

Inseminación artificial. Nuestra experiencia en ocho años.

Intrauterine insemination. Our experience in eight years

Suárez O, Martín A, Torrents M, Barrios M, Puertas C, Arnott I, Tamargo A, Touris J, Loche M^a V, Fernández D, Alvarez J.

Servicio de Ginecología II. Unidad de Reproducción Asistida. Hospital Central de Asturias.

Resumen

Objetivo: Revisar la eficacia de la inseminación intrauterina como técnica de reproducción asistida.

Diseño: Estudio retrospectivo de ocho años.

Material y métodos: Se efectuaron 1570 ciclos con un total de 140 gestaciones. La tasa de gestación por ciclo fue del 8,91%, y la tasa de gestación por paciente del 35,17%. La tasa de gestación por paciente en la inseminación homóloga fue del 28,03%, y en la heteróloga del 64,93%. El factor masculino representó el 36,93% de los casos, seguido de la esterilidad sin causa aparente, 18,34%, y del factor mixto, con un 17,83%, y con unas tasas de gestación del 44,21%, 30,13% y 36,61% respectivamente.

El 81,41% de las pacientes quedaron gestantes en los cuatro primeros ciclos. En mujeres menores de 30 años, la tasa de gestación por paciente fue del 53,73%, del 33,85% en mujeres entre 30 y 39 años, y del 25% en mujeres de 40 años o mayores.

Conclusiones: La inseminación intrauterina es una opción útil para el tratamiento de la esterilidad, con una buena relación coste-efectividad. En mujeres a partir de los 40 años, es cuestionable el utilizar esta técnica, como también es cuestionable el practicar más de cuatro inseminaciones, especialmente en mujeres en edad límite.

Palabras Clave: Inseminación intrauterina. Tasa de gestación. Factor de esterilidad. Edad. Ciclo.

Recibido: 25/03/2001

Aceptado: 23/05/2001

Correspondencia: Dra. Olga Suárez Mujico.

C/ Rafael Altamira n°1, 8°A.

33006 Oviedo (Asturias)

Summary

Objective: To review the effectiveness of intrauterine insemination as a technique of assisted reproduction.

Design: Retrospective study of eight years.

Material and methods: Review of 398 sterile couples between 1992 and 1999 who were treated with intrauterine insemination using semen from husband or cryopreserved donor sperm. We reviewed sterility factors, age, number of cycle in witch pregnancy was obtained, and kind of insemination.

Results: 1570 cycles were made, and 140 pregnancies were obtained. Our rate of pregnancy was 8.91% per cycle and 35.17% per couple. Using semen from husband, the rate of pregnancy was 28.03 per couple, and 64.93% using cryopreserved donor sperm. Male factor was founded in 36.93% of couples, unexplains sterility in 18.34% and mixed factor in 18,34%, with a rate of pregnancy of 44.21%, 30.13% and 36,61% respectively.

80.41% of patients became pregnant in the first four cycles. The rate of pregnancy in women under 30 years was 53.73% per couple; 33.85% in women between 30 and 39, and 25% in women over 40.

Conclusions: Intrauterine insemination is a good option in the treatment of sterility, with a good cost-effectiveness relation. This technic may be questionable in women over 40. Practising more than four inseminations in women close to the limit age is questionable too.

Key Words: Intrauterine insemination. Rate of pregnancy. Sterility factors. Age. Cycle.

INTRODUCCIÓN

La inseminación artificial es la técnica de reproducción asistida más antigua, remontándose su aplicación al siglo XVIII.

Esta técnica ha recobrado mucho interés en los últimos años, debido al gran avance producido en los procedimientos de fecundación in vitro, que han llevado consigo mejoras importantes en cuanto a la preparación y capacitación del semen, con el consiguiente aumento en la eficacia de la inseminación artificial. A ello hay que sumar la mayor sencillez y el menor coste económico y psicológico en relación a otras técnicas de reproducción asistida, lo que convierte a la inseminación artificial en una técnica útil y de primera elección en determinados casos.

Nos referiremos a la estimulación ovárica más inseminación, con semen conyugal (E+IAC) o de donante (E+IAD), según la causa de esterilidad.

