

## Embarazo múltiple en inseminación artificial conyugal en España: incidencia y conductas de prevención

### *Multiple pregnancy from intrauterine insemination in Spain: incidence and prevention policies*

Silvia Fernández-Shaw<sup>1</sup>, Federico Pérez Milán<sup>2</sup>, Elisabetta Ricciarelli<sup>3</sup>, Isidoro Bruna<sup>4</sup>, Ana Monzó<sup>5</sup>, Javier Martínez-Salazar<sup>6</sup>, Manuel Ardoy<sup>2</sup>, María José Torelló<sup>7</sup>, Juan Vila<sup>8</sup>, José María Gris<sup>9</sup>, Raquel Herrer<sup>6</sup>, Irene Matarranz<sup>10</sup>, Victoria Verdú<sup>11</sup>, Gemma Arroyo<sup>12</sup>. Grupo de Interés sobre Salud Embrionaria y Prevención del Embarazo Múltiple. Sociedad Española de Fertilidad.

<sup>1</sup>URH-García del Real Madrid, <sup>2</sup>Hospital Gregorio Marañón Madrid, <sup>3</sup>Clínica FIV-Madrid, <sup>4</sup>Hospital de Madrid-Montepíncipe Madrid, <sup>5</sup>Hospital Universitario La Fe Valencia, <sup>6</sup>IVI Madrid, <sup>7</sup>Clínica Quirón Barcelona, <sup>8</sup>Laboratorios Serono Madrid, <sup>9</sup>Hospital Vall D'Hebron, Barcelona, <sup>10</sup>Clínica Tambre Madrid, <sup>11</sup>Ginefiv Madrid, <sup>12</sup>Instituto Universitario Dexeus.

### **Resumen**

**Objetivo:** Conocer los métodos y criterios aplicados en nuestro medio para controlar el riesgo de embarazo múltiple en inseminación artificial conyugal (IAC).

**Método:** Cuestionario semiestructurado con opciones de respuesta predefinidas y respuestas libres complementarias, para recoger los datos referidos a la IAC asociada a estimulación ovárica con gonadotropinas en el año 2003. Entre otros se recogieron la importancia concedida a los factores de riesgo de embarazo múltiple, procedimientos de monitorización del ciclo, y circunstancias que aconsejan cancelar un ciclo de IAC para reducir el embarazo múltiple.

**Resultados:** Se recogieron datos de 6114 ciclos de IAC realizados en 17 centros, de los que el 3,5% fueron cancelados por riesgo de embarazo múltiple. Se registraron 139 (16,8%) gestaciones múltiples: 131 gemelares (15,9%) y 8 triples (0,9%). La mayoría de los centros consideran como factor de riesgo de máxima importancia el número de folículos, seguido por concentración plasmática de estradiol, edad, número de ciclo y diagnóstico. Todos los centros monitorizaron los tratamientos con ecografía transvaginal, mientras que la determinación del estradiol fue selectiva en algunos centros (47%) y rutinaria en otros (35%). Hay una gran diversidad en los valores de los parámetros utilizados para la cancelación de la IAC por riesgo excesivo de embarazo múltiple (número de folículos en desarrollo, diámetros foliculares que se consideran relevantes para el recuento y cifra de estradiol plasmático establecida como límite de seguridad).

---

**Correspondencia:** Dra. Sylvia Fernández-Shaw  
URH- García del Real  
C/ Ana Teresa 30  
28023 (Aravaca) Madrid  
sfshaw@urh.es

Conclusiones: *Salvo que limitemos el número de folículos totales a uno o dos es prácticamente imposible imponer un nivel absoluto de estradiol sérico y un número folículos concreto que evite con certeza absoluta la aparición de embarazos triples. Sin embargo es importante tener en cuenta que la tasa de embarazo no disminuye al disminuir el riesgo de embarazo múltiple y la tasa de cancelación no es mayor en centros con una menor tasa de múltiples.*

**Palabras clave:** Embarazo múltiple. IAC. Inseminación.

### **Summary**

**Objective:** *Finding methods and criteria applied in our environment to control the risk of multiple pregnancy in intrauterine insemination (IUI).*

**Method:** *Semistructured questionnaire with predefined answer options and complementary free answers, to collect data referred to IUI associated with gonadotrophins ovarian stimulation in 2003. Among others, we collected data on the importance given to risk factors associated with multiple pregnancy, clinical protocols to monitor the cycle and circumstances that recommend the cancellation of an IUI cycle to prevent multiple pregnancy.*

