



## Determinantes en el resultado de inseminación intrauterina: análisis de 1,040 ciclos consecutivos

Julio González Cofrades,\* Carlos Linder Efter,\* Gustavo Aguirre Ramos,\*\*\* Pablo Vilchis Nava,\* José Smeke Befeler,\*\*\* Carlos Navarro Martínez,\*\*\*\* José Antonio Rodríguez Martínez<sup>1</sup>

### RESUMEN

**Antecedentes:** existe una gran variedad de tratamientos contra la infertilidad; sin embargo, la inseminación intrauterina sigue siendo útil al compararla con técnicas más complejas.

**Objetivo:** determinar los factores que favorecen que las pacientes con diagnóstico de infertilidad tengan éxito reproductivo –valorado con el porcentaje de embarazos con frecuencia cardíaca fetal positiva– después de ser sometidas a inducción de la ovulación e inseminación intrauterina.

**Material y método:** estudio retrospectivo de 1,040 ciclos consecutivos de inseminación intrauterina realizados entre enero de 1998 y diciembre de 2004. Se incluyeron pacientes sometidas a inducción de la ovulación e inseminación intrauterina y se excluyeron pacientes con registros incompletos o que abandonaron el tratamiento.

**Resultados:** de 1,040 ciclos, en 97 pacientes se logró el embarazo. Se obtuvo un menor éxito reproductivo con el uso de monoterapia como protocolo de inducción de la ovulación. Se obtuvo una proporción significativamente mayor de embarazos con cuatro folículos; otros hallazgos fueron que las cifras totales de espermatozoides móviles poslavados eran mayores en pacientes con éxito reproductivo y que la tasa de embarazo era menor (31.3 vs 68.6%;  $p < 0.001$ ) en pacientes con endometriosis.

**Conclusiones:** la inseminación intrauterina es un método útil, con éxito aceptable y accesible. Los factores que favorecen el éxito reproductivo son: inducción con tratamiento combinado, uso de cuatro folículos, un total elevado de espermatozoides móviles e infertilidad no causada por endometriosis.

**Palabras clave:** técnicas de reproducción asistida, inseminación intrauterina, éxito reproductivo.

### ABSTRACT

**Background:** There are a variety of infertility treatments, however, intrauterine insemination (IUI) is still useful, when compared with more complex techniques.

**Objective:** To determine factors favoring the reproductive success in patients with diagnosis of infertility who underwent ovulation induction and intrauterine insemination, valuing the success with the percentage of pregnancies with fetal heart rate (+).

**Material and method:** A retrospective study of 1,040 consecutive cycles of IUI, from January 1998 to December 2004. We included patients undergoing ovulation induction and IUI. We excluded those with incomplete records or who discontinued treatment.

**Results:** Of 1,040 cycles, pregnancy was achieved in 97 patients. The use of monotherapy for ovulation induction had lower reproductive success. With 4 follicles we obtained a significantly higher proportion of pregnancy, another finding was that patients with higher reproductive success had a higher total numbers of motile sperm post-washing, and we found that the patients with endometriosis had a lower pregnancy rate (31.3% vs 68.6%,  $p < 0.001$ ).

**Conclusions:** Intrauterine insemination is a useful, acceptable and accessible technique. The factors favoring the reproductive success are: the use of combined therapy for ovulation induction, the use of 4 follicles, a high number of motile sperm and a etiology of the infertility different from endometriosis.

**Key words:** assisted reproductive techniques, intrauterine insemination, reproductive success.

\* Médico adscrito al servicio de Ginecología y Obstetricia.

\*\* Biólogo de la Reproducción.

\*\*\* Médico residente de cuarto año de Ginecología y Obstetricia.

\*\*\*\* Director de la Clínica de Reproducción Asistida.

<sup>1</sup> Médico cirujano y monitor de Estudios Clínicos de la Facultad de Medicina, UNAM.

Centro Médico ABC, Santa Fe, México, DF.

Av. Carlos Graef Fernández 154, colonia Tlaxala Santa Fe, CP 05300, México, DF. Correo electrónico: cofrades72@hotmail.com

Recibido: febrero, 2011. Aceptado: marzo, 2011.

