

Inseminación intrauterina homóloga: revisión de 430 ciclos y evaluación de los factores pronósticos

Homologous intrauterine insemination: Review of 430 cycles and evaluation of prognostic factors

De la Cuesta R, Gaitero A, Tasende M, Iglesias E.

Servicio de ginecología. Sección de esterilidad. Hospital Universitario Puerta de Hierro.Madrid.

Resumen

Objetivo: Evaluar los resultados y determinar que factores pueden ser indicadores de éxito de la inseminación intrauterina homóloga (IIU-H).

Metodología y descripción de la muestra: Análisis retrospectivo de 430 ciclos de IIU-H realizados a 168 parejas en la Sección de esterilidad del hospital Universitario Puerta de Hierro de Madrid.

Se ha realizado una sola inseminación por ciclo de estimulación ovárica controlada a parejas con endometriosis, factor cervical, subfertilidad masculina o esterilidad sin causa. Para la capacitación del semen se ha utilizado la técnica de "Swim-up".

VARIABLES ESTUDIADAS: edad de la mujer, tipo y tiempo de esterilidad, causa de esterilidad femenina, recuento de espermatozoides móviles (REM) postcapacitación, número de inseminaciones, y número de folículos preovulatorios.

Estudio de asociación entre variables mediante test de Chi Cuadrado.

Resultados: La tasa de embarazos por pareja ha sido del 33,3 % y por ciclo del 13,02%. El 91% se ha conseguido en las 4 primeras IIU-H. En el 87% de los casos la gestación ha sido única. De todos los factores estudiados sólo el REM ha influido de forma significativa sobre el resultado de la inseminación, con REM mayor de 2 millones la probabilidad de embarazo es significativamente superior ($p=0,02$).

Correspondencia: Dra. De la Cuesta
Servicio de Ginecología
Hospital Puerta de Hierro
c/ San Martín de Porres, 4
28035 Madrid, España

Conclusiones: *En mujeres menores de 40 años, la edad no es un factor determinante sobre la tasa de éxito de la IIU-H. En parejas con menos de 4 años de esterilidad el tiempo de evolución no empeora el pronóstico. En mujeres seleccionadas, menores de 40 años, con permeabilidad tubárica conservada, el factor femenino no influye sobre la tasas de éxito de la IIU-H. El único factor predictivo con significación ha sido el REM, a partir 2 millones los resultados de la IIU-H mejoran significativamente.*

Palabras clave: Inseminación intrauterina homóloga. Factores pronósticos.

Summary

Objective: *To evaluate the results and determinate wich factors can influence pregnancy rate using homologous intrauterine insemination (IUI-H).*

Design and patients: *Retrospective analysis of 430 IUI- H cycles in 168 infertile couples at the infertility section of “ Puerta de Hierro University Hospital”, Madrid.*

Only one insemination per stimulated ovarian cycle was performed in patients with: endometriosis, cervical factor, male subfertility or unexplained infertility. For sperm preparation we used the “swim up” technic. We studied: female age and diagnosis, duration of infertility, sperm quality, number of IUI-H and number of preovulatory follicles related to clinical pregnancy rate and multiple gestations.

Statitital analysis was perfomed using the Chi Square test

Results: *The pregnancy rate per couple was 33.3% and per IUI-H 13.02%.*

91% of pregnancies were obtained on first to fourth treatment cycle , and 87% were single pregnancies. Pregnancy rate was significantly higher if progressively motile sperm count after prepatetion was > 2 millions (p=0.02) .

Other studied factors did not have influence in IIU-H outcome.

Conclusions: *For women < 40 years, age is not a prognostic factor of IUI-H outcome. Couples with less than four years of infertility, duration of infertility does not influence on pregnancy rate. In selected women, younger than 40 with tubal permeability , female diagnosis does not affect IUI-H outcome. Only motile sperm count has been a significant prognostic factor for IUI-H.*

Key words: Homologous intrauterine insemination, prognostic factors.

INTRODUCCIÓN

El tratamiento con inseminación intrauterina homóloga (IIU- H) es un método de reproducción asistida relativamente simple en cuanto a técnica, no invasor, de una efectividad importante y con una buena relación coste-efectividad (1, 2). Constituye una alternativa terapéutica válida y al alcance de muchas parejas y ginecólogos para el tratamiento de la esterilidad, que precede con frecuencia a la fertilización in vitro, técnica invasiva y de mayor coste económico.

La IIU-H consiste en el depósito directamente en la cavidad uterina de espermatozoides móviles de la pareja capacitados en el momento de la ovulación. Esto implica la necesidad de sincronizar la inseminación con la ovulación bien en un ciclo natural o con

estimulación ovárica. La tasa de éxito de esta técnica, expresada en embarazos por inseminación, va del 5.6 al 24% (3-6). Esta variación se debe tanto a los diferentes criterios de indicación y selección de las pacientes como a los distintos protocolos de estimulación y monitorización del ciclo, a las diversas técnicas de capacitación del semen y al número de inseminaciones por ciclo de tratamiento.

