en los que fluctúa la paciente. En España, si bien no es un requisito legal, son cada vez más los centros que incluyen la figura de un psicólogo en su cartera de especialistas. Estos profesionales están especializados en la gestión de los problemas que se afrontan en este tipo de procesos, en el manejo de las emociones y de la tensión dentro de la pareja cuando la hay, y en la

resiliencia. Son ellos los que mediante entrevistas y el uso de cuestionarios como el STAI pueden evaluar el nivel de estrés de las pacientes y elaborar estrategias para reducir sus niveles de cara a no perjudicar el tratamiento y mejorar la calidad de vida de estas pacientes. La combinación de cuestionarios psicológicos y mediciones de HCC puede proporcionar información más exhaustiva para comprender las consecuencias del estrés crónico en la fertilidad y en los resultados del embarazo, y si se comprobase una correlación entre ambos parámetros poder establecer las bases de un protocolo de actuación.

Intervención psicológica

El impacto que pueden suponer los distintos tratamientos de reproducción asistida suele afectar en mayor medida a la paciente que se somete a ellos, pero la ayuda de los distintos profesionales (psicólogos y ginecólogos) debe ir dirigida a ambos miembros de la pareja (a excepción de que la paciente esté llevando a cabo el tratamiento sola) para ayudarlos a gestionar todas las emociones que pueden surgir durante el proceso.

La intervención llevada a cabo por la unidad de apoyo emocional será específica y estará enfocada a cada fase del tratamiento:

- Antes de dar comienzo el tratamiento:

El primer contacto que va a tener la paciente o pareja será con el ginecólogo, que es el que va a poder identificar si se trata de un caso en el que apoyo psicológico esté especialmente recomendado (donación de gametos, abortos de repetición, antecedentes psiquiátricos...) o si considera que les podría ayudar a llevar mejor el proceso. En este momento se les recomienda la cita con la unidad de apoyo y las pacientes la pueden solicitar también por iniciativa propia.

En la consulta de psicología se lleva a cabo un estudio psicológico para poder detectar posibles factores que puedan suponer un factor estresante. Se registran todos los datos del paciente y de la pareja: filiación, situación socioeconómica, antecedentes psiquiátricos personales y familiares de ambos.

También es necesario valorar cuáles son las expectativas y motivaciones para poder establecer estrategias y herramientas ante una posible frustración si no se llegasen a cumplir.

- Durante el transcurso del tratamiento:

Se realiza un seguimiento de las pacientes durante la aplicación del tratamiento en las distintas etapas de este (estimulación hormonal, punción folicular, transferencia embrionaria, espera de resultados...) En aquellas circunstancias que puedan ser consideradas susceptibles de una crisis emocional se reforzarían las técnicas de afrontamiento. Se llevan a cabo dos estrategias de afrontamiento distintas:

- Centradas en el problema: se buscan posibles soluciones para hacer frente al problema causante de la disonancia cognitiva. Se basan en la confrontación con el problema, el apoyo social y en buscar soluciones posibles.
- Centradas en las emociones: cuando no funcionan las estrategias centradas en el problema se intenta buscar la regulación de los efectos emocionales que han sido causados por el factor o situación estresor.

Para poder llevar a cabo estas estrategias los psicólogos utilizan distintas técnicas dependiendo de la formación y experiencia de éstos.

- Técnicas cognitivas: se basa en el cambio de la percepción, la interpretación y la valoración de los sucesos estresantes.
- Técnicas fisiológicas: técnicas de respiración y relajación para intentar reducir los efectos a nivel fisiológico que genera el estrés.
- Técnicas conductuales: promueves diferentes estrategias de comportamiento para poder adaptarse mejor a la situación en cuestión para que ésta no se transforme un generador de estrés. Se trataría por ejemplo de entrenamiento asertivo para ayudar a expresarse mejor y técnicas para resolver los problemas delimitando los pasos a resolver para que no parezcan imposibles.

En el caso de que ninguna de estas técnicas funcione y no se consiga una estabilidad emocional se podría llegar a tener que prescribir tratamientos farmacológicos, lo que supondría posponer el tratamiento de reproducción hasta alcanzar esa estabilidad que sea compatible con el proceso reproductivo.

- Al finalizar las técnicas de reproducción:

Durante el transcurso del tiempo en el que se reciben los resultados es importante fortalecer las técnicas de afrontamiento.

Si el resultado es negativo hay que cuidar como se da la noticia a la paciente y/o pareja y tratar de afrontar la decisión que tomen a continuación de abandonar o seguir con el tratamiento.

Si el resultado es positivo, es igualmente recomendable seguir con el apoyo hasta los resultados de las ecografías y para llevar el posible embarazo de la mejor manera posible.

OBJETIVOS

El objetivo principal de este trabajo es llevar a cabo una búsqueda bibliográfica enfocada a la elaboración de una revisión de la información actual sobre el papel que juega el estrés crónico sobre la fertilidad en la mujer.

Se estudiará el efecto de este tipo de estrés tanto a nivel psicológico como fisiológico, utilizando como principal biomarcador el cortisol obtenido a partir de una muestra capilar, y se intentarán establecer las repercusiones que podría tener sobre el éxito de un tratamiento de reproducción asistida.

MÉTODOS

Para la realización de este trabajo se ha llevado a cabo una búsqueda bibliográfica utilizando principalmente bibliotecas de artículos online como PubMed, Google Scholar y ScieELO. Como estrategia de búsqueda se ha filtrado por las palabras clave “stress AND infertility” como primera búsqueda general. A partir de aquí se ha ido acotando la información para obtener artículos más específicos mediante más palabras clave como, por ejemplo: “stress AND infertility AND cortisol”, “hair cortisol concentration”, “stress AND infertility AND hair cortisol concentration”, “stress AND IVF”, “hair cortisol concentration AND biomarker AND IVF”.

Con el fin de que los resultados fueran recientes se filtró por fecha de publicación, primero artículos publicados en los últimos 5 años y después en los últimos 10, para poder comparar los datos y analizar los avances y cambios en las técnicas utilizadas para la medición del cortisol y su relación con la infertilidad y éxito en los ciclos de reproducción.

Al finalizar la búsqueda se obtuvieron numerosos artículos, de los cuales se seleccionaron los más relevantes y los que presentaban la información más útil para poder cumplir con el objetivo de este trabajo ajustándose al límite de referencias establecido.

También se han empleado bases de datos extraídas del programa informático SIVIS de las clínicas del grupo IVIRMA que nos han permitido estudiar la cantidad de ciclos totales que se llevan a cabo en las clínicas a nivel nacional, los pacientes que acuden a la unidad de apoyo emocional y el motivo principal de esas visitas, y se han podido extraer las tasas de fidelización de los pacientes en función de si habían recibido o no apoyo emocional.

RESULTADOS: CUERPO DE LA REVISIÓN

Asociación entre el estrés y la infertilidad

Existen múltiples estudios en la literatura donde se ha comprobado que las mujeres con infertilidad presentan mayores niveles de ansiedad, depresión y aislamiento; e incluso se han comparado estos niveles con personas diagnosticadas con otras enfermedades, como el cáncer (2). Los resultados obtenidos hasta el momento parecen dejar claro que la infertilidad es una causa probable de estrés, pero ¿podría ser el estrés crónico una causa de infertilidad?

El impacto que tiene esta forma de respuesta de nuestro cuerpo ante un agente estresante es difícil de investigar y de cuantificar debido a diversos factores, como puede ser la baja fiabilidad de los cuestionarios de autoinforme, los sentimientos de optimismo que puedan tener algunas pacientes al inicio de un tratamiento, la decepción si los primeros ciclos no dan resultados positivos, los biomarcadores utilizados para medir dichos niveles a nivel fisiológico, etc.

Por otro lado, la influencia que tiene el estrés sobre la fertilidad o directamente sobre los resultados de un tratamiento también puede darse de manera indirecta, a través de conductas perjudiciales para la salud como puede ser el consumo de tabaco, alcohol y otras sustancias (3).

