



Inseminación artificial intrauterina y comparación de resultados referentes al tiempo posterior a la inducción de ovulación

Álvaro Martín Ramos Alvarado,* Antonio Delgado Rosas,** José Ignacio García de la Torre***

RESUMEN

Objetivos: comparar los resultados e identificar los factores predictivos para inseminación artificial cuando ésta se lleva a cabo antes o después de 40 horas posteriores a la inducción de la ovulación.

Pacientes y métodos: estudio retrospectivo comparativo. Se realizaron 202 inseminaciones entre marzo de 2007 y abril de 2010 y se incluyó a todas las pacientes que tenían expediente completo en el Centro de Reproducción Asistida de Saltillo; el grupo 1 se formó con pacientes inseminadas después de 40 h, posteriores a la administración de la gonadotropina coriónica humana (hCG); el grupo 2 se formó con pacientes inseminadas antes de 40 h, posteriores a la inducción de la ovulación; luego se realizó un análisis cruzado con las diferentes variables de cada grupo, para lo cual se utilizó la prueba de la ji al cuadrado y la prueba exacta de Fisher. Para el análisis estadístico se utilizó el programa estadístico SPSS, versión 19.0.

Resultados: 202 inseminaciones: 111 inseminaciones (54.9%) en el grupo 1 y 91 inseminaciones (45.1%) en el grupo 2, con incidencia general de embarazo de 18.3% ($n = 37$); de éstas, 62.1% ($n = 23$) fueron del grupo 1 y 37.9% ($n = 14$) fueron del grupo 2. Como factores predictivos, se observó que 64.9% tuvo prueba inmunológica de embarazo (PIE) positiva, que 75.3% del grupo 1 y 20.8% del grupo 2 exhibieron (momentos antes de la inseminación) rotura folicular en el ultrasonido control y que en 67.6% ($n = 25$) de las inseminaciones con PIE positiva hubo líquido libre en el fondo del saco posterior.

Conclusiones: en el grupo 1 se observaron mejores resultados, con un mejor porcentaje de PIE positivas y de factores predictivos positivos.

Palabras clave: inseminación artificial intrauterina, tiempo posterior a la inducción de la ovulación, gonadotropina coriónica humana.

ABSTRACT

Objectives: To compare the results and to identify the predictive factors for artificial insemination when it is performed after or before 40 hours post-ovulation's induction.

Patients and methods: A retrospective, comparative study included 202 inseminations performed from March 2007 to April 2010, including all patients who had a complete medical chart from the assisted reproduction center of Saltillo, Coahuila. Group 1 included all patients who were inseminated beyond 40 hours to the administration of hCG and group 2, all patients inseminated before 40 hours, making a crossed analysis of the different variables in each group using square chi and the exact test of Fisher, the statistic software SPSS version 19 was used for the statistic analysis.

Results: 202 inseminations were done: group 1 included 111 inseminations (54.9%) and group 2, 91 inseminations (45.1%), with an overall pregnancy incidence of 18.3% ($n = 37$), of which 62.1% ($n = 23$) was from group 1 vs 37.9% ($n = 14$) of group 2. As predictive factors it was observed that 64.9% with a positive IPT and 75.3% of group 1 vs 20.8% of group 2 presented a follicular rupture in the ultrasound control previous to the insemination. Fluid in posterior fornix was observed in 67.6% ($n = 25$) of all inseminations with positive IPT.

Conclusions: There were observed better results in percentage of positive IPT and positive predictive factors in group 1.

Key words: intrauterine insemination, time after the induction of ovulation, human chorionic gonadotropin.

* Ginecología y Obstetricia con subespecialidad en Biología de la Reproducción Humana, encargado del Centro de Fertilidad de Saltillo, Coahuila, y adscrito, como maestro titular, al Programa de Residencia.

** Ginecología y Obstetricia con subespecialidad en Oncología Ginecológica, maestría en Ciencias de la Investigación Clínica y adscrito, como jefe de servicio, al departamento. Adscrito al Hospital Universitario de Saltillo como residente de cuarto año.

*** Ginecología y Obstetricia, Hospital Universitario de Saltillo.

Correspondencia: Dr. Álvaro Martín Ramos Alvarado, alvaro.ramosal@gmail.com

Recibido: octubre, 2011. Aceptado: diciembre, 2011.