Se han descrito diferentes factores con influencia sobre la probabilidad de éxito de la IIU-H: dependientes de la pareja como la duración de la esterilidad, femeninos como la edad, diagnóstico, número de folículos preovulatorios maduros, número de ciclos de tratamiento y masculinos entre ellos la concentración, motilidad y morfología espermática y la técnica de preparación seminal (7)

En este trabajo se analizan de forma retrospectiva

los resultados obtenidos mediante IIU-H en nuestra unidad de esterilidad y se estudian los factores pronósticos de importancia sobre la tasa de embarazo.

La evaluación de los criterios de indicación de IIU-H y de la tasa de éxito obtenida se hace necesaria para ofrecer a las parejas que acuden a nuestra unidad una información objetiva, así como una probabilidad de éxito razonable y equiparable a la de otras unidades.

Objetivos

Evaluar los resultados y determinar los factores pronósticos para la obtención de embarazo mediante inseminación intrauterina homóloga.

Metodología y descripción de la muestra:

Selección de las pacientes

Estudio retrospectivo de una muestra aleatoria de 168 parejas estériles estudiadas y tratadas mediante inseminación intrauterina. Se ha realizado un total de 430 ciclos de IIU-H.

El protocolo estudio en nuestra unidad incluye:

- Ecografía transvaginal
- Estudio hormonal: FSH, LH, PRL, y estradiol 3^o-5^o día del ciclo. Se ha considerado requisito para la estimulación del desarrollo folicular múltiple una FSH menor a 10 MU/ml en fase folicular precoz.
- Test postcoital y de filancia en fase preovulatoria
- Histerosalpingografía o laparoscopia para la evaluación de la permeabilidad tubárica
- Seminograma siguiendo los con criterios de normalidad de la OMS

Indicaciones de IIU-H:

Se indicó inseminación intrauterina homóloga en parejas con permeabilidad tubárica en al menos una trompa y alguno de los siguientes factores etiológicos:

- Factor cervical o inmunológico
- Endometriosis
- Factor masculino: oligoastenozoospermia con más de 600.000 espermatozoides móviles después de capacitación mediante técnica de "Swim up".
- Esterilidad sin causa

Protocolo de estimulación ovárica y monitorización

Para la estimulación del desarrollo folicular múltiple

se ha utilizado de 75- 300 UI de gonadotropina purificada o recombinante a partir 3^o día del ciclo y controles ecográficos cada 48 horas a partir de 4-5^o día de tratamiento, hasta alcanzar al menos 1 folículo maduro de 18 mm de diámetro. Para la inducción de la ovulación se han administrado 2500-10.000 ui de HCG. Los ciclos con más de 5-6 folículos mayores de 14 mm fueron cancelados.

En 31 ciclos (7,2%) se ha producido una hiperestimulación leve, en estos casos se ha suspendido la inducción de la ovulación con HCG.

En la preparación del semen se ha empleado la técnica de "swim-up":

- Una vez licuado el semen se centrifuga la muestra durante 10 minutos a 2000 rpm
- Eliminación de líquido sobrenadante mediante decantación
- Al pellet se le añade 1-2 cc de medio de cultivo Ham F- 10
- Incubación en estufa a 37°, 1 hora aproximadamente

Con una cánula flexible de inseminación intrauterina (Gynetics R) se deposita en la cavidad uterina de 0,1-0,3 ml de la muestra capacitada. Se realiza una sola inseminación a las 24 horas de la administración de HCG.

En caso de retraso menstrual se ha realizado ecografía transvaginal para el diagnóstico de embarazo.

Análisis estadístico

Ha sido realizado con el paquete estadístico SPSS para Windows 10.0. Para variables cualitativas el resumen de datos se realizó mediante tablas de distribución de frecuencias absolutas y porcentajes. En el caso de las variables cuantitativas se calcularon medidas de resumen: media, mediana, desviación estándar y rango. La prueba de Chi cuadrado se utilizó para valorar la asociación entre variables cualitativas.

Resultados

La edad de las pacientes estudiadas ha estado comprendida entre los 21 y 41 años, con una edad media de 32,08 años y una mediana de 32 años. En la mayoría de los casos (97%) la edad ha sido inferior a 40 años.

La duración de la esterilidad ha oscilado entre 1 y 15 años, con una media de 2,56 años y una mediana de 2 años. En el 78% de los casos la esterilidad ha sido primaria y en el 22% secundaria.