Este artículo debe citarse como: González-Cofrades J, Linder-Efter C, Aguirre-Ramos G, Vilchis-Nava P y col. Determinantes en el resultado de inseminación intrauterina: análisis de 1,040 ciclos consecutivos. Rev Mex Reprod 2011;3(4):193-198.

Correspondencia: Dr. Julio González Cofrades, Centro Médico ABC, Campus Santa Fe, Torre de consultorios (consultorio 332).

**A**ctualmente, en parejas con diferentes diagnósticos de infertilidad –por alteraciones masculinas, factores cervicales (incluidos los anticuerpos antiespermatozoides y las infecciones), anovulación u oligoovulación, endometriosis e infertilidad idiopática– se usa una gran variedad de tratamientos.<sup>1</sup> Sin embargo, la inseminación intrauterina, asociada con estimulación ovárica controlada, sigue siendo uno de los tratamientos más útiles, ya que es poco costosa, es menos invasiva y sus tasas de embarazo son aceptables,<sup>2</sup> comparada con técnicas de reproducción asistida de mayor complejidad.<sup>3</sup> En el éxito o fracaso del tratamiento con inseminación intrauterina influyen muchas variables, como la selección de pacientes, el origen, duración y severidad de la infertilidad, la capacitación de la muestra por inseminar, la inducción de la ovulación y el estado de las trompas de Falopio, entre otros.<sup>4,5</sup>

El objetivo de este estudio retrospectivo de 1,040 ciclos consecutivos de inseminación intrauterina es identificar cuáles de estos factores imposibilitan una tasa de embarazo favorable y cuál de ellos puede manipularse con el propósito de maximizar la tasa de éxito reproductivo en pacientes tratadas con inseminación intrauterina. Así como determinar los factores que favorecen que las pacientes con diagnóstico de infertilidad tengan éxito reproductivo –valorado con el porcentaje de embarazos con frecuencia cardíaca fetal positiva– después de ser sometidas a inducción de la ovulación e inseminación intrauterina.

## MATERIAL Y MÉTODO

En el Centro de Ginecología y Reproducción Humana, Ciudad de México, se realizó un estudio retrospectivo en el que se analizaron 1,040 ciclos consecutivos de inseminación intrauterina de enero de 1998 a diciembre de 2004; se incluyó a las pacientes que fueron sometidas a inducción de la ovulación e inseminación intrauterina por tener diagnóstico de infertilidad y que tenían expediente completo, consentimiento informado y aprobación del Comité de Ética e Investigación de nuestro hospital; se excluyó a las pacientes que no contaban con las hojas de registro completas y a las pacientes que por cualquier motivo abandonaron el tratamiento. Las pacientes con endometriosis se sometieron a un

protocolo de diagnóstico, que consistió en sospecha clínica, exploración física, uso de métodos paraclínicos de diagnóstico y laparoscopia para visualizar en forma directa la lesión.

### Estimulación ovárica controlada

Los protocolos usados en la inducción de la ovulación se estandarizaron de acuerdo con los procedimientos descritos en la bibliografía (Cuadro 1). Se administró citrato de clomifeno a dosis de 50 a 100 mg/día (Omfifin®, Aventis Pharma, o Serophene®, Serono), gonadotrofina menopásica humana o la combinación de dichos regímenes; la dosis, que se ajustó a cada paciente, se determinó por seguimiento ecográfico endovaginal, por concentraciones de estradiol en sangre o por ambos métodos.

### Control serológico de las muestras de espermatozoides y preparación

Independientemente de si la muestra espermática –para la capacitación espermática– se obtuvo del esposo, compañero o donante, en todos los casos se examinó el perfil de enfermedades infecciosas (virus de la inmunodeficiencia humana 1 y 2, hepatitis A, B y C, y espermocultivo). La preparación de las muestras de espermatozoides, para la inseminación intrauterina, se realizó por medio de gradientes de concentración.

### Determinación de la ovulación e inseminación

En 664 ciclos (63.8%) se indujo la ovulación mediante la administración intramuscular de gonadotrofina coriónica humana a dosis de 5,000 a 10,000 UI (Profasi®, Serono); 36 a 38 horas después de la aplicación se programó a las pacientes para la inseminación intrauterina. Además, se instruyó a 200 de las pacientes para que determinaran, en orina, la concentración de LH (mediante OvuQUICK®, Corporación NanoRepro).