Este artículo debe citarse como: Ramos-Alvarado AM, Delgado-Rosas A, García-de la Torre JI. Inseminación artificial intrauterina y comparación de resultados referentes al tiempo posterior a la inducción de ovulación. Rev Mex Reprod 2012;4(4):164-169.

La inseminación artificial intrauterina se define como el depósito de espermatozoides previamente preparados dentro de la cavidad uterina, sin efectuar un contacto sexual, con el fin de lograr un embarazo.² Puede dividirse, según el origen o procedencia de los espermatozoides, en homóloga o conyugal y de donador o heteróloga. La preparación de la muestra permite mejorar las condiciones de la misma, lo cual incrementa la posibilidad de embarazo. Esto puede contar con diferentes variables, como el tiempo transcurrido después de la obtención de la muestra en fresco o la criopreservación; o bien, si se efectúa con ciclo natural o estimulado.¹

Los factores con respecto a la posibilidad de embarazo son precisamente la calidad de la muestra espermática, así como comprobar la permeabilidad tubaria y la ovulación.¹

Se indica en parejas con anomalías en los factores cervical, masculino, inmunitario, genético e infertilidad inexplicable. También se ofrece como tratamiento después de terapéuticas de fertilidad, en especial si el tiempo apremia como en la edad avanzada. Otra indicación frecuente es como paso previo a técnicas de reproducción asistida de mayor complejidad.^{2,3}

El análisis de semen fue definido mediante los criterios establecidos por la Organización Mundial de la Salud: concentración $15 \times 10^6/\text{mL}$, cuenta total de $39 \times 10^6/\text{mL}$, progresión de motilidad 32% y morfología normal 4%.^{4,5}

La capacitación espermática consiste en separar los espermatozoides del plasma seminal, seleccionar los espermatozoides con mejores características, concentrarlos y eliminar detritos, espermatozoides inmóviles o muertos, proteínas antigénicas, leucocitos, prostaglandinas y factores discapacitantes.^{6,7}

Existen varios métodos de capacitación espermática y aunque se han publicado varios estudios sobre su eficacia, no hay pruebas suficientes para recomendar alguna técnica.⁶ En nuestro centro la muestra de semen se recolectó por masturbación (con abstinencia sexual de dos a cinco días) en un recipiente de plástico estéril y se colocó a baño María a 37°C. Posteriormente, se realizó la espermatobioscopia precapitación. La capacitación espermática se efectuó con la técnica de dos gradientes de concentración ISolate® (*upper-lower*)

en gradientes de 40 y 90%, respectivamente; después se centrifugó durante cinco minutos a 1,600 rpm y se eliminó el sobrenadante. Los gradientes de ISolate® se colocaron en tubos de 15 mL, depositando en la parte cónica 1 mL del gradiente menor o *lower* (40%) y 1 mL del gradiente mayor o *upper* (90%), con cuidado de no mezclar los gradientes, y la muestra previamente resuspendida se colocó encima de los dos gradientes y se centrifugó durante 15 minutos a 1,600 rpm. Se eliminó el sobrenadante y se ajustó a 0.5 mL, se mezcló y se realizó la espermatobioscopia poscapitación para obtener la muestra para realizar la inseminación.

Los mejores resultados de inseminación intrauterina de espermatozoides se obtienen por programación asistida.

La estimulación ovárica controlada (EOC) es uno de los métodos más utilizados para incrementar las tasas de fecundidad mensual, ya sea sola o acompañada de inseminación intrauterina artificial; la base de esto es aumentar las concentraciones de gametos en el oviducto.⁸ Cuando la estimulación ovárica controlada se acompaña de inseminación intrauterina artificial la probabilidad de embarazo en comparación con la del coito programado es mayor (el porcentaje de embarazo por ciclo con inseminación intrauterina artificial es de 10.3% vs 4.2% con coito programado).⁹

Debe utilizarse, siempre y cuando exista un oviducto permeable, en alteraciones de los factores masculino,⁴ cervical, ovulatorio e inmunológico, también en infertilidad inexplicable y después de tratamientos de endometriosis o de adherencias tuboperitoneales.²