La causa de la esterilidad en un 35% (n=59) de las

parejas ha sido debida a factor femenino, un 25 % (n=41) a factor masculino, un 35% (n=58) a causa mixta y en el 5% (n=8) a causa desconocida.

El factor masculino se ha diagnosticado en el 57,2% (n=96) de los casos, de ellos un 44% (n=42) presentaba una oligoastenozoospermia leve (REM 2-3 millones), un 46% (n=44) oligoastenozoospermia moderada (REM 1-2 millones) y un 10% (n= 10) oligoastenozoospermia severa (REM < 1 millón). Con REM <1 millón se han realizado 37 ciclos de IIU-H (8,6%), con REM 1-2 millones 151 (35.1%) y con REM > 2 millones 242 (56,2%).

La etiología femenina ha sido múltiple en el 70% (n=119) de los casos. El factor tuboperitoneal se ha diagnosticado en 46% (n=77) de los casos, el factor cervical o inmunológico en el 44% (n=74), el factor ovárico en el 14% (n=24) y endometriosis en el 5% (n=10) de estos casos 6 presentaban endometriosis de grado 0-II y 4 de grado III-IV.

Se ha realizado un mínimo de una y un máximo de 7 IIU-H por pareja con una media de 2,56 y una mediana de 2. En el 76.2% (n=128) de las parejas se ha realizado de 1-3 inseminaciones, en el 91,7% (n=154) entre 1 y 4,y en el 8,4% (n=14) entre 5 y 7.

De las 168 parejas tratadas, 56 han conseguido embarazo lo que representa una tasa de embarazo por pareja del 33,3 % y una tasa media de embarazo por ciclo de IIU-H del 13,02%. El Tipo de embarazo ha sido único en el 87% (n=48) de los casos y múltiple en el 13% (n=8), entre éstos 6 han sido gemelares y 2 triples, lo que representa un 10,7% y un 3,5% de todas las gestaciones, respectivamente.

La probabilidad de embarazo múltiple ha sido similar en los ciclos con dos folículos preovulatorios y en los de tres o más folículos (p=0,5), la dosis de HCG tampoco ha tenido relación con el riesgo de gestación múltiple (p=0,1), aunque estos resultados están influenciados por el bajo número de embarazos múltiples.

Como se expresa en la tabla 1, no se ha hallado diferencia significativa en la tasa media de embarazo por IIU-H entre los distintos grupos de edad estudiados.

La media de años de esterilidad en el grupo de pacientes que no obtiene embarazo ha sido de 2,68 años y la del grupo que si consigue embarazo de 2,29 años, no existiendo diferencia significativa entre ambos grupos (p=0,18). Aunque la tasa media de embarazo por ciclo ha sido levemente superior en las pacientes con 1 año de esterilidad respecto a las pacientes con 2, 3 y 4 o más años de esterilidad, no se han hallado diferencias significativas entre los grupos (tabla 2).

La tasa de embarazo en las parejas con esterilidad secundaria ha sido del 44,4%, frente al 29,8% de las parejas con esterilidad primaria. Esta diferencia, aun-

Tabla 1

Tasa embarazo por ciclo según edad de la mujer

Edad	Nº IUI	Embarazos	Tasa emb/IIU-H
<29 (n=36)	99	10	10,1%
30-34 (n= 87)	218	27	12,3%
>35 (n= 45)	113	19	16,8%
TOTAL	430	56	13%
(p=0,5)			

Tabla 2

Tasa embarazo por ciclo según años de esterilidad

Años esterilidad	Nº IIU-H	Embarazos	Tasa emb/IIU-H
1 año	58	10	17%
2 años	178	21	11,7%
3 años	70	5	7%
>4 años	54	6	11%
P=0,16			

que importante, no llega a alcanzar el nivel de significación estadística (p=0,09).

En la figura 1 queda reflejado el porcentaje de embarazo según el número de inseminación. El 32,1% de los embarazos se han producido en el primer ciclo de tratamiento, el 25% en el segundo, el 21,4% en el tercero y el 12,5% en el cuarto lo que se traduce en una tasa acumulada de embarazos en las 4 primeras inseminaciones del 91,1%. La media del ciclo en que se consigue el embarazo es de 2,48, con una mediana de 2.

No se han hallado diferencias significativas en la tasa de embarazo según el número de inseminaciones, las tasas a partir del cuarto ciclo de IIU-H son poco precisas por menor tamaño de la muestra (tabla 3).

La tasa folicular media, obtenida mediante la división de la suma de los folículos maduros en cada ciclo de una paciente entre el número total de ciclos que ha realizado esta paciente, en el grupo de pacientes que no consiguen embarazo ha sido de 2,88 y en las que si obtienen embarazo de 2,76, no existiendo diferencias entre ambos grupos (p=0,93)

No se han encontrado diferencias significativas en las tasas de embarazo según la causa de esterilidad fuese por factor femenino, masculino, mixto o de causa desconocida (p=0,1).