Un reciente metaanálisis llevado a cabo por Rooney KL (2), ha documentado un aumento significativo en las tasas de embarazo en pacientes que acudieron a programas de apoyo psicológico basados en un enfoque cognitivo-conductual por lo que consideraron vital ampliar la disposición de este tipo de programas en las clínicas de fertilidad. En la figura 6 podemos observar los estudios en los que se basa el meta análisis, donde la *risk ratio* muestra el efecto significativo (variable según cada estudio) de la intervención psicosocial sobre las tasas de embarazo (2)(12).

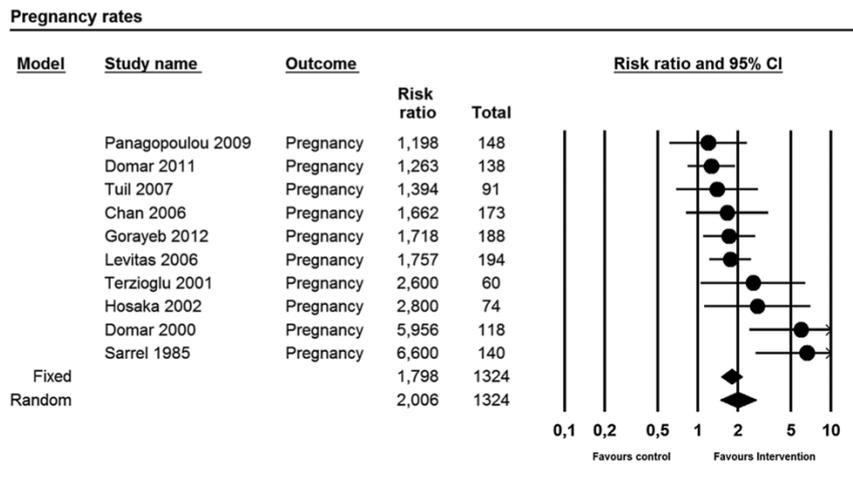


Figura 6. Figura obtenida del artículo publicado por Frederiksen Y (2) que muestra los efectos de la intervención psicosocial.

Como se ha comentado, la respuesta a la presencia de un agente estresante se lleva a cabo en cuatro fases. Una vez que el agente es percibido por la corteza cerebral, se estimulan las neuronas del núcleo paraventricular del hipotálamo que segrega CRH, la cual ejerce su efecto sobre la glándula pituitaria (hipófisis) estimulando la liberación de ACTH y también arginina vasopresora (encargada de la respuesta de lucha o huida). La ACTH es responsable de la estimulación de las glándulas suprarrenales para la liberación de gluco-corticoides, siendo el cortisol el principal (3)(6). En principio, cuando el cortisol es liberado se da un mecanismo de retroalimentación negativa en el que él mismo inhibe la producción y liberación de las hormonas ACTH y CRH.

En el estrés crónico lo que sucede es que el organismo queda en una fase 4 permanente en la cual se genera una hipercortisolemia (6). Niveles elevados de glucocorticoides extendidos en el tiempo podrían afectar de forma negativa a la fertilidad y la literatura coincide en que lo hacen comprometiendo el correcto funcionamiento de los ovarios y del útero, alterando la duración de la fase lútea y con ello el momento de la ovulación. También podría interferir en la tasa de implantación y en el mantenimiento del embarazo en etapas tempranas (3).

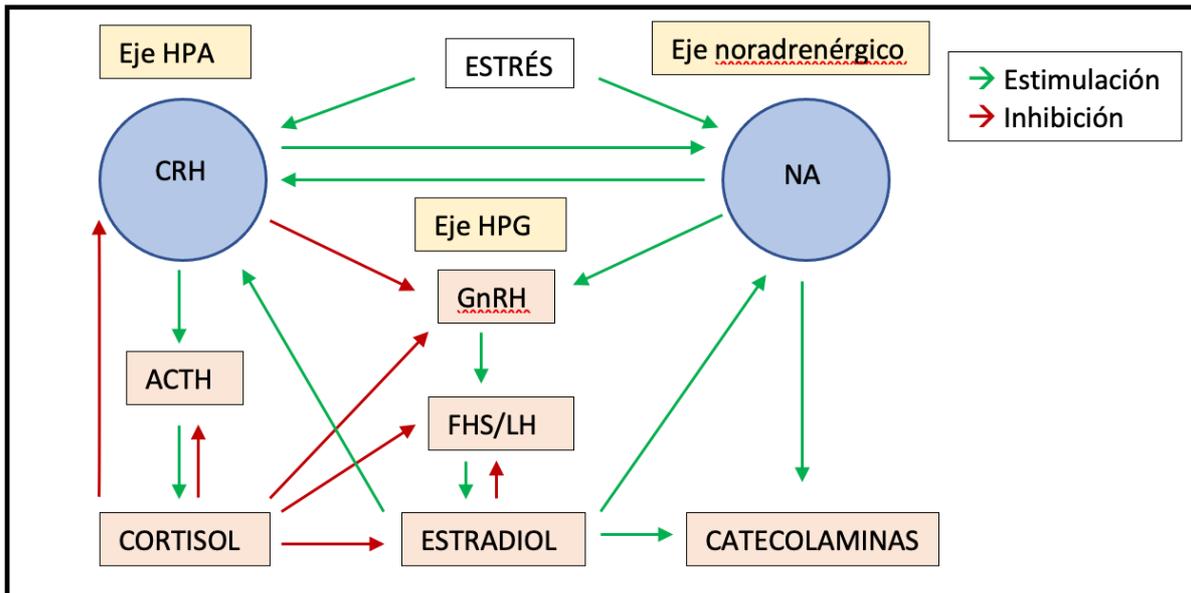


Figura 7. Interacción del estrés con los ejes corticotrópico(HPA)-gonadotrópico(HPG)-noradrenérgico. NA:noradrenalina

En la figura 7 podemos observar las interacciones entre los ejes HPA, HPG (eje gonadotrópico: hipotálamo-pituitaria-gonadal) y noradrenérgico. El estradiol ejerce un efecto estimulador del eje HPA promoviendo la producción de CRH. También actúa sobre la glándula suprarrenal aumentando su sensibilidad a la ACTH y disminuyendo el efecto de retroalimentación negativa ejercido por el cortisol que inhibe la actividad de los glucocorticoides. El eje HPA (corticotrópico) es inhibidor del eje HPG a través de la GnRH, que es la hormona que activa la producción y liberación hipofisaria de las hormonas LH y FSH, lo que podría ser una explicación de las amenorreas observadas en diversos estudios en casos de niveles de estrés elevados. Por su parte, el estradiol también estimula la producción de noradrenalina y ésta a su vez también favorece el eje HPG y consecuentemente el eje HPA estimulando la actividad de la GnRH (6). Aquí encontramos una primera influencia directa del estrés en la fertilidad femenina.

A parte de esto, otro estudio realizado por Kirschbaum et al en 1999 observó que durante la fase lútea se producía un aumento significativo de la sensibilidad de la glándula suprarrenal a la ACTH, lo que supondría una mayor actividad del eje HPA y una mayor liberación de cortisol y su consecuente efecto inhibitorio sobre la LH, FSH y el estradiol (6).

Cuantificación de los niveles de estrés

La medición del estrés es una tarea especialmente complicada (como se ha explicado ya en apartados anteriores) ya que implica varios factores: psicológicos, sociales y fisiológicos. Por ello se necesita un análisis conjunto entre cuestionarios de estrés emocional junto con mediciones de los cambios a nivel fisiológico que se producen.

Estos cambios fisiológicos se reflejan a la perfección en los niveles de cortisol. Hay diversos estudios (tabla 1) en los que se han evaluado los niveles de cortisol de las pacientes que estaban llevando a cabo ciclos de FIV para analizar la posible relación entre dichos niveles y parámetros clave del éxito de un ciclo como pueden ser el número de ovocitos obtenidos tras punción folicular, tasas de fecundación, tasas de embarazo clínico y tasas de aborto (3)(13).

Estos estudios reportaron resultados contradictorios, algunos asociaron niveles de cortisol inferiores con mayores tasas de embarazo clínico; otros sin embargo concluyeron que habían encontrado una relación entre una mayor tasa de embarazo clínico y niveles más altos de cortisol (13).