La elección del medicamento y la dosis se eligen según las características clínicas de la paciente; se utilizan citrato de clomifeno a dosis de 50 a 100 mg por día y gonadotrofina menopáusica humana o la combinación de dichos regímenes; las dosis se ajustan de acuerdo con el crecimiento folicular, que se monitorea mediante ultrasonido endovaginal; al tener un folículo dominante de 18 mm se administra por vía intramuscular la hCG a dosis de 5,000 UI.¹⁰

La tasa de implantación embrionaria se correlaciona con el tamaño del folículo; se han reportado porcentajes de 33.3 y 15.3% en pacientes que recibieron la hCG cuando el tamaño folicular se encontraba entre 16 y 19 mm, de 25 y 10.1% cuando el tamaño era entre 20 y 21

mm y de 17.2 y 6.5% cuando el folículo era mayor de 22-23 mm.¹¹

La complicación más grave es el embarazo múltiple, cuya gravedad se incrementa en relación directa con el número de productos.²

Guzick y col. obtuvieron 18% de incidencia de embarazo en su estudio sobre la eficacia de la superovulación e inseminación intrauterina para tratar la infertilidad, en el que el tiempo para realizar la inseminación fue de 36 a 40 h.⁸

Todo lo anterior y lo observado en nuestro centro de fertilidad, donde en el protocolo de inseminación artificial incluimos monitoreo por ultrasonido endovaginal desde el inicio del ciclo hasta momentos antes de inseminar la muestra, nos ha llevado a enfocarnos en la búsqueda intencionada de signos de ovulación, los que hemos encontrado con más frecuencia en pacientes en las que el tiempo transcurrido entre la administración de la hCG y la inseminación es igual o mayor a 40 h.

Después de buscar el tiempo ideal de inseminación, posterior a la inducción de ovulación, y de comparar entre las pacientes cuyo tiempo de inseminación, entre la inducción y la inseminación, fue antes de 40 h vs después de 40 h, planteamos que la inseminación después de 40 h logra resultados diferentes de fertilidad; nos basamos en la tasa de embarazo y en la existencia de signos de ovulación por ultrasonografía.

OBJETIVOS

Comparar la incidencia de embarazo entre el grupo de mujeres con menos de 40 h entre la administración de la hCG y la inseminación artificial, y el grupo de mujeres con más de 40 h entre la administración de la hCG y la inseminación artificial. Además, identificar factores predictivos de embarazo y signos ultrasonográficos de valor en mujeres con inseminación artificial, para lograr mejores tasas de embarazo en pacientes con inseminación artificial.

PACIENTES Y MÉTODOS

Una vez elaborado y aprobado el protocolo de investigación, se desarrolló un estudio retrospectivo,

analítico y comparativo; la población de estudio se obtuvo de una serie de registros de procedimientos (capacitación espermática e inseminación artificial) y del expediente clínico de todas las pacientes a las que se les realizó inseminación intrauterina artificial, de marzo de 2007 a abril de 2010, en el Centro de Reproducción Asistida de Saltillo del Hospital Concepción; se obtuvieron en total 202 procedimientos. Los criterios de selección fueron todas las parejas con esterilidad, primaria o secundaria, sometidas a estimulación ovárica controlada sin importar el esquema de medicamentos para la estimulación ovárica controlada, inducción de ovulación e inseminadas de manera artificial, las cánulas usadas para inseminar, el método de capacitación espermática, muestra espermática homóloga o heteróloga, características ecográficas de endometrio, ovarios y líquido libre en la cavidad (momentos antes de inseminar) o algún otro factor. Posteriormente se obtuvo la información registrada de cada paciente (de la espermatobioscopia posterior a la capacitación del volumen espermático: millones de espermatozoides por mL, porcentaje de espermatozoides móviles y técnica de capacitación; de los antecedentes registrados en el expediente: edad de la mujer, tipo de infertilidad, diagnóstico y protocolo de inducción; del ultrasonido seriado [en el ciclo de estimulación ovárica anterior a la inseminación]: número de folículos, características ecográficas del endometrio, medida en mm del endometrio, presencia de rotura de folículos ováricos y líquido libre en el fondo del saco; de las características de la inseminación: sonda utilizada para inseminar, origen de la muestra espermática y horas transcurridas desde la inducción de la ovulación hasta la inseminación, así como el resultado de la prueba inmunológica de embarazo en sangre, obtenido dos semanas después de la inseminación) para hacer una fuente de datos en el programa Office Excel 2007.