### Inseminación

La muestra de espermatozoides, una vez capacitados, fue cargada en una sonda intrauterina para posteriormente inseminarla. A la paciente, en posición de litotomía, se le colocó un espéculo en la vagina para localizar el cuello uterino, mismo que se limpió con dispositivos de algodón. Después se introdujo la sonda intrauterina en

**Cuadro 1.** Comparación de protocolos de inducción de la ovulación ( $n = 1,040$ )

	CC (protocolo 1)	CC + FSH (protocolo 2)	CC + HMG (protocolo 3)	CC + HMG + FSH (protocolo 4)	aGnRH + FSH + HMG (protocolo 5)	Valor de $p$
Ciclos	10 (0.96%)	214 (20.5%)	622 (59.8%)	168 (16.1%)	26 (2.5%)	1 vs 2,3,4,5* 2 vs 3,4,5* 3 vs 4,5* 4 vs 5*
Edad	32 ± 4.2	33.7 ± 3.8	32.4 ± 4.2	33.5 ± 3.9	31.4 ± 4.4	$p > 0.05$ (todas las combinaciones)
Número de folículos	1 ± 1	2.1 ± 1.4	2.3 ± 1.7	2.3 ± 1.5	3.3 ± 3.3	1 vs 2,3,4,5*
Número de embarazos (frecuencia cardiaca fetal positiva)	0	20	59	16	2	
Porcentaje de embarazos (frecuencia cardiaca fetal positiva)	0%	9.3%	9.4%	9.5%	15.3%	1 vs 2,3,4,5

Los valores  $z$  de las variables *ciclo* y *porcentaje de embarazos* se calcularon para comparar las proporciones, que fueron significativas cuando el valor de  $p$  fue menor de 0.05\*; en las variables *edad* y *número de folículos* se usó la prueba de la *t* de Student para calcular el significado estadístico.

CC: citrato de clomifeno; FSH: hormona foliculoestimulante; HMG: gonadotrofina menopáusica humana; aGnRH: antagonista de la hormona estimulante de gonadotrofinas.

el canal cervical, hasta aproximadamente 1 a 2 cm del fondo uterino, y lentamente se insufló la muestra de espermatozoides capacitados. Posteriormente, el catéter se retiró pausadamente y la paciente fue colocada en posición supina durante 10 minutos, tiempo después del cual continuó con sus actividades cotidianas. Catorce días después de la inseminación intrauterina se determinó, en sangre, la concentración de gonadotrofina coriónica humana, y a las 48 horas volvió a determinarse la concentración, y en caso de que el resultado fuera positivo, seis semanas después de la inseminación intrauterina se realizaba un ultrasonido endovaginal para determinar la existencia de frecuencia cardiaca fetal.

#### Análisis estadístico

Con los datos obtenidos se construyó una base de datos en el programa estadístico SPSS (versión 15.0), con lo cual se obtuvo la estadística descriptiva. Se usó la prueba de la *t* de Student para comparar las medias y se calcularon los valores  $z$  para comparar las proporciones.

## RESULTADOS

Durante el periodo de estudio el protocolo de inducción de la ovulación más administrado fue el de citrato de clomifeno + gonadotrofina menopáusica humana –en 622 ciclos (58.8%) con tasa de embarazo de 9.4%–, seguido de los protocolos de citrato de clomifeno + FSH –en 214 ciclos (20.5%) con tasa de embarazo de 9.3%– y de citrato de clomifeno + FSH + gonadotrofina menopáusica humana, en 168 ciclos (16.1%) con tasa de embarazo de 9.5%. Sin embargo, el mayor porcentaje de embarazos se logró con el protocolo de antagonistas de la hormona estimulante de gonadotrofinas + FSH + gonadotrofina menopáusica humana, con tasa de embarazo de 15.3%. De 1,040 ciclos realizados, en 97 pacientes (9.3%) se logró el embarazo. En los diferentes protocolos de inducción de la ovulación no difirió significativamente la edad materna; en contraste, sí existió una diferencia significativa en la proporción de protocolos administrados, ya que el de citrato de clomifeno + gonadotrofina menopáusica humana fue el más administrado, mientras

que el protocolo menos administrado fue el de citrato de clomifeno en monoterapia; respecto al número de folículos, éste fue significativamente menor –comparado con el de los otros protocolos– cuando se administró el protocolo de citrato de clomifeno, y respecto al éxito reproductivo, el porcentaje de embarazo fue significativamente menor en el protocolo de citrato de clomifeno, mientras que al comparar los otros cuatro esquemas, no se obtuvo una diferencia significativa en el éxito reproductivo (Cuadro 1).