La valoración de su eficacia es difícil, dada la gran cantidad de factores que afectan a los resultados (factores dependientes de la causa de esterilidad, de la técnica empleada, etc.), y la heterogenicidad de los grupos de pacientes en muchos de los estudios publicados. Al revisar la literatura, nos encontramos tasas de gestación por pareja que varían, en IAD, entre el 50% y el 74% de Schoisman-Deboeck y cols (1),

1988, y entre el 0% y el 62% de Allan y cols (2), 1985, para la IAC. Las tasas de gestación por ciclo presentan también una gran variabilidad, oscilando, según los autores, entre el 0 y 40% (3).

En el presente estudio retrospectivo, exponemos nuestros resultados de inseminación artificial intrauterina en función de los factores de esterilidad, ciclo de inseminación, edad, y si ésta es homóloga o heteróloga.

MATERIAL Y MÉTODOS:

Realizamos un estudio retrospectivo en el que se revisaron las inseminaciones intrauterinas realizadas entre 1992 y 1999 en la Unidad de Reproducción Asistida del Servicio de Ginecología II del Hospital Central de Asturias.

Fueron tratadas mediante esta técnica un total de 398 parejas con historia de esterilidad de al menos 2 años.

Se practicaron estudios completos de esterilidad a todas las parejas, previamente al tratamiento, incluyendo estudio hormonal, serología completa, biopsia endometrial, espermiograma, test postcoital, histerosalpingografía y eventual laparoscopia/histeroscopia.

Las parejas fueron clasificadas según el factor de

esterilidad en los siguientes grupos: 147 parejas con esterilidad por factor masculino, 71 parejas con factor mixto, 73 parejas con esterilidad sin causa aparente (ESCA), 48 parejas con factor cervical, 33 parejas con factor ovárico, 9 parejas con endometriosis y 17 casos con otros factores de esterilidad (incluyendo factores genéticos, coitales, etc.)

Cuando todos los estudios de esterilidad resultaron normales, se denominó esterilidad sin causa aparente (ESCA).

El factor masculino es definido según los criterios de la OMS de 1987 (4).

Los criterios de inclusión para Inseminación Artificial con semen conyugal, exigen una concentración de espermatozoides móviles mayor de un millón por mililitro de semen, y una recuperación espermática mayor de tres millones.

Los criterios de exclusión para inseminación artificial intrauterina, incluyen la ausencia bilateral de permeabilidad tubárica, y enfermedad de transmisión vertical o proceso infeccioso activo en la mujer.

En ausencia de gestación, se completaron seis ciclos de inseminación.

En 17 mujeres se realizó la inseminación utilizando su ciclo natural. En los demás casos, se realizó estimulación ovárica controlada, utilizando citrato de clomifeno en 141 casos, citrato de clomifeno+gonadotropinas en 102 casos, y con gonadotropinas en 138 casos, según distintas pautas.

Nuestro protocolo es dar el C. De Clomifeno ó las Gonadotropinas al 3° día del ciclo, con control ecográfico del crecimiento folicular. Cuando ecográficamente se objetivaba, al menos un folículo mayor de 18 mm, se administraron 5000 UI de HCG, realizándose la inseminación a las 36 horas de dicha administración. La cánula de inseminación utilizada por nuestro servicio, es la cánula rígida de Frydman.

Se utilizó semen de donante en 77 pacientes, y semen conyugal, capacitado y mejorado según técnica de swin-up (5), con medio de cultivo MENETO (laboratoire C.C.D.) en 321 pacientes.

Ante la presentación de amenorrea, se realizó ecografía transvaginal para confirmar o descartar la gestación

RESULTADOS

Fueron tratadas un total de 398 parejas, siendo la media de edad de 33,44 años, con un rango de (22-45).

Se realizaron un total de 1570 ciclos de inseminación.

Se consiguieron un total de 140 gestaciones.

Obtuvimos una tasa de gestación por ciclo del 8,91%, y una tasa de gestación por paciente del 35,17%.

En nuestra casuística, el factor de esterilidad más frecuente es el factor masculino (36,93%), seguido de los casos de esterilidad sin causa aparente (18,34%) y del factor mixto (17,83%). El número de gestaciones obtenidas fue mayor para el factor masculino, con 65 gestaciones conseguidas, (considerando que en estos resultados incluimos tanto semen conyugal como de donante), seguido del factor mixto, con 26 gestaciones, y de los casos de ESCA, en que conseguimos 22 gestaciones (tabla 1). Estas diferencias fueron estadísticamente significativas con una $p=0.012$.

Considerando el ciclo en que se quedaron gestantes las pacientes, la gran mayoría (81,41%) lo hicieron en los cuatro primeros ciclos (tabla 2).