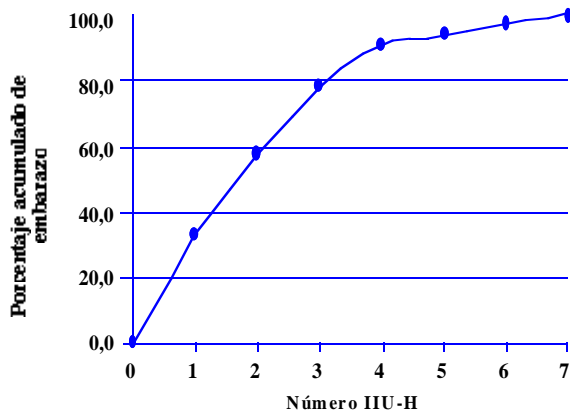


Figura 1

Tasa de embarazo y número de IIU-H.

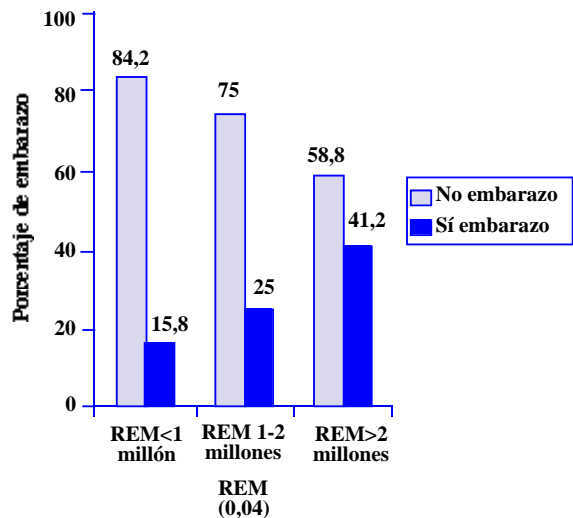


Figura 2

Tasa de embarazo según REM

Tabla 3

Tasa de embarazo según número de inseminación

Nº IIU-H	Total pacientes inician ciclo	Nº embarazos	Nº no embarazo	Tasa embarazo por ciclo	Intervalo confianza 95%
1	168	18	150	10,7%	6,5-16,4
2	121	14	107	11,5%	6,4-18,7
3	80	12	68	15%	8-24,7
4	40	7	33	17,5%	7,3-32,8
5 ó >	21	5	16	23,8%	8,6-49,1
Total	430	56	374		

P= 0,33

Tabla 4

Tasa embarazo/ ciclo según REM

REM	Nº IIU-H	Embarazos	Tasa emb/IIU-H
REM < 1 millón	37	3	8,1%
REM 1-2 millones	151	13	8,6%
REM > 2 millones	242	40	16,5%
Total	430	56	13%

P= 0,02

DISCUSIÓN

Estudiando los diferentes factores etiológicos femeninos, tampoco se han hallado diferencias significativas en la tasa de embarazo entre pacientes con presencia o ausencia de factor tuboperitoneal ($p=0,9$), endometriosis ($p=1$), factor ovárico ($p=0,4$), factor cérvico-inmunológico ($p=0,4$) y uterino ($p=1$).

La tasa de embarazo en parejas con REM > 2 millones ha sido mayor respecto a las que tienen REM 1-2 millones y REM < 1 millón con un nivel de significación de 0,04 y 0,03 respectivamente (figura 2).

La tasa de embarazo por ciclo también ha sido superior con REM > 2 millones respecto a REM 1-2 millones y a REM < 1 millón con una significación de $p=0,02$ (tabla 4).

La tasa media de embarazo por ciclo obtenida ha sido del 13%, porcentaje que se halla en el amplio rango referido en la literatura revisada. Diferentes trabajos hallan tasas similares a la nuestra como el de Nuojua (8) que en un estudio retrospectivo de 811 ciclos de IIU-H con estimulación ovárica controlada mediante gonadotropinas obtiene una tasa media de embarazo del 12,6%, el de Khalil (3) que en 2473 ciclos obtiene un 11,9% de embarazos / IIU y el de Stone (9) que en un estudio retrospectivo de 9963 IIU-H obtiene un 13,4% de embarazos por ciclo. En la literatura han sido publicadas tasas medias tan bajas como un 5,6% de Campana (3), un 6,7% de Hendin (10), un 6,9% de Van Der Westerlaken (11) y un 7,1% de Houmard (12), y a tasas muy superiores

como la del 19,6% de Tomlinson (13) y del 24% de Requena (6). Los diferentes criterios de indicación y selección de las parejas para IIU-H, los diversos protocolos de estimulación, técnicas de capacitación y número de ciclos de tratamiento hacen que los resultados sean tan dispares y difícilmente comparables.