Autor principal	Participantes	Tipo de muestra	Resultado
Fateh et al.	67 mujeres	Fluido folicular y muestra de sangre	Niveles elevados de cortisol se relacionaron con folículos con ovocitos maduros pero también con ovocitos que fecundaron menos.
Demyttenaere et al.	40 mujeres	Muestra de sangre	Disminución del cortisol asociada a mayor número de ovocitos y mejor tasa de fecundación y escisión.
Andersen y Hornnes	14 mujeres (7 embarazadas y 7 no)	Fluido folicular y muestra de sangre	El cortisol libre fue significativamente mayor en los folículos asociados al embarazo.
Bider et al.	35 mujeres	Fluido folicular y muestra de sangre	No se encontraron asociaciones significativas.
Milad et al.	40 mujeres	Saliva y muestra de sangre	No se encontraron asociaciones significativas.
Anderson et al.	24 mujeres	Fluido folicular y muestra de sangre	No se encontraron asociaciones significativas.

Micheal et al.	23 mujeres	Fluido folicular y muestra de sangre	Concentraciones de cortisol significativamente menores en el grupo que obtuvo un embarazo.
Csemiczky et al.	22 mujeres	Muestra de sangre	No se encontraron asociaciones significativas.
Keay al.	42 mujeres	Fluido folicular	Niveles de cortisol más elevados se asociaron con mayor potencial de fecundación y mejores tasas de embarazo clínico.
Lewicka et al.	387 mujeres	Fluido folicular y muestra de sangre	No se encontraron asociaciones significativas.
Lovely et al.	42 mujeres	Muestra de orina	Las mujeres que se quedaron embarazadas presentaban niveles de cortisol en orina más elevados.
Thurston et al.	132 mujeres	Fluido folicular	Concentraciones de cortisol mayores en FF de los ciclos que finalizaron en embarazo clínico.
Smeenk et al.	168 mujeres	Muestra de orina	No se encontraron asociaciones significativas.
An et al.	264 mujeres	Fluido folicular y muestra de sangre	Niveles más altos de cortisol en FF de las pacientes que no lograron embarazo.
Nouri et al.	83 mujeres	Muestra de sangre y de saliva	No se encontraron asociaciones significativas.
An et al.	264 mujeres	Muestra de sangre	Niveles bajos de cortisol se asociaron significativamente con el embarazo clínico.

Tabla 1. Tabla obtenida a partir de los artículos revisados por Massey et al. (13). FF= Fluido folicular

Un estudio de cohortes prospectivo realizado por Miller et al (8) llevado a cabo con 72 pacientes sometidas a FIV entre 2017 y 2018 evaluó los efectos del estrés psicológico y fisiológico en los resultados de los ciclos. El estrés psicológico se evaluó mediante cuestionarios STAI junto con una Escala Visual Analógica (EVA), y el estrés fisiológico mediante mediciones de los niveles de cortisol salival en diversos momentos del ciclo: antes de iniciar el tratamiento, antes de la recuperación de ovocitos (momento en el cual también se realizó una medición del cortisol en líquido folicular) y antes de la transferencia embrionaria. Se intentaron correlacionar los datos

obtenidos de las evaluaciones de ambos parámetros con los resultados de los ciclos de FIV, pero no encontraron asociación entre los niveles de cortisol salival ni de los datos obtenidos de los cuestionarios con las tasas de éxito, aunque sí se asoció una tasa de embarazo más alta con niveles de cortisol elevados (8)(3).

Debido a todos estos posibles factores de confusión, en los últimos años se han realizado varias investigaciones con resultados prometedores sobre el uso de la concentración de cortisol obtenido a partir de una muestra capilar (HCC). Los datos obtenidos en estas investigaciones apoyan la validez de la HCC como medida de la concentración de cortisol a largo plazo, su fiabilidad y solidez frente a las concentraciones de este biomarcador en los distintos fluidos utilizados anteriormente e incluso su aplicación para predecir el embarazo clínico (5).

En la tabla 2 podemos observar las diferencias, ventajas e inconvenientes de las diferentes medidas del cortisol.

Medición de cortisol obtenido a partir de matrices fluidas (sangre, saliva, orina)	Medición de cortisol obtenido a partir de una muestra capilar
<ul style="list-style-type: none"> - Mide los niveles de cortisol a corto plazo o en un momento puntual - En saliva y orina la obtención no es estresante ni invasiva, en sangre sí se trataría de una obtención invasiva con posible efecto estresor, (sobre todo en personas tripanofóbicas) - Conservación de la muestra refrigerada o congelada - En la medición en sangre el resultado se puede ver afectado por cambios en la globulina de unión al cortisol - Las concentraciones en sangre y saliva se ven afectadas por el momento del día en el que se recoja la muestra - Existen rangos de referencia establecidos - Los resultados se pueden ver afectados por el efecto de medicamentos orales (esteroides) 	<ul style="list-style-type: none"> - Permite medir los niveles de cortisol a largo plazo, lo que posibilita el estudio del estrés crónico - No depende del momento del día de la recogida - Obtención de la muestra no invasiva. La limitación es la dependencia con la longitud del pelo de la paciente. - Se puede conservar a temperatura ambiente durante años - Solo se mide el cortisol libre, no depende de la globulina de unión al cortisol - No existen rangos de referencia clínica establecidos

Tabla 2. Comparativa entre las diferentes matrices biológicas a partir de las cuales se puede cuantificar el cortisol (3)(9).

En un estudio llevado a cabo por Massey se comparó la relación entre el estrés agudo (midiendo las concentraciones de cortisol en saliva) y el estrés crónico (medido en HCC) y cómo estos podrían afectar a un ciclo de FIV. Se estudiaron 135 pacientes a las que se les realizaron mediciones de 1 a 2 semanas antes de empezar el ciclo. Cuando compararon las concentraciones de los parámetros estudiados con el éxito del ciclo vieron que las concentraciones de cortisol salival no pudieron predecir el embarazo clínico, en cambio sí que se apreció una asociación entre mayores concentraciones de HCC con menores probabilidades de lograr embarazo clínico (7).

En 2020 se llevó a cabo un estudio realizado por Santa-Cruz con un total de 43 pacientes cuyo objetivo era analizar la viabilidad del HCC como posible biomarcador para predecir el éxito de un TRA, a la vez que examinar la posible asociación con la ansiedad, el estrés, la resiliencia y la depresión. En dicho estudio se realizaron mediciones de los niveles de ansiedad, resiliencia y depresión mediante HCC, cuestionario STAI, RS (resilience scale) y la subescala de depresión del SCL-90-R (cuestionario que permite evaluar una extensa variedad de síntomas psicológicos y psicopatológicos). Estas mediciones las llevaron a cabo en dos tiempos, en la segunda visita antes de concretar fecha para comenzar con el ciclo de FIV (T1) y 12 semanas después de la transferencia embrionaria, antes de la prueba de embarazo en sangre (T2). En los resultados obtenidos no encontraron diferencias en los niveles de HCC pero sí una tendencia en las mujeres que no habían quedado embarazadas a un aumento de los niveles de HCC. Sí encontraron diferencias significativas en los niveles de resiliencia medidos en T2, siendo mayores en mujeres que después resultaron estar embarazadas; también en los niveles de depresión, que fueron menores en esas mismas mujeres. Así mismo, observaron que los niveles de HCC consiguieron predecir el 46% de los embarazos (5).

Datos propios de las clínicas del grupo IVIRMA GLOBAL

Se ha obtenido gran cantidad de datos del programa SIVIS con información de las diferentes clínicas del grupo IVIRMA que han sido analizados para comprobar si existe alguna relación entre el estrés y el éxito de los tratamientos de reproducción asistida.

En las gráficas 1 y 2 vemos cómo han aumentado el número pacientes de las clínicas en los últimos cinco años. En la primera vemos el aumento total en todo el grupo a nivel nacional y en la segunda vemos el crecimiento por cada clínica.