La tasa de gestaciones es mucho mayor cuando utilizamos semen de donante, con relación al semen conyugal tratado (tabla 3). Se halló una $p=0.0000$.

En relación con la edad de las mujeres, la tasa de gestación por paciente conseguida fue del 53,73% en

Tabla 1
Factores de esterilidad y tasas de gestación según factor

| Factor | Nº Casos | % | Nº Gestaciones | % |
|---------------|----------|-------|----------------|-------|
| Masculino | 147 | 36.93 | 65 | 44.21 |
| Mixto | 71 | 17.83 | 26 | 36.61 |
| Esca | 73 | 18.34 | 22 | 30.13 |
| Cervical | 48 | 12.06 | 8 | 16.66 |
| Ovárico | 33 | 8.29 | 10 | 30.30 |
| Endometriosis | 9 | 2.26 | 5 | 55.55 |
| Otros | 17 | 4.27 | 4 | 23.52 |

Tabla 2
Tasas de gestación por ciclo

| NºCiclo | Nº Gestaciones | Porcentaje(%) |
|---------|----------------|---------------|
| 1º | 36 | 25.71 |
| 2º | 32 | 22.85 |
| 3º | 20 | 14.28 |
| 4º | 26 | 18.57 |
| 5º | 13 | 9.28 |
| 6º | 12 | 8.57 |

Tabla 3*Tasas de gestación en función de tipo de inseminación*

| Tipo de semen | Nº Casos | NºGestaciones | % |
|---------------|----------|---------------|-------|
| Conyugal | 321 | 90 | 28.03 |
| Donante | 77 | 50 | 64.93 |

menores de 30 años, del 28,77% entre 30-40 años y del 25% en mujeres de 40 años. Es de destacar que no obtuvimos ninguna gestación en mujeres mayores de 40 años (tabla 4). (con una $p=0.0010$).

Las mayores tasas de gestación según pauta de estimulación ovárica, se consiguieron en aquellas mujeres estimuladas con clomifeno, asociado o no a gonadotropinas (tabla 5). (Aunque no existen diferencias significativas, $p=0,3045$). Esto es debido a que hay un mayor porcentaje de mujeres tratadas con Citrato de clomifeno, ya que en los primeros años de nuestra experiencia, sólo se usaba esta medicación como inductor de la ovulación.

Tabla 4*Tasas de gestación según edad*

| Edad | Nº Casos | NºGestaciones | Porcentaje (%) |
|--------|----------|---------------|----------------|
| <30 | 67 | 36 | 53.73 |
| 30-39 | 307 | 98 | 33.85 |
| >6= 40 | 24 | 6 | 25 |

DISCUSIÓN

Existe una gran variabilidad en la literatura en los resultados de la inseminación artificial intrauterina, expresados en tasa global de gestación por ciclo y por paciente. Nuestras tasas se encuentran por encima de las obtenidas por algunos autores (6, 7, 8) y por debajo de las obtenidas por otros (9, 10).

Obtuvimos los mejores resultados en casos de factor masculino, lo que contrasta con algunos de los estudios publicados (6, 11, 12), seguido de los casos de factor mixto y ESCA; teniendo en cuenta que incluimos en los casos de factor masculino, los casos de IAD, si se excluye, nuestra tasa de gestación es de un 28,03%, con lo cual la tasa global varía. Esta gran variabilidad de resultados resulta de los diferentes crite-

Tabla 5*Tipos de tratamiento y tasas de gestación según tratamiento*

| Tratamiento | Nº casos | Nº gestaciones | % |
|----------------------|----------|----------------|-------|
| Ciclo natural | 17 | 3 | 17.64 |
| Citrato de clomifeno | 141 | 50 | 35.46 |
| Clomifeno+ | | | |
| Gonadotropinas | 102 | 41 | 40.19 |
| Gonadotropinas | 138 | 46 | 33.33 |

rios de inclusión en los protocolos de Inseminación Intrauterina. Nosotros todos los casos de esterilidad, excepto los del factor tubárico y factor masculino severo, pasan por inseminación antes de entrar en el programa F.I.V. , sin embargo hay otros centros que entran en protocolo de F.I.V. directamente en función de la edad ó de otros factores. Otra causa de discordancia en los resultados son el tipo de estimulación y la cantidad de dosis administrada de gonadotropinas.