Posterior a la captura de los datos, se clasificó a las pacientes en dos grupos: el grupo 1 se formó con las mujeres que se inseminaron 40 h después de la administración de la hCG, para la inducción de la ovulación; el grupo 2 se formó con las mujeres que se inseminaron antes de 40 h, posteriores a la inducción de la ovulación; luego se realizó un análisis cruzado con las diferentes variables de cada grupo.

Para el análisis estadístico se aplicaron medidas de tendencia central, la prueba de la χ^2 al cuadrado y la prueba exacta de Fisher para estimar diferencias entre grupos (variables nominales), la prueba de la t de Student para muestras independientes (variables numéricas) y la prueba de correlación de Pearson; se utilizó el programa estadístico SPSS, versión 19.0.

RESULTADOS

Se estudiaron 202 procedimientos de inseminación artificial, que se realizaron, de marzo de 2007 a abril de 2010, en el Centro de Fertilidad de Saltillo.

Las pruebas inmunológicas de embarazo (PIE) positivas fueron 37 de 202 inseminaciones, con una incidencia general de 18.3%. El tiempo de inseminación en horas, posterior a la inducción de la ovulación, fue: media de 39.6 ± 4.42 horas, tiempo mínimo de 12 horas y tiempo máximo de 60 horas. En el grupo 1 la media fue 42.6 ± 2.28 horas; en el grupo 2 la media fue de 35.9 ± 3.57 horas, y con límites de 12 a 60 h; 111 (54.9%) inseminaciones fueron realizadas después de 40 h, posteriores a la inducción de la ovulación, y 91 (45.1%) fueron hechas antes de 40 h (Cuadro 1). Veintitrés de 37 PIE positivas fueron inseminaciones realizadas después de 40 h, con porcentaje de 62.1%, y 14 de 37 PIE positivas fueron inseminaciones realizadas antes de 40 h, con 37.9%, $p = 0.036$.

Cuadro 1. Relación de PIE positiva y negativa de acuerdo con el grupo de estudio

	PIE positiva	PIE negativa	Total
Grupo 1	23	88	111
Grupo 2	14	77	91
Total	37	165	202

PIE: prueba inmunológica de embarazo; $p = 0.036$.

Cuadro 2. Porcentaje de inseminaciones de acuerdo con los grupos de edad

Grupos de edad	Porcentaje	Media	DE
20 a 29 años	18.8	27.9	1.14
30 a 39 años	68.8	33.9	2.8
Mayor de 40 años	12.4	41.6	1.47

DE: desviación estándar.

Los límites de edad de las pacientes fueron 24 a 45 años, con una media de 33.73 ± 4.47 años; en el grupo de 20 a 29 años fueron 38 (18.8%) inseminadas; en el de 30 a 39 años fueron 139 (68.8%) y en el de mayores de 40 años fueron 25 (12.4%) [Cuadro 2]. Se observó una incidencia de PIE positivas de 21% ($n = 8$) en el grupo de 20 a 29 años, de 18.7% ($n = 26$) en el grupo de 30 a 39 años y de 12% ($n = 3$) en el grupo de mayores de 40 años.

Los folículos contados el día de la administración de la hCG fueron: mediana de 4.34 folículos, con límites de 1 a 12 folículos; 38.1% ($n = 77$) de las pacientes tuvieron menos de cuatro folículos y 61.8% ($n = 125$) tuvieron más de cuatro folículos; la incidencia en las que tuvieron menos de cuatro folículos y PIE positivas fue de 12.9% ($n = 10$) y en las que tuvieron más de cuatro folículos fue de 21.6% (Cuadros 3 y 4).