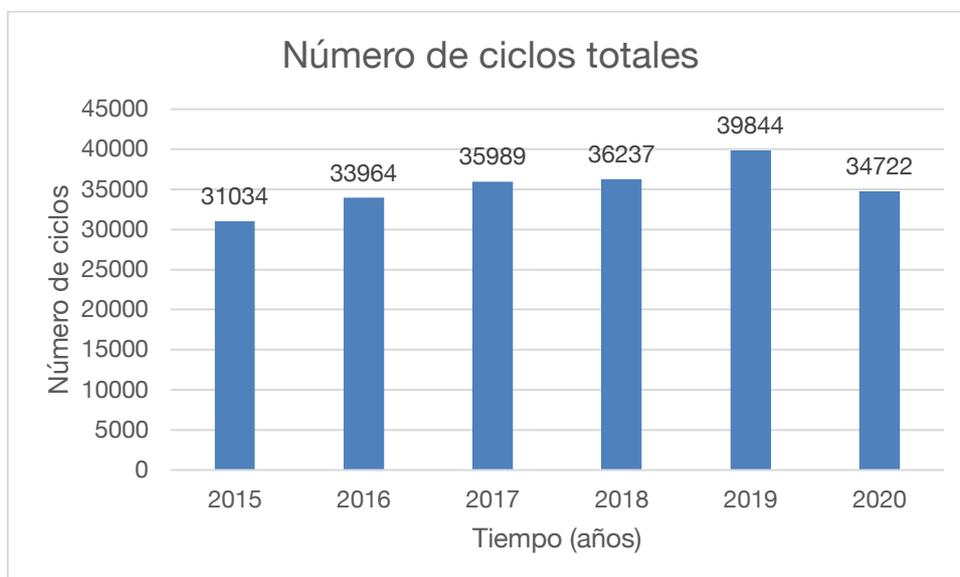


Gráfico 1. Número de ciclos totales de las clínicas del grupo IVIRMA a nivel nacional

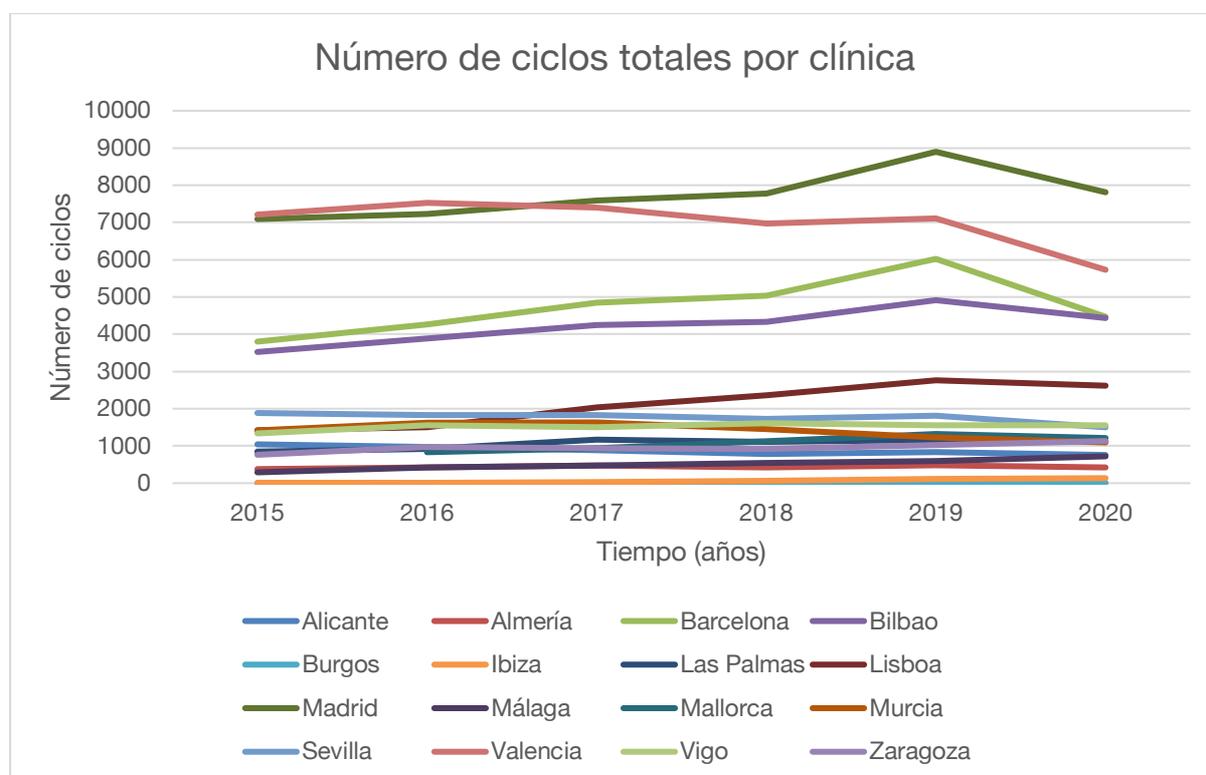


Gráfico 2. Número de ciclos anuales por clínica IVI

Las gráficas 3 y 4 nos muestran la evolución del número de pacientes que se someten a un tratamiento de reproducción asistida y que acuden a la consulta de apoyo emocional en ese mismo periodo de años.

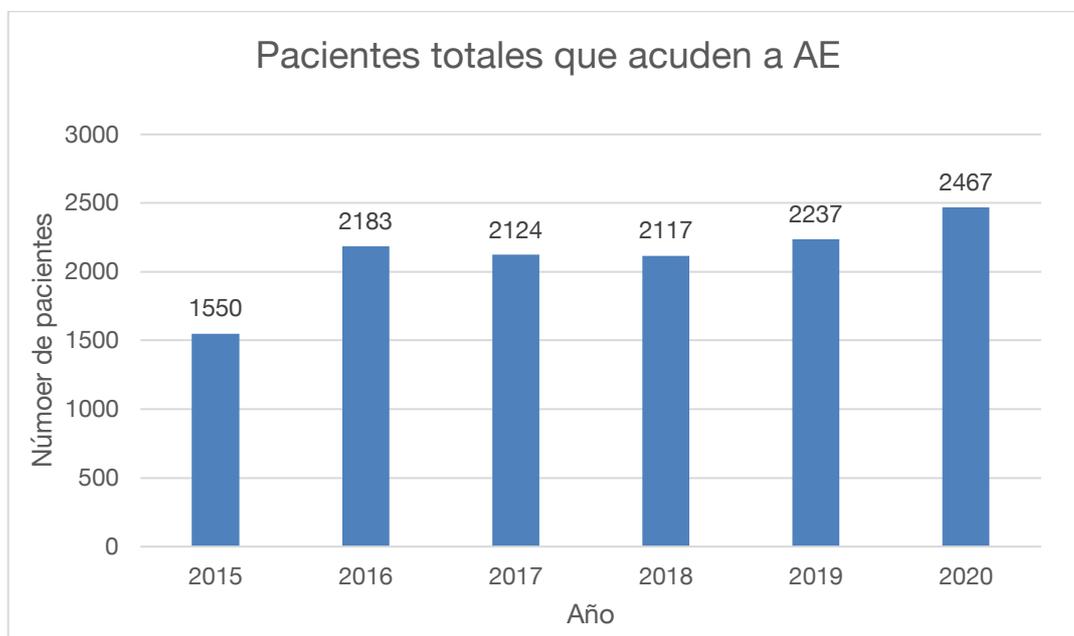


Gráfico 3. Evolución del número total de pacientes que acuden a la unidad de apoyo emocional (AE).