**Results:** *Data from 6114 IUI cycles from 17 clinics were collected. Only 3.5% cycles were cancelled due to multiple pregnancy risk. We registered 139 multiple pregnancies: 131 twins (15.9%) and 8 triplets (0.9%). The majority of centres considered that the number of follicles was the main risk factor, followed by the levels of serum oestradiol, age, number of cycle and diagnosis. All centres monitored cycles with transvaginal ultrasound, while measuring serum oestradiol was selective in some centres (47%) and a routine practice in others (35%). There is great variability in the values of the parameters used to cancel IUI due to multiple pregnancy risk (number of mature follicles, follicle diameter considered relevant for counting and levels of serum oestradiol)*

**Conclusion:** *Unless we limit the number of total follicles to one or two, it is practically impossible to impose an absolute level of oestradiol and number of follicles that will prevent with absolute certainty triplet pregnancies. However, it is important to notice that pregnancy rates do not decrease when diminishing the risk of multiple pregnancies, and centers with low rates of multiple pregnancies do not have high cancellation rates.*

**Key words:** Multiple pregnancy. IUI. Intrauterine insemination.

## **INTRODUCCIÓN**

El embarazo múltiple es la complicación más frecuente de los tratamientos de reproducción asistida, y sin duda la de mayor relevancia socio-sanitaria (1). La mayoría de los embarazos múltiples están asociados a tratamientos de fecundación in vitro (FIV) en los se ha realizado una transferencia de dos o más embriones. Otros tratamientos de estimulación ovárica menos intensa, como los empleados en inducción de la ovulación o en inseminación artificial, también generan embarazo múltiples; en concreto, las gestaciones múltiples de alto grado (tres o más fetos) se asocian especialmente a éstos últimos (2, 3). Sin embargo es llamativa la escasez de recomendaciones por cuerpos oficiales o extraoficiales para evitar los embarazos múltiples (de trillizos o más) derivados de estos tratamientos (4, 5).

Los tratamientos de estimulación ovárica destinados a la inducción de la ovulación o asociados a la inseminación artificial persiguen normalmente el desarrollo mono u oligofolicular. Para el control de la respuesta ovárica se aplican criterios ecográficos y analíticos destinados a lograr la máxima probabilidad de embarazo con el menor riesgo posible de embarazo múltiple. Por lo tanto estas variables podrían ser la base para establecer recomendaciones adecuadas (6). En la práctica, aunque se han definido criterios de seguridad basados en la edad de la pacientes, el número de folículos y los niveles de estradiol sérico fácilmente aplicables (7, 8), existe aún gran heterogeneidad de conductas clínicas al respecto.

El objetivo de este estudio es conocer los métodos y criterios aplicados en nuestro medio para controlar el riesgo de embarazo múltiple en inseminación arti-

ficial conyugal (IAC). Para ello, hemos analizado los ciclos de IAC asociados a estimulación ovárica con gonadotropinas realizados durante 2003 en una serie de centros españoles de reproducción asistida. Se han considerado variables que podrían determinar los resultados obtenidos en relación con tasas de gestación y embarazo múltiple. Se ha recogido y analizado información sobre indicación del tratamiento, edad y FSH basal de la mujer, evaluación seminal y otras variables adicionales.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Por iniciativa del Grupo de Salud Embrionaria de la Sociedad Española de Fertilidad, se remitió un cuestionario a todos los centros españoles de reproducción asistida legalmente autorizados para la realización de inseminación artificial conyugal, solicitando los datos de interés para el estudio referidos al año 2003. Los centros contestaron la encuesta de forma anónima, para garantizar la confidencialidad y con ello favorecer la participación.

Mediante un cuestionario semiestructurado con opciones de respuesta predefinidas y respuestas libres complementarias, se solicitó información sobre las siguientes variables:

- Ubicación geográfica del centro.
- Titularidad del centro (pública, privada o mixta).
- Existencia de registro de IAC en el centro.
- Número de ciclos IAC estimulados con gonadotropinas: iniciados, cancelados y completados.
- Número total de embarazos clínicos (visualización ecográfica del saco gestacional, independientemente de la evolución posterior).
- Evolución de las gestaciones: gestaciones evolutivas, abortos, embarazos ectópicos, muertes fetales (>22 semanas), gestaciones de evolución desconocida.
- Número de ciclos de IAC recomendados habitualmente como programa terapéutico.
- Importancia concedida a los factores de riesgo de embarazo múltiple asociado a IAC, ordenando de mayor a menor valor pronóstico: edad de la paciente, número de folículos, valor de estradiol el día de HCG, número de ciclo y factor causal.
- Procedimientos de monitorización del ciclo:
  - o Ecografía: siempre, ocasionalmente o nunca.
  - o Estradiol plasmático: siempre, ocasionalmente o nunca.
  - o Método de medición ecográfica del diámetro foli-

cular: diámetro máximo, media de dos o de tres diámetros.