Coincidimos con la mayoría de autores en considerar que la inseminación artificial intrauterina constituye la primera línea de tratamiento en casos de ESCA y factor masculino, siendo una opción útil y con una buena relación coste-efectividad (7). Obtuvimos un porcentaje alto de gestaciones en casos de endometriosis, aunque, en nuestra casuística resulta poco significativo, dado el escaso número de casos de endometriosis tratados. Nosotros obtuvimos un 55% de tasa de gestación en 9 casos de endometriosis, pero sin valorar el grado de endometriosis. Cabe destacar, sin embargo, que hay autores que consiguen tasas de gestación elevadas en casos de endometriosis, mayores que en otros factores de esterilidad (12, 13, 14) y que, en muchos casos, la efectividad de la inseminación no guarda relación con la severidad de la endometriosis (13, 14). Sin embargo estudios como el meta-análisis de E.G. Hughes que encuentra una tasa de gestación de 0,45% en endometriosis sobre una tasa de gestación global de 2,35%.(23)

Coincidimos con un estudio reciente de Marine Sahakyan (12) en considerar la edad como un factor pronóstico primordial. Nosotros no obtuvimos ningún embarazo en mujeres mayores de 40 años, disminuyendo la probabilidad de gestación progresivamente a medida que aumenta la edad de la mujer. Muchos otros estudios llegan a la misma conclusión. Frederick JL y cols. Obtienen tasas de gestación por ciclo en mujeres de igual o más de 40 años del 5% y una tasa de abortos espontáneos del 73%, así como Yang JH y cols. ven disminuir notablemente la tasa

de gestación en mujeres de más de 35 años. Van der Westerlaken AL y cols. no encuentran diferencias en la tasa de gestación respecto a la edad, sin embargo no obtienen ninguna gestación en mujeres de más de 40 años (10, 12, 13, 15-21). Así, en mujeres cerca de la edad límite, considerando como tal los 40 años, ante el fracaso de cuatro ciclos de inseminación intrauterina, aconsejamos el paso a otras técnicas de reproducción asistida (17, 21, 12), siendo la donación de ovocitos una valiosa opción a considerar en pacientes con baja reserva ovárica (22).

A partir de nuestros resultados, concluimos que, la inseminación intrauterina precedida de estimulación ovárica controlada, es la técnica de elección en parejas con ESCA y factor masculino, quedando aún por determinar su eficacia en casos de endometriosis severa.