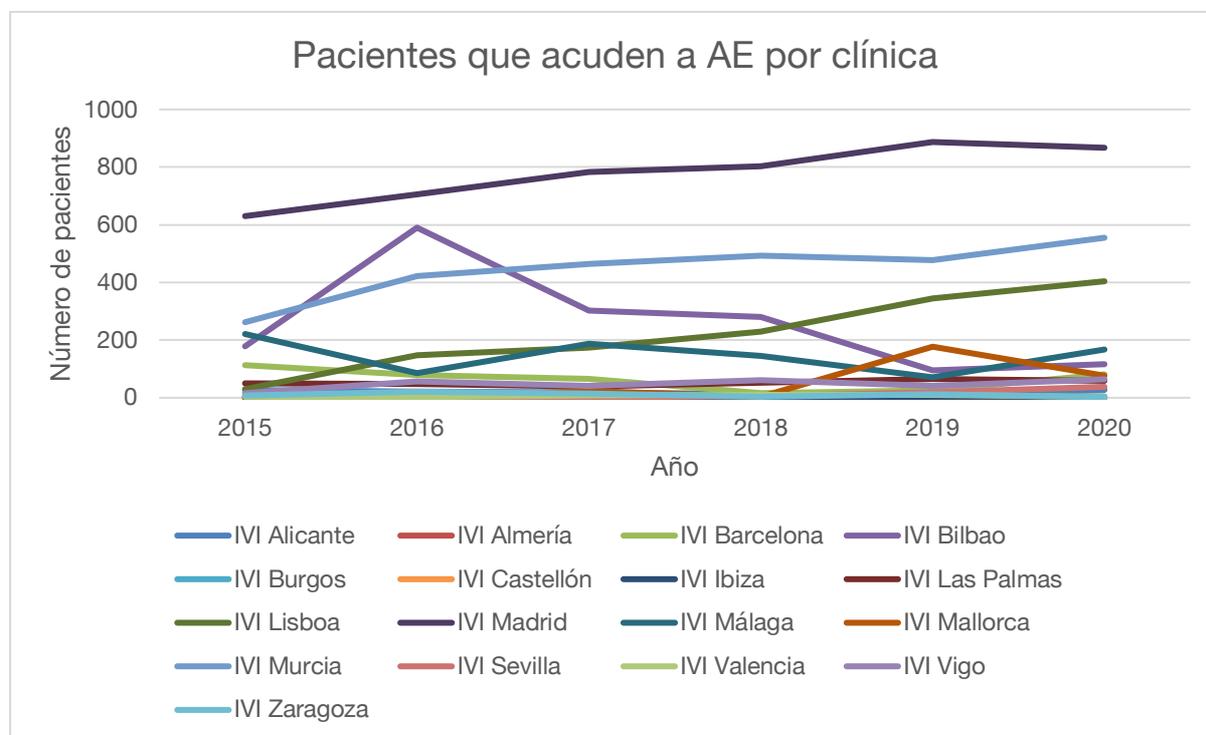


Gráfico 4. Evolución por clínica de los pacientes que acuden a la unidad de apoyo emocional (AE).

Para saber si la tendencia creciente de la cantidad de pacientes que deciden acudir a una cita con la unidad de psicología cuando están pasando por un tratamiento de reproducción asistida se corresponde proporcionalmente con el aumento del número de ciclos o si hay un aumento real, se cruzaron ambos datos, como se refleja en las gráficas 5 y 6. En ellas podemos ver la evolución del porcentaje de pacientes que van a la unidad de apoyo respecto a los ciclos tanto el total por año (gráfico 5), como por clínicas (gráfico 6).

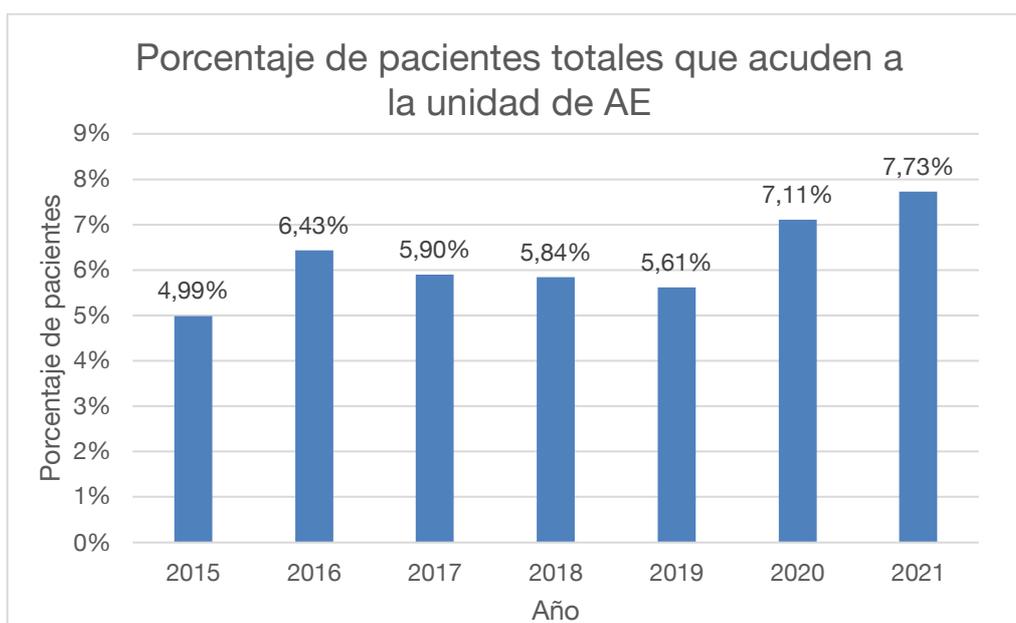


Gráfico 5. Evolución del porcentaje de pacientes de todas las clínicas del grupo IVIRMA que acuden a la unidad de apoyo emocional.

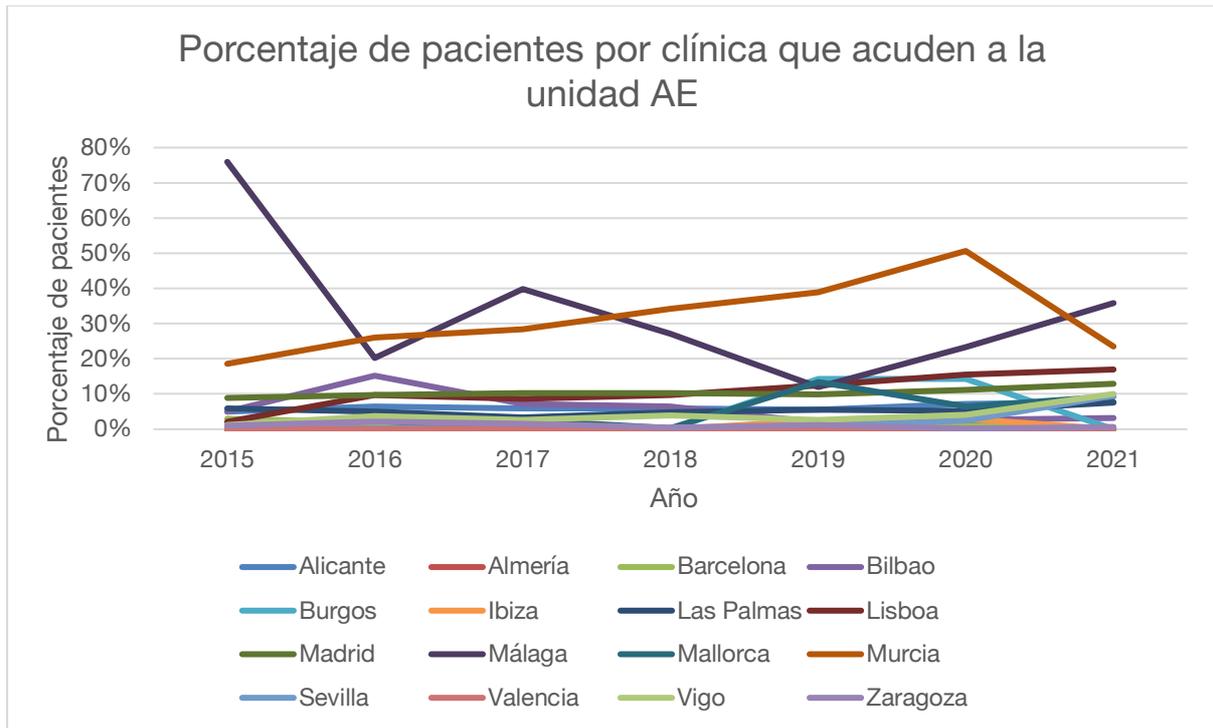


Gráfico 6. Evolución del porcentaje de pacientes por clínica que acuden a la unidad de apoyo emocional.