Durante los años de estudio los resultados observados variaron, pues la tasa de embarazo en el año 2000 fue de 5.9% y la tasa en 2003 fue de 13.5%; sin embargo, año tras año no existió una variación significativa en la proporción de embarazos (Cuadro 2).

La edad promedio de nuestras pacientes fue de  $32 \pm 3.7$  años, sin diferencia entre el grupo de pacientes que lograron embarazo ( $31.2 \pm 3.3$  años) y el grupo de las que no lo lograron ( $32.9 \pm 4.1$  años); igualmente, la cantidad de folículos de ambos grupos fue similar ( $2.3 \pm 1.8$  vs  $2.8 \pm 1.6$ ). Si se encontró significado estadístico

en la tasa de embarazo de las pacientes cuyo total de espermatozoides móviles fue menor, ya sean prelavados (40.4 millones vs 123.9 millones) o poslavados (17.2 millones vs 38.9 millones), con valor de  $p$  menor de 0.001 en ambas modalidades. La tasa de embarazo de las pacientes con endometriosis fue menor que la de las pacientes sin endometriosis (31.3 vs 68.6%,  $p < 0.001$ ) [Cuadro 3]. Un hallazgo importante fue que 9% de los embarazos fueron embarazos gemelares.

Al cotejar la tasa de embarazo con el número de folículos ( $> 16$  mm), medidos por ultrasonido endovaginal al momento de administrar la gonadotrofina coriónica humana, se observó que las tasas mayores de embarazos (10.5, 14.8 y 16.6%) se obtuvieron con tres, cuatro y cinco folículos, respectivamente. En dos pacientes (5%) en que no se visualizó ningún folículo mayor de 16 mm se obtuvo una prueba de embarazo positiva, y al ver que la proporción de éxito reproductivo de las pacientes con tres, cuatro o cinco folículos era significativamente mayor que la de las pacientes sin ningún folículo, se observó que la tasa de embarazo aumentó

**Cuadro 2.** Porcentaje de embarazos por año de estudio

Año	Número de ciclos	Embarazos totales (frecuencia cardiaca fetal positiva)	Porcentaje de embarazos (frecuencia cardiaca fetal positiva)	Valor de $p$
1998	170	15	8.8%	
1999	160	12	7.5%	1999 vs 1998 ( $p = 0.66$ )
2000	220	13	5.9%	2000 vs 1999 ( $p = 0.54$ )
2001	120	14	11.6%	2001 vs 2000 ( $p = 0.08$ )
2002	70	6	8.5%	2002 vs 2001 ( $p = 0.48$ )
2003	148	20	13.5%	2003 vs 2002 ( $p = 0.63$ )
2004	152	17	11.1%	2004 vs 2003 ( $p = 0.76$ )
Total	1,040	97	9.5%	

Los valores  $z$  se calcularon para determinar el significado estadístico del año en curso vs el año anterior.

**Cuadro 3.** Comparación entre las pacientes con embarazo vs las pacientes sin embarazo

	Sin embarazo	Con embarazo	Valor de $p$
Edad	$32.9 \pm 4.1$	$31.2 \pm 3.3$	> 0.05
Número de folículos	$2.3 \pm 1.8$	$2.8 \pm 1.6$	> 0.05
Total de espermatozoides móviles prelavados	40.4 millones	123.9 millones	< 0.001
Total de espermatozoides móviles poslavados	17.2 millones	38.9 millones	< 0.001
Pacientes con endometriosis	55.5%	31.5%	< 0.001
Pacientes sin endometriosis	44.6%	68.6%	< 0.001

Se usó la prueba de la  $t$  de Student para comparar las variables *edad* y *número de folículos*. También se calcularon los valores  $z$  de las demás variables para comparar sus proporciones.

significativamente sólo en el caso de las pacientes con cuatro folículos (Cuadro 4).