- o Diámetro folicular mínimo considerado adecuado para administrar la dosis de gonadotropina coriónica humana (HCG)
- o Circunstancias que aconsejan cancelar un ciclo de IAC para reducir el riesgo de embarazo múltiple: número de folículos, tamaño folicular, estradiol plasmático y/o otros criterios.
- Propuesta de alternativas a la cancelación de IACs: conversión a ciclo de FIV, administración de agonistas de la hormona hipotalámica liberadora de gonadotropinas (GnRH) para la descarga ovulatoria, aspiración de folículos supernumerarios, y otros procedimientos.
- Criterios de inclusión y exclusión para el tratamiento de IAC con definición de valores críticos para la decisión en las siguientes variables: edad, FSH basal, prueba de recuperación de espermatozoides móviles progresivos (REM), morfología espermática u otra técnica de evaluación seminal e indicación de la IAC (factor masculino, esterilidad de origen desconocido, factor cervical, endometriosis, serodiscordancia para infección por VIH, factor tubárico unilateral, factor uterino, ovarios poliquísticos, fallo ovárico, presencia de más de un factor diagnóstico u otros).

Las variables categóricas se han descrito mediante su distribución de frecuencias, y las continuas mediante estadísticos centrales (media y mediana), y de dispersión, (desviación típica, rango y distribución percentilar).

Los estudios inferenciales bivariantes se han realizado contrastando previamente la normalidad de las distribuciones, y aplicando las pruebas adecuadas a la naturaleza y normalidad de las variables: comparación de medias para muestras independientes, comparación de proporciones (comparación unilateral de superioridad) y análisis de la varianza. Las diferencias observadas se han considerado estadísticamente significativas a partir de un valor de  $p$  inferior a 0,05.

El estudio estadístico han sido efectuados con el paquete informático SPSS versión 14.0 para Windows.

## RESULTADOS

Tras la remisión del cuestionario a los 187 centros acreditados para realizar esta técnica en 2003, se recibió contestación de 17, lo que representa una tasa de respuesta del 9,0 %. Los datos obtenidos se refieren a

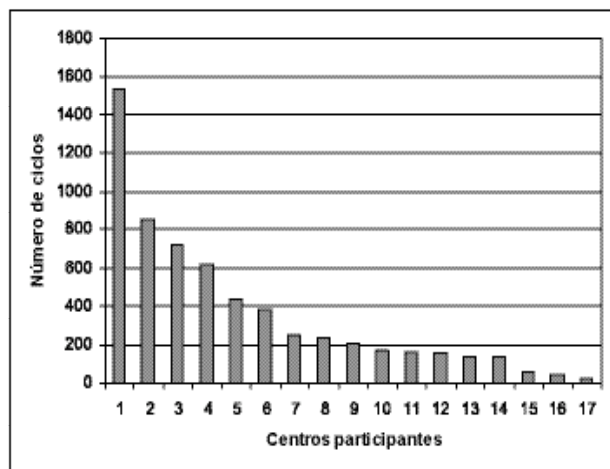
un total 6114 ciclos iniciados. La ubicación de los centros participantes se detalla en la tabla 1. La titularidad de los centros era privada en 12 casos, pública en 4 y mixta en uno. Todos los centros que contestaron la encuesta contaban con registro habitual de ciclos de IAC.

**Tabla 1**

*Ubicación geográfica de los centros participantes en la encuesta*

Comunidad Autónoma	Número de centros	Número de ciclos N	%
Madrid	7	2785	45,5
Cataluña	4	2150	35,1
Valencia	4	889	14,5
Castilla-La Mancha	1	235	3,8
Canarias	1	55	0,9
Total	17	6114	100

La distribución de los centros participantes en función del número de ciclos iniciados durante el periodo de estudio se muestra en la figura 1. El 25 % de los ciclos analizados en el estudio procede de un único centro, cuya aportación resultó sustancialmente superior a la del resto de centros, ya que el siguiente en volumen de tratamientos aportó el 14 % de la muestra de ciclos.

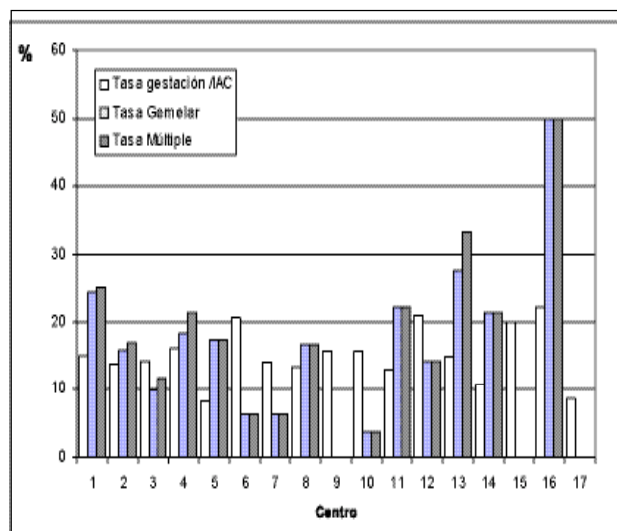


**Figura 1**

*Distribución de los centros participantes en función del número de ciclos iniciados*