En las clínicas tienen establecidos unos mínimos asistenciales, que son aquellas situaciones en las cuales la visita con el psicólogo se considera altamente recomendable. En estos casos los médicos sugieren a las pacientes y/o a sus parejas (si las hay) acudir a una cita con la unidad de apoyo emocional. Es interesante ver cómo a lo largo de los últimos años también ha aumentado la cantidad de parejas de las pacientes que van a realizar un tratamiento de reproducción piden cita con la unidad de apoyo. Todo lo que conlleva un tratamiento de este tipo es un factor estresante que puede afectar tanto a la paciente que se somete al tratamiento, como a la pareja. Son ambos los que han tenido que aceptar este contratiempo en su plan de vida y deben poder gestionar todos esos cambios para poder lidiar con ello (gráfica 7).

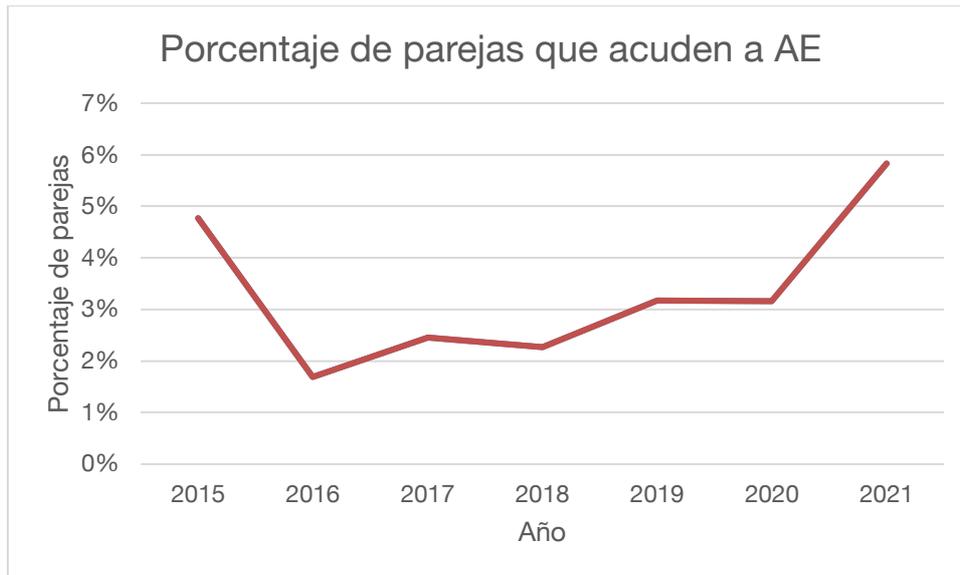


Gráfico 7. Evolución del porcentaje de parejas de pacientes de todas las clínicas del grupo IVIRMA que acuden a la unidad de apoyo emocional.

Respecto al perfil de las pacientes que acuden a dicha consulta, el departamento de Psicología de la Sociedad Española de Fertilidad ha establecido varios grupos de pacientes con problemas de esterilidad como los que más precisan atención psicológica (11):

- Pacientes receptores de gametos de donantes
- Pacientes con psicopatologías previas
- Pacientes con abortos de repetición
- Planteamiento de reducción embrionaria
- Mujeres de edad avanzada
- Pacientes que necesiten consejo genético

Otros motivos en los cuales también se recomienda asistir a esta unidad de apoyo puede ser para madres solteras (para hablar de su modelo familiar), pérdidas fetales o pacientes que sin antecedentes psiquiátricos presenten un estado de nerviosismo elevado en el momento de la consulta.

En el gráfico 8 podemos observar la prevalencia de las diferentes opciones que pueden seleccionar los psicólogos dependiendo cuál sea la que más se ajusta a cada situación.

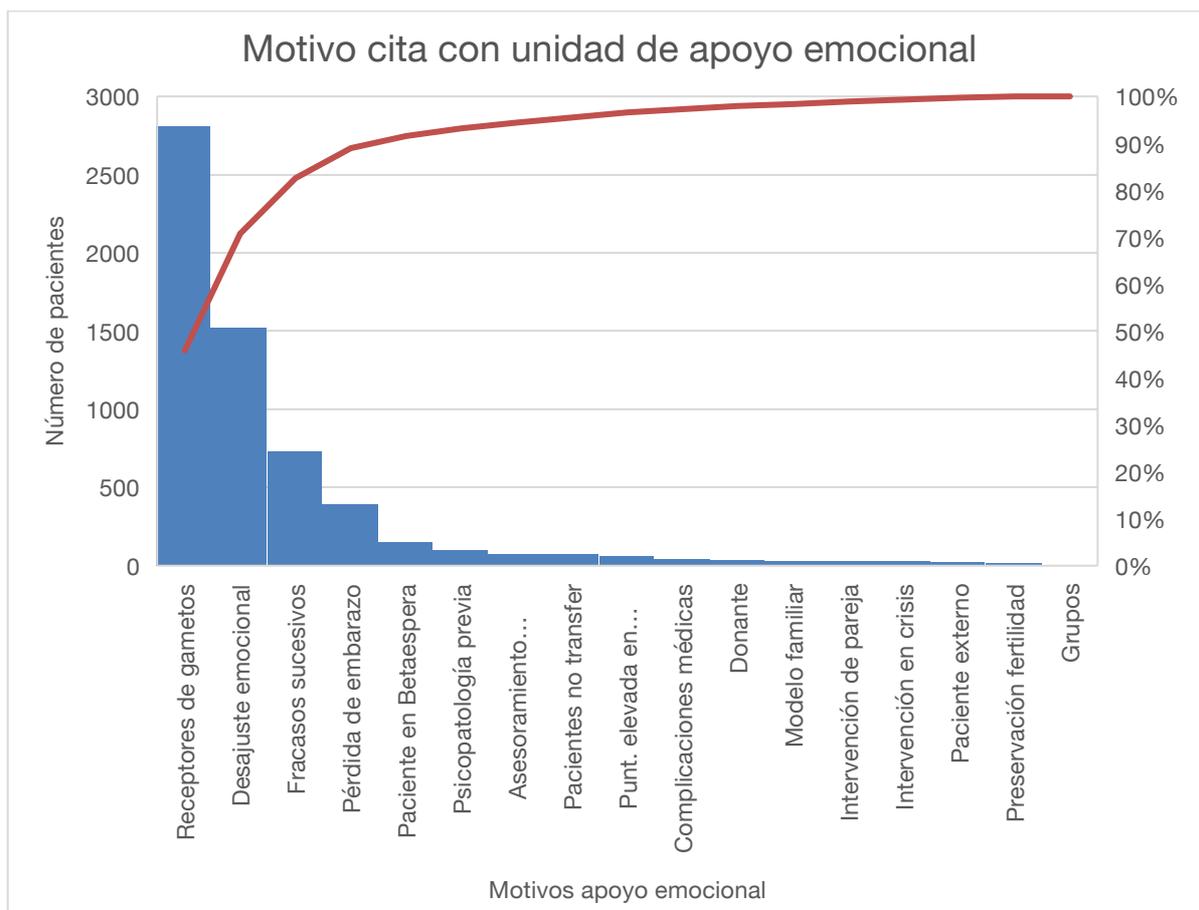


Gráfico 8. Datos de la clasificación de los motivos por los cuales las pacientes acuden al servicio de apoyo emocional en los centros del grupo IVIRMA a nivel nacional realizando la suma de las pacientes atendidas entre enero de 2015 y junio del 2021.

El estrés también puede afectar a nivel emocional influyendo en la fidelización de los pacientes tras un resultado negativo, es decir, puede afectar a la decisión de continuar o abandonar el tratamiento tras no haber conseguido el objetivo. Con los datos obtenidos del programa SIVIS se han realizado también los gráficos 9 y 10, que reflejan las tasas de fidelización de las pacientes que se encuentran en esta situación. Lo que nos muestra la gráfica 9 es cómo influye el hecho de haber recibido apoyo psicológico antes de iniciar un tratamiento en la tasa de fidelización de las pacientes (tasa de fidelización 1). En la gráfica 10, en cambio, vemos cómo afecta a que una paciente continúe o abandone un tratamiento si recibe apoyo emocional tras recibir un resultado negativo (tasa de fidelización 2).