Se ha referido el tiempo de evolución de la esterilidad como un factor de influencia sobre la probabilidad de éxito de la IIU-H. Noujua-Huttenen (8) halla una tasa de embarazo por ciclo para parejas con menos de 6 años de esterilidad del 14,2% y con más de 6 del 6,1%, para Tomlinson (13) si la esterilidad es menor de 6 años la tasa es superior al 20% y si es mayor de 6 años del 10%, Houmard (12) encuentra peores resultados en parejas con más 3 años de esterilidad con tasa de embarazo por ciclo del 9% si la esterilidad es de menos de 3 años y del 2,2% si es superior 3 años. Estos autores concluyen que la duración de la esterilidad es un factor predictivo de la tasa de éxito de la IIU-H y que la inseminación conyugal no debe recomendarse a parejas con esterilidad de larga evolución. En otros trabajos (1) no se hallan diferencias según los años de esterilidad de la pareja.

En nuestro estudio este factor no ha tenido influencia sobre tasa embarazo. En la casuística presentada el tiempo medio de esterilidad ha sido de 2 años, en el 17,1% era de 4 o más años, en el 6,2% superior a 5 y sólo en el 2,1% de 6 o más años. Esta baja muestra de pacientes con esterilidad de larga evolución indica que en nuestro medio el tiempo de esterilidad transcurrido cuando las parejas consulta es menor que en otros estudios y hace que los resultados no puedan ser comparables. De estos resultados puede concluirse que en parejas con 4 o menos años de esterilidad este factor no influye sobre probabilidad de éxito de la IIU-H.

La edad de la mujer es considerada como un indicador indirecto de la calidad de los oocitos, existiendo una relación inversamente proporcional entre la edad y la fecundidad femenina. Diferentes estudios indican que la edad es un factor determinante para el éxito de la IIU-H, Goverde (1) en un estudio retrospectivo concluye que sólo la edad de la paciente es un factor pronóstico independiente.

En nuestro estudio la edad no ha presentado asociación significativa con la probabilidad de éxito de la IIU-H (tasa de embarazo para menores de 29 años del 27,8%, entre 30-34 años del 31% y mayores de 35 años del 42%, con una $p=0,13$).

Siguiendo las recomendaciones y criterios para la utilización de los recursos del Sistema Nacional de Salud (14) en nuestro servicio la edad superior a 40 años es un criterio de exclusión para el estudio y trata-

miento de la esterilidad, lo que explica que en la muestra presentada el rango de edad haya sido de 21 a 41 años, no disponiéndose datos sobre mujeres mayores.

Hay diferencias en los estudios publicados sobre la edad a partir de la cual se produce un descenso significativo de éxito de la IIU-H. Para algunos autores la tasa de embarazo disminuiría a partir de los 35-37 años (6, 10,15). En la mayoría de los trabajos el descenso sería significativo a partir de los 40 años (3, 4, 8, 9,11, 12,16), para Dickey (5) la edad no sería un factor de influencia por debajo de los 43 años. Nuestros resultados estarían en consonancia con estos estudios que, como ya se ha referido, indican que la edad inferior a 40 años no influye sobre la tasa de éxito de la IIU-H.

En cuanto al número de ciclos de tratamiento este ha oscilado entre 1 y 7, a mayoría de los embarazos (91%) se ha conseguido en las 4 primeras IIU-H con una tasa acumulada de embarazos por inseminación en los tres primeros ciclos del 37,2% y en los 4 primeros del 54,7%. La tasa de embarazo por ciclo ha sido similar en las 4 primeras IIU-H, a partir del 4º ciclo los resultados son poco precisos debido al reducido número de pacientes con más de 5 IIU-H. Aunque de nuestra muestra no pueden extraerse datos concluyentes a partir del 5º ciclo de tratamiento creemos que el hecho de que la mayoría de los embarazos se hayan obtenido en las 4 primeras IIU-H indica que la mayor probabilidad de éxito se da en estos primeros ciclos de tratamiento. En publicaciones recientes una mayoría de autores refieren mejores resultados en los 3-4 primeros ciclos de tratamiento con una disminución significativa de la tasa de embarazo a partir del 5º ciclo de tratamiento (3-5,8,15). Duran (7) en una revisión sistemática sobre los factores determinantes de éxito en la IIU-H concluye que la tasa de embarazo acumulada en 4-6 primeros ciclos de tratamiento es la óptima