De los 6114 ciclos de IAC estimulados con gonadotropinas, 5556 concluyeron en inseminación y 558 fueron cancelados, representa una tasa de cancelación del 9,1%. La cancelación se debió a riesgo no aceptable de embarazo múltiple en 198 ciclos, lo que representa el 3,5% de los ciclos totales y un 35,4% del to-

tal de ciclos cancelados. Los 5556 ciclos con inseminación produjeron 823 gestaciones, es decir, se obtuvo una tasa global de embarazo por ciclo iniciado del 13,4% y por inseminación del 14,8%. La tasa de gestación por inseminación según centro varió entre 8,2% y 22,2%, con una media de 15,0% y una desviación típica de 4%. Se registraron 139 gestaciones múltiples, que constituyen el 16,8% de los embarazos obtenidos. De éstas, 131 fueron gemelares (15,9% de las gestaciones) y 8 triples (0,9% de las gestaciones). No hubo ninguna gestación con cuatro o más sacos. La tasa de gestación gemelar y la tasa de gestación múltiple global por centro participante se ilustran en la figura 2. Seis centros registraron una tasa de múltiples por encima del 20%, 5 centros la mantienen entre el 10 y el 20% y sólo seis centros la tienen por debajo del 10%. El grupo de centros con tasa de gestación gemelar y/o múltiple superior al 20% comprende al que más ciclos aportó a la muestra (1536 ciclos) y otros cinco con contribuciones de diversa cuantía (43, 135, 136, 159 y 167 ciclos). El centro con mayor tasa de gestación gemelar y múltiple (50%) fue también el de menor contribución en número de ciclos (n = 23). En más de la mitad de los centros (9 de los 17) no se registraron gestaciones triples.



**Figura 2**

*Tasas de gestación por IAC y de gestación gemelar y múltiple global según centro participante*

La evolución de las gestaciones fue seguida en 16 de los 17 centros, y se conoció la evolución del embarazo hasta su finalización en 663 casos de 722 (91,8%). La tasa media de aborto fue del 16,5% (110 abortos/823 gestaciones), que destaca sobretodo por su variabilidad entre los centros (del 0 al 39%). Se

produjeron 21 embarazos ectópicos y 8 muertes fetales que suponen respectivamente el 3,1% y el 1,2% de las gestaciones con evolución conocida.

En relación con el número máximo de inseminaciones, 16 de los 17 centros indican la realización de 3 ó 4 ciclos, y sólo 1 centro establece el límite máximo en 5-6 ciclos.

En relación con la importancia que los centros encuestados conceden en su práctica clínica a los diferentes factores pronósticos de gestación múltiple asociados a IAC que se proponían en la encuesta, la tabla 2 muestra cómo la casi totalidad de los centros consideran como factor de riesgo de máxima importancia el número de folículos. La concentración plasmática de estradiol es el segundo factor de riesgo en orden de relevancia para 8 de los 17 centros, y 5 (29,4 %) asignan este lugar de importancia a la edad de paciente. Las respuestas de los centros sobre el tercer factor de riesgo en orden de capacidad predictiva de gestación múltiple resultaron menos homogéneas, mientras que el grado de acuerdo con respecto a los factores 4º y 5º resultó próximo al 50 % al señalar el número de ciclos y la causa de la esterilidad respectivamente.

**Tabla 2**

*Factores pronósticos considerados con más frecuencia en la prevención de la gestación múltiple y orden de importancia en los centros encuestados*

Nº orden	Factor pronóstico	Centros	
		N	%
1º	Número de folículos	16	94,1
2º	Estradiol plasmático	8	47,0
	Edad de la paciente	5	29,4
3º	Edad	5	29,4
	Número de ciclo	4	23,5
	Estradiol plasmático	4	23,5
4º	Número de ciclos	7	41,1
5º	Diagnóstico	8	47,0

La tabla 3 refleja los resultados terapéuticos considerando los centros en función del método de control del tratamiento de estimulación ovárica. Todos los centros aplicaban la ecografía transvaginal en la monitorización de la respuesta ovárica. Con respecto al uso de la determinación del estradiol, la conducta más frecuente entre los centros fue el uso selectivo de esta prueba, que se aplicó en 8 de los 17 centros, en los que se realizaron 2181 de los 6114 ciclos integrantes de la muestra. En 6 centros esta prueba se aplicaba rutinariamente al seguimiento de los ciclos de estimulación ovárica de IAC, y en los dos restantes

no informaron respecto a su hábito en relación con esta prueba diagnóstica. Uno de los dos centros incluido en éste último grupo fue el que aportó mayor número de ciclos de IAC a la serie (n=1536), y su tasa de gestación gemelar individual fue del 24,4 %.