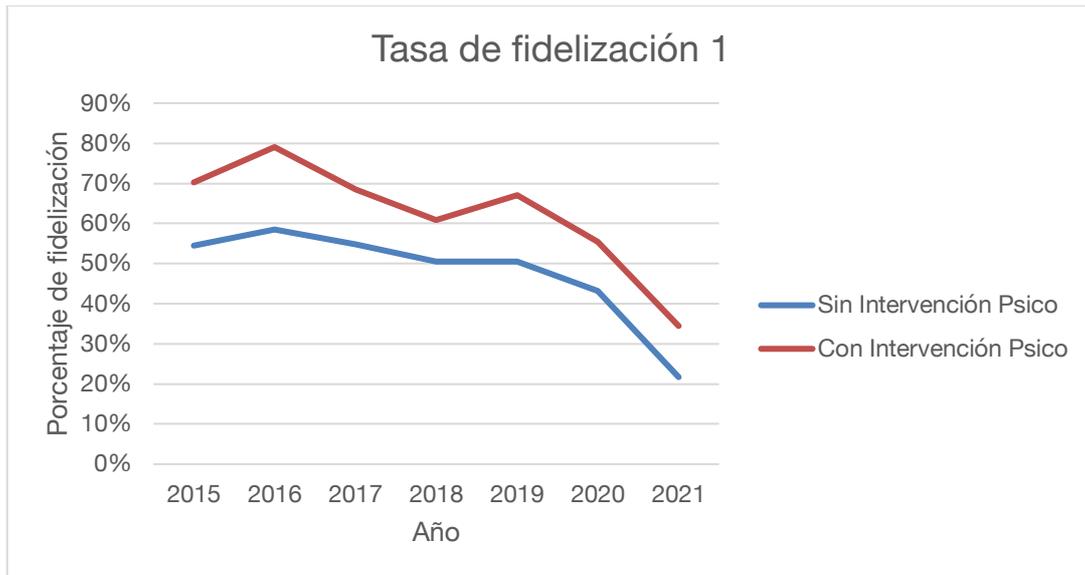


Gráfico 9. Tasa de fidelización (no abandono) de las pacientes que reciben apoyo emocional antes de empezar un tratamiento.

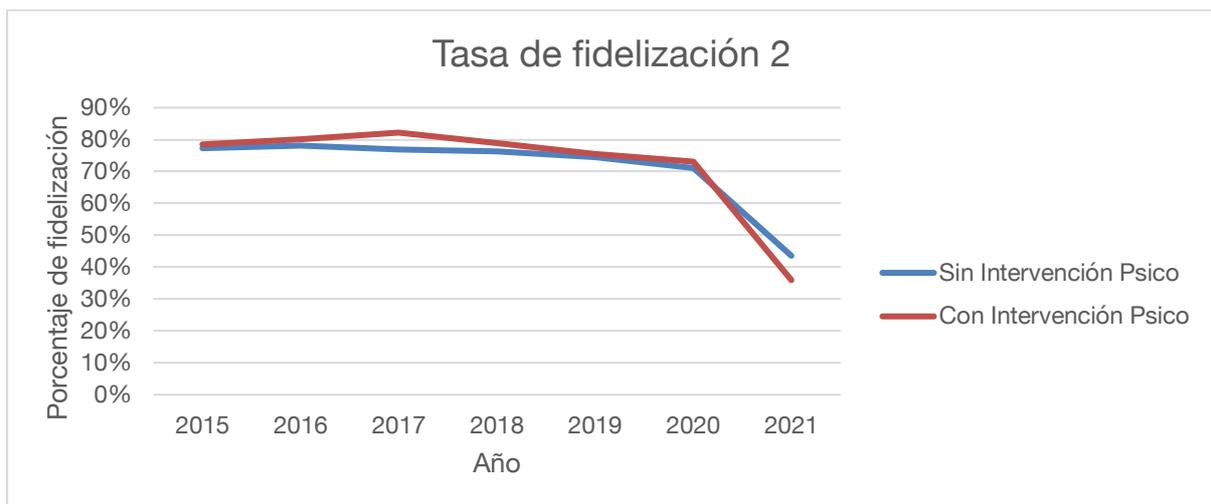


Gráfico 10. Tasa de fidelización (no abandono) de las pacientes que reciben apoyo emocional tras recibir un resultado negativo.

DISCUSIÓN

En este trabajo se ha intentado establecer una relación entre el estrés crónico y la fertilidad femenina. Se han comparado las distintas técnicas para medir los niveles de estrés tanto psicológico, mediante cuestionarios de autoinforme, como fisiológico, mediante la determinación de los niveles de cortisol en distintas matrices biológicas (sangre, saliva, líquido folicular y muestra capilar). Por último, se ha intentado ver el impacto que tiene este tipo de estrés sobre las pacientes que están llevando a cabo tratamientos de reproducción asistida.

De cada vez son más las parejas (o mujeres en solitario) que acuden a clínicas de reproducción asistida para llevar a cabo su deseo de gestación. En las clínicas del grupo IVIRMA hasta 2019 se puede observar que la tendencia era creciente. Aunque se aprecia un descenso en el año 2020, podría deberse a la pandemia de la COVID-19 y en 2021 parece que se recupera la tendencia al alza, ya que hasta junio ha habido un total de 20.420 ciclos, siendo el total de ciclos del año 2020 de 34.722 ciclos.

Los avances y progresos en las tecnologías y procedimientos que se llevan a cabo en este campo han permitido mejorar las tasas de éxito de los tratamientos, pero aún existen parámetros que deben tenerse en cuenta y estudiarse para que sigan aumentando y que las pacientes (y parejas) puedan llevar a cabo el proceso de la mejor manera posible.

En los últimos años se está estudiando más el efecto que tiene el estrés crónico sobre la fertilidad y parece que se empieza a esclarecer el mecanismo de acción que tiene lugar a nivel fisiológico este tipo de respuesta cuando se prolonga en el tiempo. La alteración del eje HPA provoca una hipercortisolemia que afecta de manera negativa al eje HPG, lo que conlleva a una inhibición de la liberación de gonadotropinas esenciales en el proceso de ovulación (3)(6).

Comúnmente se habían medido las concentraciones de cortisol en fluidos como la sangre, la orina, la saliva o el líquido folicular. El problema de este tipo de estudios radica en que estas medidas de los niveles de cortisol sólo reflejan la concentración de este biomarcador en un único momento, y se sabe que incluso en un individuo sano, los niveles de cortisol sérico fluctúan a lo largo del día (por la mañana suelen ser más altos y van disminuyendo a lo largo del día) a parte de que son dependientes de los niveles de la globulina fijadora de cortisol. El cortisol obtenido a través de

muestra salival, aunque refleja únicamente el cortisol libre, también presenta fluctuaciones dependiendo el momento del día en el que se recoja la muestra (3). En cambio, el cortisol en muestra capilar muestra los niveles fisiológicos de cortisol acumulado a largo plazo. Los recientes estudios que se han realizado utilizando estas muestras biológicas apuntan hacia una relación del estrés con la fertilidad femenina, lo que sugiere que podría ser un biomarcador prometedor para la predicción de los resultados de los tratamientos de reproducción asistida.

El estrés, como hemos visto, no solo afecta directamente a nivel fisiológico sobre el éxito o fracaso de un ciclo, sino también a nivel psicológico en la forma de afrontarlo y de decidir continuar o abandonar tras un resultado negativo.

Cuando analizamos la evolución de la unidad de apoyo emocional con los datos obtenidos de las clínicas del grupo IVIRMA vemos que la tendencia en los últimos años parece ir levemente al alza, aunque es muy variable cuando comparamos los diferentes centros. Para poder analizar esta diferencia entre clínicas se debería estudiar qué factores afectan a esta situación, como podría ser el que en ciertas clínicas se promueva más la unidad de apoyo emocional, cómo afectan al carácter y a la predisposición de las pacientes las diferentes características del lugar de residencia (clima, densidad de población, nivel socioeconómico...) o incluso los profesionales encargados de este servicio.