En el ultrasonido control, momentos antes de la inseminación artificial, se observó rotura folicular en 64.4% ($n = 130$) y no se advirtieron datos de rotura folicular en 35.6% ($n = 72$); la incidencia de PIE positivas fue de 64.9% ($n = 24$) en las que tuvieron rotura folicular y de 35.1% ($n = 13$) en las que no tuvieron rotura folicular; las PIE positivas de ambos grupos difirieron estadísticamente. Con respecto al tiempo de inseminación posterior a la administración de la hCG, las que tuvieron rotura folicular con tiempo mayor de 40 h fueron 75.3% ($n = 98$) y 24.6% ($n = 32$) de quienes no tuvieron rotura

Cuadro 3. Porcentaje de inseminaciones de acuerdo con el número de folículos al momento de aplicar la hCG

Número de folículos	Porcentaje	Media	DE
Menor de 4	38.1	2.4	0.70
Mayor de 4	61.9	5.4	1.5
Total	100	4.3	1.92

hCG: gonadotropina coriónica humana; DE: desviación estándar.

Cuadro 4. Relación entre el número de folículos y PIE positiva y negativa

	PIE positiva	PIE negativa	Total
Menos de cuatro folículos	27	98	125
Más de cuatro folículos	10	67	77
Total	37	165	202

PIE: prueba inmunológica de embarazo; $p = 0.013$.

folicular; con tiempo menor de 40 h a la administración de la hCG fueron 20.8% ($n = 15$) de quienes tuvieron rotura folicular y 78% ($n = 57$) de quienes no tuvieron rotura folicular; el tiempo fue factor para el hallazgo de rotura folicular (Cuadro 5).

Cuadro 5. Rotura folicular en el ultrasonido endovaginal previo a la inseminación intrauterina de espermatozoides según el grupo de estudio

	<i>Rotura folicular</i>	<i>Sin rotura folicular</i>	<i>Total</i>
Grupo 1	98	15	113
Grupo 2	32	57	89
Total	130	72	202

$p = 0.0001$.

En el mismo ultrasonido control, previo a la inseminación artificial, se observó que en 65.8% ($n = 133$) hubo líquido libre en el fondo del saco posterior y que en 34.1% ($n = 69$) no hubo líquido libre en el fondo del saco. Las PIE positivas en las que se observó líquido libre en el fondo del saco posterior fueron 25 (67.6%) y en las que no hubo líquido libre en el fondo del saco fueron 12 (32.4%) [Cuadro 6]. Los procedimientos de inseminación que se realizaron después de 40 h de la aplicación de la hCG y que mostraron líquido libre en el fondo del saco posterior fueron 89.3% ($n = 101$) contra 10.6% ($n = 12$) que no exhibieron líquido libre, y las inseminadas antes de 40 h después de la administración de la hCG que tuvieron líquido en el fondo del saco posterior fueron 38.2% ($n = 34$) y las que no mostraron líquido libre en el fondo del saco posterior fueron 61.8% ($n = 55$) [Cuadro 7].

Cuadro 6. Presencia o no de líquido libre en el fondo del saco posterior, mediante ultrasonido endovaginal previo a la inseminación intrauterina de espermatozoides, en relación con PIE positiva y negativa

	<i>PIE positiva</i>	<i>PIE negativa</i>	<i>Total</i>
Líquido libre	25	108	133
Sin líquido libre	12	57	69
Total	37	165	202

Cuadro 7. Presencia o no de líquido libre en el fondo del saco posterior, mediante ultrasonido endovaginal previo a la inseminación intrauterina de espermatozoides, en relación con los grupos de estudio

	<i>Líquido libre</i>	<i>Sin líquido libre</i>	<i>Total</i>
Grupo 1	101	12	113
Grupo 2	34	55	89
Total	135	67	202

$p = 0.0001$.

COMENTARIOS

En nuestro estudio retrospectivo obtuvimos resultados positivos y una incidencia de embarazo semejante a lo citado en las revisiones, con mejor porcentaje de embarazos en las mujeres que se inseminaron después de 40 horas, posteriores a la administración de la hCG, y con buenos resultados que refuerzan esto, como son signos de ovulación, presencia de rotura folicular y líquido libre en el fondo del saco posterior; estos signos se encontraron con más frecuencia en pacientes que se inseminaron después de 40 h.

En nuestra búsqueda no encontramos algún estudio retrospectivo o prospectivo, como tal, que hubiera estudiado los resultados de inseminación intrauterina artificial en relación con un tiempo mayor de 40 h y que comparara los resultados con hallazgos que sugirieran ovulación.