Si comparamos (mediante la prueba de Chi cuadrado) la proporción de gestaciones múltiples y únicas considerando sólo los ciclos con estradiol sistemático frente a los ciclos controlados con estradiol selectivo, no se aprecian diferencias significativas en tasa de gestación múltiple (gemelar+triple). Sin embargo, al comparar la condición gestación sí/no frente a estradiol sistemático sí/no, sale una asociación significativa entre uso sistemático del estradiol y probabilidad de gestación ( $p < 0,0001$ ). Ello quiere decir que la diferencia entre la tasa de gestación del 18,1 % del grupo de centros que utilizan estradiol sistemático y la del 13,6 % del grupo que lo usa selectivamente alcanzaría significación estadística.

Con respecto al método de medición del tamaño folicular, éste se registra según el diámetro máximo del folículo en el 58,8% de los centros (n=10), mientras que en el 41,1% de los centros (n=7) se considera la media de los dos diámetros foliculares máximos en el plano de mayor dimensión folicular. La mayoría de los centros (n=13; 76%) coincide en considerar 18 mm como el diámetro folicular adecuado para administrar la dosis final de HCG, mientras que tres centros establecen dicho límite en 17 mm y uno en 19 mm.

La tabla 4 resume los criterios de cancelación de la IAC por riesgo excesivo de embarazo múltiple en función del número de folículos en desarrollo, los diámetros foliculares que se consideran relevantes para el recuento y la cifra de estradiol plasmático establecida como límite de seguridad. Seis de los 17 centros (40%) cancelan ciclos a partir de la existencia de tres o más folículos (40%); otros seis centros (40%) adoptan la decisión de cancelar el ciclo a partir de 4 o más folículos y sólo tres centros cancelan la IAC ante la existencia de 5 o más folículos (20%). La valoración conjunta del tamaño folicular y los niveles de estradiol determinado sistemática o selectivamente son considerados como principal criterio para la cancelación en el 76,4% de los centros (n=13). Se consideran folículos relevantes a efectos de recuento para indicar la cancelación los de tamaño  $\geq 14$ mm en 2 centros (15,3%),  $\geq 15$  mm en 3 centros (23%),  $\geq 16$ mm en 6 centros (46,1 %), ó  $\geq 17$ mm en un solo centro (7,6%). Los niveles de estradiol plasmático se consideran de riesgo a partir de 500-1000 pg/ml en 5 centros (38,4%), de 1000 a 1500 pg/ml en 6 centros (46,1%) y de 1500 a 2000 pg/ml en 2 centros (15,3%). Tres

**Tabla 3**

*Clasificación de los centros participantes en función del tipo de monitorización del tratamiento, y tasas de gestación global, gemelar, triple y múltiple global por inseminación*

Procedimiento monitorización	Número centros	Número ciclos	Tasas de gestación (%)		
			Global por inseminación	Gemelar	Triple
Ecografía y estradiol sistemáticos	6	2027	18,1	14,1	2,5
Ecografía sistemática y estradiol ocasional	8	2181	13,6	13,4	0,7
Sólo ecografía	1	235	13,3	16,6	-
Ecografía sin indicación de uso del estradiol	2	1671	12,5	24,2	0,5

**Tabla 4**

*Criterios de cancelación de ciclos de IAC aplicadas por los diferentes centros*

Nº folículos	Diámetro folicular (mm)	Estradiol máximo (pg/ml)	Nº centros
≥ 3 folículos	15	500-1000	3
	16	No responde	1
	18	1000-1500	1
	No responde	1500-2000	1
≥4 folículos	14	1000-1500	1
	16	1000-1500	4
	No responde	No responde	1
≥ 5 folículos	14	500-1000	1
	16	1500-2000	1
	No responde	No responde	1

centros no especifican el diámetro folicular considerado relevante para la estimación del riesgo de gestación múltiple según el número de folículos en desarrollo, y dos de ellos no especifican tampoco el límite de estradiol plasmático considerado con dicho propósito.

La tabla 5 muestra las tasas medias de gestación por IAC, de cancelación y de aborto estratificando los centros según su tasa de gestación múltiple. La comparación de proporciones entre grupos de centros según tasa de embarazo múltiple mediante la prueba de Kruskal-Wallis no muestra diferencias significativas en ninguna de las variables analizadas.