El desarrollo multifolicular ofrece un mayor número de oocitos maduros fertilizables, una mejor calidad del endometrio y de la fase lutea por lo que favorece la fertilización y la implantación. Estos hechos se traducen en la mayor tasa de embarazo que diferentes autores refieren en el ciclo de IIU-H con estimulación ovárica respecto al ciclo natural (17-20). La probabilidad de embarazo se incrementa con el número de folículos preovulatorios, diferentes autores obtienen sus mejores resultados con 3 ó más folículos (4, 5, 8, 12). Con 5 o más folículos maduros se produce un aumento significativo de embarazos triples, por lo que se considera que los óptimos resultados se conseguirían con 3-4 folículos preovulatorios. En nuestro estudio no se ha encontrado diferencia entre

la tasa folicular media de las pacientes que consiguen embarazo y la de las que no lo consiguen. Sería necesario ampliar los datos para estudiar la posible relación entre el número de folículos preovulatorios por ciclo y el resultado de la IIU-H.

No se ha hallado diferencia en la tasa de embarazo según los diferentes factores etiológicos femeninos (ovárico, tubárico, endometriosis y cervical) ni en la esterilidad sin causa. En la literatura revisada ciertos trabajos, al igual que el nuestro, no hallan asociación entre los factores etiológicos femeninos y la probabilidad de embarazo (4, 11, 15, 21). Para otros autores la causa tubárica y el diagnóstico de endometriosis empeoran el resultado de la IIU-H (8, 16, 22). Nuojua-Huttenen (8) y Hughes (23) en un meta-análisis realizado 1997 concluyen que el diagnóstico de endometriosis reduce la eficacia de la IIU-H en un 50% para el tratamiento de la esterilidad persistente. Basándose en estos resultados proponen como primera línea de tratamiento en la endometriosis; aún sin afectación tubárica, la FIV.

A la vista de las publicaciones referidas puede concluirse que los únicos factores femeninos que podrían influir negativamente sobre el resultado de la IIU-H serían el tubárico y la endometriosis (y no confirmado por todos autores) y que en mujeres seleccionadas, menores de 40 años con permeabilidad tubárica conservada, el factor femenino no influye sobre tasa de éxito de la IIU-H.

De los distintos parámetros seminales propuestos para evaluar el impacto del factor masculino sobre la probabilidad de embarazo por IIU-H el porcentaje de espermatozoides móviles postcapacitación y el recuento de espermatozoides con motilidad progresiva (REM) son los dos parámetros citados con mayor frecuencia como predictores de éxito de la IIU-H (7). Recientemente se ha valorado el papel de la morfología espermática, encontrando algunos autores una disminución significativa de embarazos con un número de espermatozoides normales inferior al 4% (24-26), aunque otros autores no lo confirman (27, 28).

En este trabajo el factor relacionado con la tasa de embarazo de mayor significación ha sido el REM, con una tasa del 8,6% para un REM < 2 millones y del 16,5% para un REM > 2 millones. En publicaciones previas también el REM ha sido un factor predictivo del éxito de la IIU -H (3, 4, 9, 11, 13). Nuestro umbral de 2 millones de REM está en concordancia con lo publicado en diferentes estudios que refieren un umbral que oscila de 1 a 5 millones: Campana (3) halla una tasa de embarazo superior con un REM mayor de 1 millón (2,1% frente a 6.7%), Van Der Werterlaken (11) con un REM superior a 2 millones

(4,6% frente a 9,2%), Stone (9) con un REM mayor de 4 millones y Khalil (4) con REM superior a 5 millones (5,3% frente a 12,8%).

En nuestra casuística no hemos encontrado diferencia significativa a en la tasa de embarazo por IIU-H con REM<1 millón (8,1%) y REM 1-2 millones (8,6%), por lo que no se deben hacer diferencias entre estos grupos. Aunque la primera opción de tratamiento con REM inferior a 1 millón creemos que es la fecundación in vitro los resultados obtenidos nos permiten ofrecer a las parejas la posibilidad de tratamiento mediante IIU-H.

Estamos de acuerdo con la conclusión a la que llega Duran (7) en su revisión: no puede establecerse un umbral universal de REM ya que los criterios de inclusión, metodología de evaluación y la tasa de embarazo por ciclo son muy variables en los diferentes estudios, cada centro debe evaluar sus resultados y definir el umbral para su población y laboratorio.

La tasa de embarazo múltiple es un importante aspecto que hay que tener en cuenta cuando se evalúa una técnica de reproducción asistida, debido a la mayor morbimortalidad materna y así como al coste económico que presentan los embarazos múltiples.

Nuestra tasa de embarazos múltiples ha sido del 13% (6 embarazos gemelares y 2 triples), no se ha hallado relación entre el número de folículos preovulatorios y el riesgo de embarazo múltiple aunque este resultado está influido por la escasa muestra de embarazos múltiples.