## DISCUSIÓN

Los protocolos de estimulación ovárica deben individualizarse de acuerdo con la edad, el diagnóstico y la respuesta al tratamiento. Afortunadamente, los medicamentos efectivos y seguros cada vez son más.<sup>6</sup> En este campo se ha evolucionado porque se ha administrado desde citrato de clomifeno y gonadotrofinas urinarias y recombinantes hasta antagonistas de la hormona estimulante de gonadotrofinas. En este estudio retrospectivo, 59.8% de las pacientes fue estimulada con citrato de clomifeno + gonadotrofina menopáusica humana y la tasa de embarazo fue de 9.4%; 20.5% de las pacientes fue estimulada con citrato de clomifeno + FSH recombinante y 16.1% fue estimulada con citrato de clomifeno + FSH recombinante + gonadotrofina menopáusica humana y las tasas de embarazo fueron de 9.3 y 9.5%, respectivamente; en ninguno de los protocolos en que se administró un tratamiento combinado se obtuvo una diferencia significativa; además, el éxito reproductivo disminuye significativamente cuando únicamente se administra un medicamento.<sup>7</sup> Pensamos que la administración de estos costosos medicamentos sigue siendo motivo de controversia debido a que las tasas de embarazo no difieren significativamente; quizás, la única ventaja que nos ofrecen estos medicamentos costosos

es una menor respuesta antigénica. La edad de la mujer está relacionada directamente con la calidad ovular; sin embargo, en este estudio no observamos una diferencia significativa relacionada con la edad de las pacientes de los diferentes protocolos.

Las características de la muestra espermática desempeñan una función decisiva en el éxito de la inseminación intrauterina;<sup>8</sup> sin embargo, nosotros le conferimos un valor primordial al total de espermatozoides móviles, ya sean prelavados o poslavados, debido a que la diferencia estadística fue significativa en las pacientes que no lograron embarazarse.

Independientemente del grado de endometriosis, sabemos que el grado de afección en la fertilidad femenina es muy importante;<sup>9</sup> por eso, hay que recordar que en este tipo de pacientes es necesario realizar un diagnóstico temprano y adecuado para poder mejorar las tasas de embarazo, ya sea mediante inseminación intrauterina u otras técnicas. Sólo la tercera parte del grupo de pacientes con endometriosis logró embarazarse; las restantes requirieron técnicas de reproducción asistida más complejas y más costosas.

Acorde con el número de folículos mayores de 16 mm, las tasas de embarazo más altas se lograron con cuatro y cinco folículos (14.8 y 16.6%, respectivamente), y de estas tasas, sólo fue significativa la tasa de embarazo de las pacientes con cuatro folículos; por tanto, podemos determinar que cuatro folículos es la cantidad ideal para la obtención de éxito reproductivo.

**Cuadro 4.** Resultados de pacientes con éxito reproductivo basado en el número de folículos (> 16 mm) medidos por ultrasonido endovaginal al momento del disparo

Número de folículos	Prueba de embarazo negativa	Prueba de embarazo positiva	Número de pacientes	Porcentaje de embarazos	Valor de p (0 vs 1,2,3,4,5,6,7,8,9)
0	38	2	40	5%	
1	314	25	339	7.3%	<i>p</i> = 0.53
2	225	18	243	7.4%	<i>p</i> = 0.53
3	194	23	217	10.5%	<i>p</i> = 0.17
4	92	16	108	14.8%	<i>p</i> = 0.04*
5	40	8	48	16.6%	<i>p</i> = 0.06
6	12	1	12	8.3%	<i>p</i> = 0.33
7	4	0	4	0%	<i>p</i> = 0.14
8	2	0	2	0%	<i>p</i> = 0.14
9	1	0	1	0%	<i>p</i> = 0.14

Se calcularon los valores z para obtener significado estadístico (*p* < 0.05\*).