BIBLIOGRAFÍA

1. **Schoisman-Deboeck A, Van Rosendall, Schoisman R.:** Artificial insemination:AID. Progress in infertility, 3TMed. Little. Brown, Boston, 1988.
2. **Allan Nc, Herbert CM, Maxon WS, Rogers BJ, Diamond MP, Wentz AC.:** Intrauterine insemination. A critical review. Fertil Steril 1985; 44: 569..
3. **Dodson WC, Haney AF.:** Controlled ovarian hyperstimulation and intrauterine insemination for treatment of infertility. Fertil Steril 1985; 44: 569-580.
4. **World Health Organization.:** WHO laboratory manual for the examination of human semen and sperm-cervical mucus interaction. Cambridge. Cambridge University Press, 1992.
5. **Bonilla-Musoles F, Arastey J, Pardo G, Ruiz A, Moreno V, Ruiz M, Pinotti A, y cols.:** Inseminación artificial homóloga intrauterina con semen capacitado ("wash and swim-up"). Rev Esp Obstet Ginecol 1987; 46: 181-98.
6. **Hannoun A, Abu-Musa A, Kaspar H, Khalil A.:** Intrauterine insemination IUI: The effect of ovarian stimulation and infertility diagnosis on pregnancy outcome. Obstet Gynecol 1998; 25(4): 144-146.
7. **Zayed F, Lenton EA, Cooke ID.:** Comparison between stimulated in vitro fertilization and stimulated intrauterine insemination for the treatment of unexplained and mild male factor infertility. Hum Reprod 1997; 12(11): 2408-2413, Nov.
8. **Kerck C, Gerber-Schafer C, Breckwolddt M.:** Intrauterine insemination as first line treatment of unexplained and male factor infertility. Obstet Gynecol Reprod Biol 1998; 79(2): 193-197, Aug.
9. **Nardo F, DiAgosta S, Bellanca SA, Bonanno AM.:** Results of intrauterine insemination after induction of multiple follicular growth. Gynecol Obstet 1994; 89(7-9): 382-386, Jul-Sep.
10. **Kang MB, Wu TC.:** Effect of age on intrauterine insemination with frozen donor sperm. Obstet Gynecol 1996; 88(1): 93-98, Jul.
11. **Sanchez MI, Cafatti C, Costoya A.:** Experience with intrauterine insemination. Rev Chil Obstet Ginecol 1990; 55(1): 30-40.
12. **Marine Sahakyan MD, Bernard L, Harlow PhD, Mark D, 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): 500-505, Sep.
13. **Vollenhoven B, Selub M, Davidson O, Lefkow H, Henault M, Serpa N, Hung TT.:** Treating infertility. Controlled hyperstimulation using human menopausal gonadotropin in combination with intrauterine insemination. Reprod Med 1996; 41(9): 658-664, Sep.
14. **Balasz J.:** Reflexiones sobre la utilidad de la inseminación intrauterina. Punto de vista del clínico. Clin Investig Ginecol Obstet 1994; 21(1): 34-42, Jan.
15. **Fuh KW, Wang X, Tai A, Wong I, Norman RJ.:** Intrauterine insemination: Effect of the temporal relationship between the luteinizing hormone surge, human chorionic gonadotrophin administration and insemination on pregnancy rates. Hum Reproduction 1997; 12(10): 2162-2166, Oct.
16. **Pittrof RU, Shaker A, Dean N, Bekir JS, Campbell S, Tan SL.:** Success of intrauterine insemination using cryopreserved donor sperm is related to the age of the woman and the number of preovulatory follicles. Reprod Genet 1996; 13(4): 310-314, Apr.
17. **Frederick JL, Denker MS, Rojas A, Horta I, Stone SC, Asch RH, Balmaceda JP.:** Is there a role for ovarian stimulation and intrauterine insemination after age 40?. Hum Reprod 1994; 9(12): 2284-2286, Dec.
18. **Shenfield F, Doyle P, Valentine A, Steele SJ, Tan SL.:** Effects of age, gravidity and male infertility status on cumulative conception rates following artificial insemination with cryopreserved donor semen: Analysis of 2998 cycles of treatment in one center over 10 years. Hum Reprod 1993; 8(1): 60-64, Jan.
19. **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, Mar.
20. **Van der Westerlaken LA, Naajtgeboren N, Helmerhorst FM.:** Evaluation of pregnancy rates after intrauterine insemination according to indication, age, and sperm parametres. Reprod Genet 1998; 15(6): 359-364, Jul.
21. **Yang JH, Wu MY, Chao KH, Chen SU, Ho HN,**

- Yang YS.:** Controlled ovarian hyperstimulation and intrauterine insemination in subfertility. How many cycles are sufficient?. *Reprod Med* 1998; 43(10): 903-908, Oct.
22. **Legro RS, Sackelford DP, Moessner JM, Gnatuk CL, Dodson WC.:** ART in women 40 and over. Is the cost worth it?. *Reprod Med* 1997; 42(2): 76-82, Feb.
23. **Huges EG.:** The effectiveness of ovulation induction and intrauterine insemination in the treatment of persistent infertility: A meta-analysis. *Hum Reprod* 1997; 12(9): 1865-1872, Sep.
24. **Glezerman M.:** Two hundred and seventy cases of artificial donor insemination: Management and results. *Fertil Steril* 1981; 35(2): 180-187, Feb.
25. **Parés P, Bordás JR, Sáiz MJ, Suñol J, Bassas LI, Viscasillas P.:** Estudio prospectivo y comparativo entre tres métodos de inseminación artificial. *Clin Investig Ginecol Obstet* 1999; 26(2): 60-65, Feb.
26. **Gregoriou O, Vitoratos N, Papadias C, Konidaris S, Gargaropoulos A, Rizos D.:** Pregnancy rates in gonadotrophin stimulated cycles with timed intercourse or intrauterine insemination for the treatment of male subfertility. *Obstet Gynecol Reprod Biol* 1996; 64(2): 213-216, Feb.
27. **Remohí J, Grimalt L, Pellicer A.:** Inseminación artificial conyugal como alternativa previa a la fecundación in vitro (FIV). *Actualidad en reproducción humana* 1992; 1(1): 11-14, Apr.
28. **Viscasillas P, Brassesco M.:** Inseminación artificial. En: Vanrell JA, Calaf J, Balash J, Viscasillas P. *Fertilidad y esterilidad humanas*. Masson-Salvat 1994; pag. 371-84.