La combinación de criterios de decisión aplicada con mayor frecuencia para la cancelación de ciclos es, como se ha señalado anteriormente, la presencia de 4 ó más folículos, iguales o mayores de 16mm con un estradiol de 1000-1500 pg/ml. Ninguno de los centros que utilizó el criterio mayoritario registró em-

barazos triples en el 2003 aunque su tasa de gemelares varió del 0 al 50% (Tabla 6).

Se ofrece FIV como alternativa a cancelar el ciclo de IAC en el 76.4% de los centros (n=13), y el uso de agonistas en el 29.4% (5 centros). Ningún centro ofrece la aspiración de folículos previa a la IAC como alternativa a la cancelación.

Por último entre los criterios de inclusión de las parejas para un tratamiento de IAC se considera la edad de la mujer en un 87% de los centros (n=15). Siendo la edad límite considerada aceptable para la IAC los 38 años en 7 centros (46.6%), 37 años en 3 centros (20%), 40 años para 2 centros (13.3%) y 42 años para 1 centro (6.6%). Dos centros no contestaron a la pregunta sobre la edad límite de tratamiento a pesar considerarlo un factor a tener en cuenta. La FSH basal es un criterio de inclusión para el 70.5% de los centros (n=12). Seis centros (50%) ponen el límite en una FSH basal de 10; dos centros (16.6%)

**Tabla 5**

Tasa de embarazo, cancelación, abortos y ectópicos en los centros según la proporción de embarazos múltiples conseguidos.

Tasa gestación múltiple	Nº centros	Nº total ciclos	Tasa gestación/IAC (%)*	Tasa cancelación (%)*	Tasa Aborto (%)*	Tasa g. ectópica (%)*
≤10%	6	1089	15.5	1.9	17.3	2.2
11-19%	5	2399	14	5.5	11.1	0.8
≥20%	6	2626	15.2	3.2	15.8	3.3

Prueba de Kruskal-Wallis:  $p > 0,05$

**Tabla 6**

Criterios de cancelación de ciclos por riesgo de embarazo múltiple según la proporción de embarazos múltiples conseguidos.

Tasa de múltiples	Número de folículos*	Tamaño folicular*	Estradiol plasmático (pg/ml)**
≤10%	≥ 4 fol (3 centros)	16 mm	1000-1500
	≥4 fol (1 centro)	14 mm	1000-1500
	≥3 fol (1 centro)	No responde	1500-2000
	1 centro no responde	No responde	No responde
11-19%	≥3 fol (2 centros)	15 mm	500-1000
	≥3 fol (1 centro)	16 mm	No responde
	≥5 fol (1 centro)	14 mm	500-1000
	≥5 fol (1 centro)	16 mm	1500-2000
≥20%	≥3 fol (1 centro)	15 mm	500-1000
	≥3 fol (1 centro)	18 mm	1000-1500
	≥4 fol (1 centro)	16 mm	1000-1500
	≥4 fol (1 centro)	No responde	No responde
	≥5 fol (1 centro)	No responde	No responde
	1 centro no responde	17 mm	500-1000

\* Coeficiente de correlación de Spearman:  $p > 0,05$   
 \*\* Prueba Tau de Kendall:  $p > 0,05$

ponen el límite en 15; un centro (8.3%) en 20 y otro centro (8.3%) en 25. La recuperación de espermatozoides móviles (REM) en un seminograma diagnóstico es también un criterio de inclusión para el 94% de los centros (n=16), aunque los límites son variados. La mayoría de los centros (n=6; 40%) exige 5 millones de REM para realizar IACs; 3 centros (18.7%) exigen un REM de 10 millones; 2 centros (13.3%) exigen 3 millones y otros 2 (13.3%) exigen 2 millones; y por último un centro (6.2%) exige 6 millones y otro (6.2%) exige sólo 1 millón de REM. Un centro no dio el punto de corte utilizado. La morfología espermática es considerada en 7 centros (41%) antes de ofrecer IACs a las parejas, mientras que en 8 centros (58%) no lo tienen en cuenta. Además un centro estu-

dia la presencia de anticuerpos antiespermatozoides antes de ofrecer IACs y otros dos centros miden la movilidad progresiva en fresco y sólo ofrece IAC si esta es superior al 15%.

En cuanto al diagnóstico adecuado para ofrecer IAC, todos los centros coinciden en ofrecerlo ante la esterilidad de origen desconocida y el ovario poli-quístico, y la mayoría lo ofrece en presencia de factor masculino (16 centros; 94%), factor uterino (15 centros; 88%), factor cervical (14 centros; 82%) y factor tubárico unilateral (12 centros; 70%). Sin embargo la IAC es desaconsejada mayoritariamente en presencia de fallo ovárico (13 centros; 76%), serodiscordancia de HIV (12 centros; 70%), o endometriosis (10 centros; 59%).