En el gráfico 5, al ser en porcentaje respecto a los casos totales sí que se han podido incluir los datos de 2021 (hasta el mes de junio) y se puede observar que, sobre todo en los últimos dos años, ha habido un aumento significativo del porcentaje de pacientes que optan por acudir a la unidad de apoyo emocional. Una explicación plausible es el efecto de la pandemia por coronavirus que ha afectado a la población mundial, y que ha tenido un impacto directo sobre esa fracción que se encontraba en el momento de llevar a cabo su proyecto reproductivo mediante técnicas de RA.

En estos porcentajes también observamos que no hay una tendencia común entre las diferentes clínicas que podría deberse a los factores comentados anteriormente.

Según información aportada por la Dra. Diana Santa-Cruz, psicóloga del centro IVI Madrid que ha colaborado en la realización de este trabajo, el programa informático utilizado (SIVIS) solo permite seleccionar un único motivo por el cual las pacientes acuden a una cita con la unidad de apoyo y tienen que valorar la que más se ajuste a cada situación. En muchos casos de pacientes que acuden por ser receptores de gametos de donantes, estos presentan síntomas de ansiedad y depresión, que

estaría relacionado con un “desajuste emocional” pero no es esa la opción que deben seleccionar, lo que dificulta llevar a cabo un análisis de estos datos. Normalmente los pacientes que son incluidos en esa categoría son aquellos que tienen dificultades en la gestión emocional del proceso por el que están pasando y se encuentran síntomas de ansiedad y/o depresión (sin estar siendo tratados para ello, ya que si no, debería indicarse como psicopatología previa).

También debemos tener en cuenta las limitaciones de que en el último año han aumentado las opciones de la pestaña de “motivos de consulta” y algunas de las opciones que tenemos en el gráfico no serían representativas.

Cabe recalcar que la cita con la unidad de apoyo emocional es únicamente una recomendación del médico y que, muchas veces, las pacientes y/o parejas no siguen dichas indicaciones y no solicitan esa ayuda.

Si comparamos los gráficos 9 y 10 vemos que es mayor la diferencia en la fidelización entre pacientes que reciben apoyo emocional y los que no cuando este se da antes de iniciar un tratamiento, y no cuando ya hay un resultado negativo de embarazo. Esta disparidad podría deberse a que al recibir esta ayuda antes de empezar, son capaces de afrontar mejor todo el proceso, entender cuales son las opciones que tienen, prepararse con antelación y ser conscientes de los diferentes escenarios que pueden suceder. Este aspecto merece una reflexión en la consulta con el especialista en medicina reproductiva, ya que muy a menudo es sólo en estos casos cuando se deriva a la paciente a la unidad de apoyo emocional; sin embargo, y a la vista de los resultados, es más beneficioso hacerlo desde el principio, como parte integral del tratamiento.

Viendo estos resultados sería conveniente estudiar el por qué cada año son menos las pacientes que optan por esta opción ya que podría tratarse de un aspecto positivo o negativo. Por un lado podríamos interpretar que cada año las tasas de éxito de los diferentes tratamientos son mayores, por lo que hay menos pacientes con resultados negativos sobre los que estudiar ese efecto. Aun teniendo en cuenta este posible escenario, viendo las diferencias en la manera de afrontar los ciclos entre aquellas pacientes que reciben apoyo y las que no, podría ser un cambio favorable el promover de forma sistemática el trabajo y los beneficios que puede aportar esta unidad.

CONCLUSIÓN

El inicio de un tratamiento de reproducción asistida es un proceso altamente estresante. Las respuestas a ese estrés implican factores tanto a nivel psicológico como fisiológico, y existe cada vez una mayor evidencia de que influyen sobre la fertilidad.

Para poder llevar a cabo una correcta medición de los efectos del estrés se deberían combinar metodologías que puedan evaluar ambos niveles (psicológico y fisiológico). La concentración de cortisol capilar se va instaurando como un consistente biomarcador para poder medir el estrés crónico durante un TRA y además de resultar prometedor como predictor del embarazo clínico. Sin embargo, es necesario realizar estudios robustos y consistentes que aporten información fiable acerca de los niveles de estrés y sus efectos sobre los diferentes parámetros de éxito clínico, dada la falta de consenso existente hasta el momento en la literatura.

En cuanto al perfil de las pacientes que pueden beneficiarse de la consulta de apoyo emocional, no sólo aquellas que han pasado por un fracaso previo, que han de recurrir a gametos donados o que tienen una psicopatología previa constituirían el grupo objetivo. Toda aquella paciente en la que se pueda intuir un desajuste emocional (sea del origen que sea) encontrará beneficios en los profesionales de la psicología y ha de poder contar con esa opción.

Por último, dada la importancia que tiene para muchas pacientes y parejas el poder realizar con éxito estos tratamientos y poder llevar a cabo su objetivo de formar una familia, se debería informar de los beneficios que puede aportar el asesoramiento psicológico desde el inicio del tratamiento, no únicamente ante un fracaso, ya que estas terapias de apoyo emocional tienen el potencial para reducir los niveles de estrés y ansiedad, mejorar la posibilidad de embarazo y reducir las tasas de abandono. De este modo podremos decir que ofrecemos un tratamiento integral de la infertilidad.

BIBLIOGRAFÍA

1. WHO WHO. Infertility. World Health Organization: WHO [Internet]. 2019 Dec 10 [cited 2021 Aug 19]; Available from: https://www.who.int/health-topics/infertility#tab=tab_1
2. The relationship between stress and infertility. Body-mind interaction in psychiatry. 2018 Mar;20(1):41–7.
3. Santa-Cruz DC, Agudo D. Impact of underlying stress in infertility. Current Opinion in Obstetrics & Gynecology. 2020 Jun;32(3):233–6.
4. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social - Gabinete de Prensa - Notas de Prensa [Internet]. [cited 2021 Aug 19]. Available from: <https://www.mscbs.gob.es/gabinete/notasPrensa.do?id=5067>
5. C. Santa-Cruz D, Caparros-Gonzalez RA, Romero-Gonzalez B, Peralta-Ramirez MI, Gonzalez-Perez R, García-Velasco JA. Hair Cortisol Concentrations as a Biomarker to Predict a Clinical Pregnancy Outcome after an IVF Cycle: A Pilot Feasibility Study. International Journal of Environmental Research and Public Health. 2020 Apr 27;17(9):3020.
6. Duval F, González F, Rabia H. Neurobiología del estrés. Revista chilena de neuro-psiquiatría. 2010 Dec;48(4):307–18.
7. Massey AJ, Campbell BK, Raine-Fenning N, Pincott-Allen C, Perry J, Vedhara K. Relationship between hair and salivary cortisol and pregnancy in women

undergoing IVF. Psychoneuroendocrinology. 2016 Dec;74:397–405.

8. Miller N, Herzberger EH, Pasternak Y, Klement AH, Shavit T, Yaniv RT, et al. Does stress affect IVF outcomes? A prospective study of physiological and psychological stress in women undergoing IVF. Reproductive BioMedicine Online. 2019 Jul;39(1):93–101.

9. Russell E, Koren G, Rieder M, Van Uum S. Hair cortisol as a biological marker of chronic stress: Current status, future directions and unanswered questions. Psychoneuroendocrinology. 2012 May;37(5):589–601.

10. Cortisol Hair analysis [Internet]. [cited 2021 Aug 19]. Available from: https://www.schulich.uwo.ca/paediatrics/Dslab/hair_analysis1/Cortisol.html

11. de Fertilidad SEFSE. Estilo de vida y fertilidad / Lifestyle and Fertility. 2011.

12. Frederiksen Y, Farver-Vestergaard I, Skovgard NG, Ingerslev HJ, Zachariae R. Efficacy of psychosocial interventions for psychological and pregnancy outcomes in infertile women and men: a systematic review and meta-analysis. BMJ Open. 2015 Jan 28;5(1):e006592–e006592.

13. Massey AJ, Campbell B, Raine-Fenning N, Aujla N, Vedhara K. The association of physiological cortisol and IVF treatment outcomes: a systematic review. Reproductive Medicine and Biology. 2014 Apr 11;13(4):161–76.