Este resultado se encuentra en el rango referido en la literatura revisada en la que el porcentaje de embarazos múltiples en IIU-H con estimulación ovárica mediante gonadotrofinas va del 10,5% al 23,5% (4, 5, 8, 3).

Los principales factores identificados como predictores de riesgo de embarazo múltiple son el nivel de estradiol y el número de folículos preovulatorios el día de la administración de HCG (29-31).

Estamos de acuerdo con las conclusiones de Khalil (4) y Nuojua-Huttenen (8) que a pesar de no hallar en su casuística correlación entre el número de folículos preovulatorios y la tasa de embarazo múltiple, aconsejan que los ciclos con más de 4 folículos preovulatorios sean bien cancelados, aspirados ciertos folículos o convertidos a FIV para disminuir riesgo embarazo múltiple.

CONCLUSIONES

- * En mujeres menores 40 años, la edad no es un factor que determine la tasa de éxito de la IIU-H.
- * La esterilidad de menos de 4 años de evolución no empeora el resultado IIU-H.

- * Los mejores resultados se obtienen en los 4 primeros ciclos de tratamiento, a partir del 5º ciclo el escaso número de casos no nos permite sacar conclusiones.
- * En mujeres seleccionadas, menores de 40 años, con permeabilidad tubárica conservada, el factor femenino no influye sobre tasa de éxito de la IIU-H.
- * El único factor con influencia significativa sobre probabilidad de éxito de IIU-H es el REM, a partir de 2 millones de REM los resultados mejoran significativamente.

BIBLIOGRAFÍA

1. **Goverde AJ, McDonnell J, Vermeiden JP, Schats R, Rutten FF, Schoemaker J.:** Intrauterine insemination or in vitro fertilization in idiopathic subfertility. *Lancet* 2000; 355:13-8.
2. **Philips Z, Bazarra-Llorens M, Poenett J.:** Evaluation of the relative cost-effectiveness of treatments for infertility in the UK. *Hum Reprod* 2000; 15:95-106.
3. **Campana A, Sakkas S, Stalberg A, Bianchi PG, Comte I, Pache T, et al.:** Intrauterine insemination : evolution of the results according to the woman's age, sperm quality, total sperm count per insemination and life table analysis. *Hum Reprod* 1996 ;11(4): 732-6.
4. **Khalil MR, Rasmussen PE, Erb K, Laursen SB, Rex S, Westergaard LG.:** Homologous intrauterine insemination. An evaluation of prognostic factors based on a review of 2473 cycles. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001; 80:74-81.
5. **Dickey RP, Taylor SN, Lu PY, Sartor BM; Rye PH, Pyrzak R.:** Effect of diagnosis, age, sperm quality, and number of preovulatory follicles on the outcome of multiple cycles of clomiphene citrate-intrauterine insemination. *Fertil Steril* 2002 Nov; 78(5): 1088-95 .
6. **Requena A, Martínez-Salazar J, Párraga M, Isaza V, Landázabal A, García-Velasco JA, et al.:** Inseminación artificial. In: *Reproducción Humana* . 2ª ed. Madrid: McGraw-hill Interamericana; 2002.p.263-72.
7. **Duran HE, Morshedi M, Kruger T, Oehninger S.:** Intrauterine insemination : a systematic review on determinants of success. *Hum Reprod Update* 2002; 8(4):373-84.
8. **Nuojua-Huttenen 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.
9. **Stone BA, Vargyas JM, Ringler GE, Stein AL, Marrs RP.:** Determinants of the outcome of intrauterine insemination: analysis of outcomes of 9963 consecutive cycles. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180(6): 1522-34.
10. **Hendin BN, Falcone T, Hallak J, Nelson DR, Vemullapalli S, Golberg J, et al.:** The effect of patient and semen characteristics on live birth following intrauterine insemination: a retrospective study. *J Assist Reprod Genet* 2000; 17(8): 245-52.
11. **Van Der Westerlaken LA, Naaktgeboren N, Helmerhorst FM.:** Evaluation of pregnancy rates after intrauterine insemination according to indication , age, and sperm parameters, *J Assist Reprod Genet* 1998; 15(6): 359-64.
12. **Houmard BS, Juang MP, Soules MR, Fujimoto VY.:** Factors influencing pregnancy rates with a combined clomiphene citrate/ gonadotropin protocol for non-assisted reproductive technology fertility treatment. *Fertil Steril* 2002; 77(2): 384-6.
13. **Tomlison MJ, Amisshah-Arthur JB, Thompson KA, Kasraie JL, Bebtick B.:** Prognostic indicators for intrauterine insemination (IUI): statistical model for IUI success. *Hum Reprod* 1996; 11(9): 1892-6.
14. **Grupo de interés de Centros de reproducción Humana Asistida del Sistema Nacional de Salud.:** Criterios para la utilización de los recursos del Sistema Nacional de Salud Español en Técnicas de Reproducción Humana Asistida. *Rev Iberoam Fertil* 2002;19(1):5-31.
15. **Agarwal SK, Buyalos RP.:** Clomiphene citrate with intrauterine insemination: is it effective therapy in women above the age 35 years?. *Fertil Steril* 1996; 65(4): 759-63.
16. **Sahakyan M, Harlow BL, Hornstein MD.:** Influence of age, diagnosis, and cycle number on pregnancy rates with gonadotropin-induced controlled ovarian hyperstimulation and intrauterine insemination. *Fertil Steril* 1999; 72 (3): 500-4.
17. **Nulsen JC, Walsh S, Dumez S, Metzger DA.:** A randomized and longitudinal study of human menopausal gonadotropin with intrauterine insemination in the treatment of infertility. *Obstet Gynecol* 1993; 82: 780-6.
18. **Arici A, Byrd W, Bradshaw K, Kutteh WH, Marshburn P, Carr BR.:** Evaluation of clomiphene citrate and human chorionic gonadotropin treatment : a prospective , randomized , crossover study during intrauterine insemination cycles . *Fertil Steril* 1994; 61: 314-18.
19. **Cohlen BJ, te Velde ER, van Kooij RJ, Looman CW, Habbema JD.:** Controlled ovarian hyperstimulation and intrauterine insemination for treating male subfertility: a controlled study. 1998; *Hum Reprod*; 13: 1553-8.
20. **Guzick DS, Carson SA, Coutifaris C, Overstreet**