## DISCUSIÓN

El objetivo de este trabajo es conocer como se realizan los ciclos de inseminación en nuestro medio, a qué pacientes se les recomienda el tratamiento, cuantas veces, como se monitorizan las estimulaciones ováricas y cómo se maneja el riesgo de embarazo múltiple.

La tasa de embarazo en los ciclos estudiados (13.4% por ciclo y 14.8% por inseminación) es similar a la media europea (12% en 2003). La tasa de múltiples es también semejante a la europea. El presente estudio evalúa los embarazos múltiples según la ecografía realizada en la sexta semana de embarazo, mientras que el estudio europeo describe sólo los partos múltiples por lo que el porcentaje debe ser evidentemente menor. La tasa de múltiples en nuestro estudio fue del 16.8% (15.9% gemelares y 0.9% triples). En Europa en el 2003 se registraron un 13.1% de partos múltiples derivados de inseminaciones (11.04% gemelares y 2.06% triples). Pero si miramos los datos recogidos por la ESHRE sobre los ciclos de IAC realizados en España en el 2003, veremos que de 6941 ciclos se registró una tasa de embarazo del 14% con un 15% de partos múltiples (12,7% gemelares y 2,3% de triples) (29). Los 17 centros participantes en nuestro estudio, que realizan un número de ciclos no muy inferior a los presentados a la ESHRE por España en el año 2003 (6114 vs 6941), en conjunto, consiguen disminuir el porcentaje de embarazos triples a expensas de aumentar los gemelares. Es posible que el presente estudio no refleje la realidad española sino que esté sesgado a favor de grupos con un interés especial en evitar embarazos de trillizos y grandes múltiples.

Algunos criterios clínicos de inclusión para el tratamiento con IAC son utilizados con gran uniformidad por las unidades de reproducción participantes, así como el número de ciclos indicados (3 ó 4 en el 94.1% de los centros). La edad de la mujer es considerada el factor pronóstico más importante para el 87% de los centros, pero sin embargo el límite de edad adecuado para recomendar la IAC varía del 37 a 42 años, siendo el límite de 38 años el más utilizado (46.6% de los centros). La FSH basal es el segundo factor en importancia a la hora de recomendar la IAC en el 70,5% de los centros, pero de nuevo el límite se establece entre 10 y 25 mUI/ml, con el 50% de los centros utilizando el límite de 10. El factor masculino es obviamente determinante también para la iniciación del tratamiento. Aunque el límite de REM adecuado varía de uno a diez millones, se utilizan 5 mi-

llones de REM como límite en el 40% de los centros. La morfología espermática es importante en casi la mitad de los centros (41%) mientras que la otra mitad (58%) no la considera como un factor determinante. En cuanto al diagnóstico, la mayoría de los centros no indicaría tratar a parejas con fallo ovárico, serodiscordancia de HIV o endometriosis, mientras que sí se recomienda en factor tubárico unilateral, factor uterino, cervical, masculino, ovario poliquístico y esterilidad de origen desconocido.

La uniformidad es algo menor cuando analizamos la manera en la que los centros monitorizan los ciclos de tratamiento. La mitad de los centros considera que el uso de la ecografía transvaginal debe ir acompañado de la medición sistemática del estradiol sérico, mientras que la otra mitad recomienda sólo la medición ocasional de los niveles de estradiol. Teniendo en cuenta sólo esta variable se observa una asociación significativa entre uso sistemático del estradiol y probabilidad de gestación ( $p < 0,0001$ ). Ello quiere decir que la diferencia entre la tasa de gestación del 18,1 % del grupo de centros que utilizan estradiol sistemático y la del 13,6 % del grupo que lo usa selectivamente alcanza significación estadística. En realidad, el uso de la Chi cuadrado para comparar estas dos tasas encierra una falacia, ya que las observaciones proceden de poblaciones distintas, y la comparación de proporciones sólo puede hacerse cuando la observación de la aparición o no del fenómeno se ha producido en condiciones homogéneas (como se supone que ocurre en los metaanálisis) La interpretación no podría ser entonces que el uso sistemático del estradiol en la monitorización de los ciclos permite incrementar significativamente la tasa de gestación ya que no se trata de una serie de estudios prospectivos aleatorizados individuales. Sin embargo esta observación podría sugerir la necesidad de realizar un estudio al respecto.