En nuestra población estudiada la tasa global de embarazo fue de 9.5%, muy similar a la tasa (8 a 13%) reportada en la bibliografía internacional. La gran cantidad de variables que influyen el resultado exitoso de la inseminación intrauterina<sup>10</sup> limita el análisis estadístico. Recomendamos que las pacientes sometidas a este tratamiento se estudien cuidadosamente para descartar padecimientos –como endometriosis–, que limitarían el resultado de la inseminación intrauterina; también recomendamos realizar un seguimiento sonográfico estrecho, así como revisar las concentraciones sanguíneas de estradiol para mejorar las probabilidades de éxito. El número de ciclos es limitado cuando se usa la técnica de inseminación intrauterina; por eso, después de ese número la probabilidad de embarazo es prácticamente nula; es permisible realizar –como máximo– un total de tres a cuatro ciclos de inseminación intrauterina, antes de pensar en la necesidad de aplicar técnicas de reproducción asistida de mayor complejidad.

La inseminación intrauterina sigue siendo uno de los métodos de tratamiento más útil, su éxito depende de la selección estricta de los pacientes y de determinar el origen de la infertilidad, lo que nos da la pauta para someter a una pareja a este tipo de tratamiento. Es importante reconocer cuándo las pacientes requieren técnicas de reproducción asistida de mayor complejidad, como FIV o ICSI, para lograr un embarazo. Con base en nuestros resultados, podemos concluir que la administración de monoterapia –como terapia de inducción– disminuye significativamente el éxito reproductivo, por lo que se recomienda administrar un tratamiento combinado; no se obtuvo algún resultado que favoreciera a un protocolo en particular, pues los porcentajes de éxito reproductivo de los cuatro protocolos combinados no fueron significativamente diferentes. Durante los años de estudio analizados no varió significativamente la tasa de éxito reproductivo en nuestro centro médico. Otra de las conclusiones fundamentales es que para obtener éxito reproductivo la cantidad ideal de folículos es cuatro y que la tasa de fracaso reproductivo de las pacientes con endometriosis es significativamente mayor que la de las

pacientes sin esta afección. Otro aspecto fundamental fue el total de espermatozoides móviles poslavados, pues el total fue significativamente mayor en las pacientes con éxito reproductivo. Si tomamos en cuenta los factores mencionados, podremos lograr que las mujeres con infertilidad eleven su tasa de éxito reproductivo.

## REFERENCIAS

1. Carranza-Lira S. Fundamentos de Endocrinología Ginecológica y Reproductiva. México: Masson; 2003:252-253.
2. Edwards G, Brody S. Principles and Practice of Assisted Human Reproduction. Philadelphia: WB Saunders Co.; 1995:109-110.
3. Aranda JE, Alvarez L, Barrón J, Kably Ambe A. Efficacy of a program of insemination with cryopreserved semen as treatment of the male factor. *Ginecol Obstet Mex* 1997;65:520-522.
4. Farhi J, Ben A, Lande Y, Fisch B. Role of treatment with ovarian stimulation and intrauterine insemination in women with unilateral tubal occlusion diagnosed by hysterosalpingography. *Fertil Steril* 2007;88(2):396-400.
5. Nyboe A, Goossens V, Bhattacharya S, Ferraretti AP, et al. Assisted reproductive technology and intrauterine inseminations in Europe, 2005: results generated from European registers by ESHRE: ESHRE. The European FIV Monitoring Programme (EIM), for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). *Hum Reprod* 2009;24(6):1267-1287.
6. Cantineau AE, Cohlen BJ, Heineman MJ. Ovarian stimulation protocols (anti-oestrogens, gonadotrophins with and without GnRH agonists/antagonists) for intrauterine insemination (IUI) in women with subfertility. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;18(2):CD005356. Review.
7. Zeyneloglu HB, Arici A, Olive DL, Duleba AJ. Comparison of intrauterine insemination with timed intercourse in superovulated cycles with gonadotropins: a meta-analysis. *Fertil Steril* 1998;69(3):486-491.
8. Saucedo de la Llata E, Moraga MR, Batiza V, Galache P, et al. Influence of sperm morphology on results of intrauterine insemination. *Ginecol Obstet Mex* 2003;71:455-459.
9. Barroso G, Karchmer S, Castelazo E, Carballo E, Kably A. A prospective randomized trial of the impact of misoprostol (PgE1) on pregnancy rate after intrauterine insemination (IUI) therapy: a preliminary report. *Ginecol Obstet Mex* 2001;69:346-350.
10. Kably A, Meza E, Di Castro P, Villanueva C, et al. Multifactorial analysis of patients with endometriosis in an institutional program of assisted reproduction. *Ginecol Obstet Mex* 1991;59:151-157.