En nuestro estudio comprobamos que la edad de la paciente es factor en los resultados; observamos mejores resultados en las pacientes más jóvenes.

Ghesquiere y col. refirieron que no existe diferencia en los resultados con la existencia de uno o más folículos, al contrario de lo observado en nuestro estudio, en el que observamos mayor porcentaje de embarazos con la existencia de más de cuatro folículos.¹²

Es necesario realizar más estudios en los que se sigan buscando resultados en relación con el tiempo de inseminación posterior a la inducción de ovulación con la hCG y en relación con la existencia o no de signos de ovulación momentos antes de la inseminación, además de no sólo revisar los resultados de PIE sino también los resultados perinatales.

La limitación de este estudio fue que se obtuvieron mejores resultados de las pruebas de embarazo positivas

del grupo que se inseminó después de 40 horas posinducción de la ovulación, pero no se incluyó en el estudio la búsqueda de resultados perinatales, lo cual sería interesante obtener para concluir si el tiempo de inseminación es de peso para lograr diferencias y mejores resultados en la incidencia de nacidos vivos.

CONCLUSIONES

Logramos demostrar que existen resultados diferentes en relación con el tiempo en el que se decide inseminar, ya que observamos mejores resultados, con mejor porcentaje de PIE positivas y con presencia de signos de ovulación en el grupo cuyas inseminaciones se realizaron en un tiempo mayor de 40 h posteriores a la inducción de la ovulación.

REFERENCIAS

1. Pérez Peña E. Atención integral de la infertilidad: endocrinología, cirugía y reproducción asistida. 2ª ed. Ciudad de México: McGraw-Hill Interamericana, 2003;cap. 26.
2. Marviel P, Heraud M, Grenier N, Lourdel E, et al. Predictive factors for pregnancy after intrauterine (IUI): an analysis of 1,038 cycles and review of the literature. *Fertil Steril* 2010;93(1):79-88.
3. Nuojua-Huttunen S, Tomas C, Bloigu R, Tuomivaara L, Martikainen H. Intrauterine insemination treatment in subfertility: an analysis of factors affecting outcome. *Hum Reprod* 1999;14(3):698-703.
4. Grimes D, Lopez L. Oligozoospermia, azoospermia and other semen-analysis terminology: the need for better science. *Fertil Steril* 2007;88:1491-1494.
5. World Health Organization. WHO laboratory manual for the Examination and processing of human semen. 5th ed. Geneva: World Health Organization, 2010. Disponible en: http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241547789_eng.pdf
6. Ricci G, Perticarari S, Boscolo R, Montico M, et al. Semen preparation methods and sperm apoptosis: swim-up versus gradient-density centrifugation technique. *Fertil Steril* 2009;91:632-638.
7. Morshedi M, Duran H, Taylor S, Oehninger S. Efficacy and pregnancy outcome of two methods of semen preparation for intrauterine insemination: a prospective randomized study. *Fertil Steril* 2003;79:1625-1632.
8. Guzick DS, Carson SA, Coutifaris C, Overstreet JW, et al. Efficacy of superovulation and intrauterine insemination in the treatment of infertility. National Cooperative Reproductive Medicine Network. *N Engl J Med* 1999;340(3):177-183.
9. Nan PM, Cohlen P, Velde E, van Kooij RJ, et al. Intra-uterine insemination or timed intercourse after ovarian stimulation for male subfertility? A controlled study. *Hum Reprod* 1994;9(11):2022-2026.
10. Bedaiwy MA, Mousa NA, Esfandiari N, Forman R, Casper RF. Follicular phase dynamics with combined aromatase inhibitor and follicle stimulating hormone treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(3):825-833.
11. Badawy A, Elnashar A, Eltotongy M. Effect of sperm morphology and number on success of intrauterine insemination. *Fertil Steril* 2009;91:777-781.
12. Ghesquiere SL, Castelain EG, Spiessens C, Meuleman CL, D'Hooghe TM. Relationship between follicle number and (multiple) live birth rate after controlled ovarian hyperstimulation and intrauterine insemination. *Am J Obstet Gynecol* 2007;197(6):589.e1-5.