- JW, Factor-Litvak P, Steinkampf MP, et al.:** Efficacy of superovulation and intrauterine insemination in the treatment of infertility. National Cooperative Reproductive Medicine Network. *N Engl J Med* 1999; 340: 177-83.
21. **Deaton JL, Gibson M, Blackmer KM, Nakajima ST, Badger GJ, Brumsted JR.:** A randomized, controlled trial of clomiphene citrate and intrauterine insemination in couples with unexplained infertility or surgically corrected endometriosis. *Fertil Steril* 1990; 54: 1083-8.
 22. **Montanaro GM, Kruger TF, Coetzee K, Smith K, Van Der Merwe JP, Lombard CJ.:** Stepwise regression analysis to study male and female factors impacting on pregnancy rate in an intrauterine insemination programme. *Andrologia* 2001; 33: 135-41.
 23. **Hughes EG.:** The effectiveness of ovulation induction and intrauterine insemination in the treatment of persistent infertility: a meta-analysis. *Hum Reprod* 1997; 12: 1865-72.
 24. **Hauser R, Yogev L, Botchan A, Lessing JB, Paz G, Yavetz H.:** Intrauterine insemination in male factor subfertility: significance of sperm motility and morphology assessed by strict criteria. *Andrologia* 2001; 33:13-7.
 25. **Gunalp S, Onculoglu C, Curgan T, Kruger TF, Lombard CJ.:** A study of semen parameters with emphasis on sperm morphology in a fertile population: an attempt to develop clinical thresholds. *Hum Reprod* 2001; 16: 110-14.
 26. **Lindheim SR, Barad DH, Zinger M, Witt b, Amin H, Cohen B, et al.:** Abnormal sperm morphology is highly predictive of pregnancy outcome during controlled ovarian hyperstimulation and intrauterine insemination. *J Assist Reprod Genet* 1996; 13:569-72.
 27. **Matorras R, Corcostegui B, Perez C, Mandiola M, Mendoza R, Rodriguez-Escudero FJ.:** Sperm morphology analysis (strict criteria) in male infertility is not a prognostic factor in intrauterine insemination with husband's sperm. *Fertil Steril* 1995; 63: 608-11.
 28. **Karabius DS, Gelety TJ.:** The impact of sperm morphology evaluated by strict criteria on intrauterine insemination success. *Fertil Steril* 1997; 67: 536- 41.
 29. **Valbuena D, Simon C, Romero JL, Remohí J, Pellicer A.:** Factors responsible for multiple pregnancies after ovarian stimulation and intrauterine insemination with gonadotropins. *J Assit Reprod Genet* 19896; 13:663-8.
 30. **Pasqualotto EB, Falcone T, Goldberg JM, Petruskis C, Nelson DR, Agarwal A.:** Risk factors for multiple gestation in women undergoing intrauterine insemination with ovarian stimulation. *Fertil Steril* 1999; 72:613-8.
 31. **Dickey RP, Taylor SN, Lu PY, Sartor BM, Rye PH, Pyrzak R.:** Relationship of follicles numbers and estradiol levels to multiple implantation in 3,608 intrauterine insemination cycles. *Fertil Steril* 2001; 75:69-78.