Las ecografías trans vaginales, declaradas por todos los grupos como elemento fundamental para la monitorización de los tratamientos, pueden tener interpretaciones ligeramente diferentes. La mayoría de los centros realiza una única medición de diámetro folicular máximo para determinar el tamaño folicular, sin embargo hasta el 41% de los centros prefiere utilizar la media entre dos diámetros foliculares como valor del tamaño folicular. La mayoría de los centros (76%) coincide en utilizar 18mm como el tamaño folicular adecuado para la administración de HCG. Sin embargo, si preguntamos cuál es el diámetro folicular mínimo para considerar que un folículo pueda contener un ovocito maduro, las respuestas varían de 14 a 18mm. Conocer la diversidad en estos conceptos básicos es importante a la hora de intentar elaborar re-



comendaciones para una buena práctica médica en tratamientos que conlleven una estimulación ovárica, y que resulten en un riesgo bajo de hiperestimulación ovárica y de embarazo múltiple.

Los factores pronósticos más utilizados por los centros participantes para pronosticar el riesgo de embarazo múltiple son por orden de importancia el número de folículos, el estradiol plasmático, la edad de la paciente, el número de ciclo y el diagnóstico de la pareja. Preguntados por los puntos de corte establecidos para la cancelación de los ciclos según el número de folículos vistos en ecografía se establecen 3 grupos: a) Seis centros cancelan ciclos con 3 o más folículos, b) 6 centros con 4 o más folículos y c) 3 centros con 5 o más folículos. La interpretación de estos datos en su relación a la tasa de embarazo conseguida y al riesgo de embarazo múltiple es prácticamente imposible de realizar ya que dentro de cada grupo hay quienes contabilizan como maduros folículos de 14, 15, 16 ó 18mm. Esta misma diversidad es observada en la literatura. Así hay quienes cancelan ciclos de estimulación ovárica con más de 3 folículos  $\geq 14$ mm (9; 10; 11) ó  $\geq 16$ mm (12-15); otros cancelan con 4 o más folículos  $\geq 14$ mm (16; 17); o 3 ó 4 folículos  $\geq 10$ mm (18; 19); ó más de 6 folículos  $\geq 12$ mm (20), o más de 2 ó 3 folículos  $\geq 18$ mm (21- 23).

El nivel de estradiol asociado a un riesgo elevado de embarazo múltiple y que por tanto plantea la conveniencia de cancelar un ciclo es también muy variado entre los centros. Mientras 4 centros (23%) consideran que el riesgo existe a partir de niveles de estradiol comprendidos de 500 a 1000 pg/ml, 5 centros (29%) consideran que el límite correcto está entre 1000 y 1500 pg/ml, y otros dos centros (12%) lo establecen en 1500 a 2000 pg/ml. De nuevo esta diversidad está presente en la literatura. Así los límites establecidos se sitúan en 400 pg/ml (24), 600 pg/ml (25), 862 pg/ml (18), 935 pg/ml (3), 1000 pg/ml (19; 20; 23) o 2000 pg/ml (26; 27).

Cuando analizamos los datos de los centros agrupándolos según la tasa de embarazo múltiple, es decir aquellos que parecen arriesgar más, con un 20% de múltiples, frente a los que obtienen entre un 10 y un 20% de múltiples y aquellos que tienen menos de un 10% de múltiples, observamos que sus políticas de cancelación de ciclos son muy variadas, y no es posible concluir que una política sea más eficaz que otra en evitar los embarazos múltiples. Sí es posible sin embargo observar que la tasa de embarazo por inseminación no disminuye significativamente en los centros donde la incidencia de embarazo múltiple es menor, la tasa de cancelación no es mayor en centros con una menor tasa de múltiples; y por último, la tasa

de abortos y ectópicos es también semejante en los 3 grupos.

En conclusión, reconociendo que el riesgo de embarazo múltiple aumenta a medida que crece el número de folículos y los niveles de estradiol sérico, es lógico que cada centro establezca límites propios para la cancelación de los ciclos, teniendo en cuenta además la variedad de métodos para la medición del estradiol sérico en laboratorios diferentes y la variedad en la manera de medir los folículos. Salvo que limitemos el número de folículos totales a uno o dos es prácticamente imposible imponer un nivel absoluto de estradiol sérico y un número folículos concreto que evite con certeza absoluta la aparición de embarazos triples (28). Sin embargo es importante tener en cuenta que:

- La tasa de embarazo por inseminación no disminuye al disminuir el riesgo de embarazo múltiple
- La tasa de cancelación por riesgo de embarazo múltiple no es mayor en centros con una menor tasa de múltiples.
- El control de la estimulación ovárica mediante ecografía transvaginal acompañado de estradiol sérico podría aumentar la probabilidad de embarazo.

## BIBLIOGRAFÍA

1. **Romeu A, Monzó A, Fernandez-Colom PJ y Oehninger S.:** Gestación múltiple: ¿Hasta qué punto es un problema? Revista Iberoamericana de Fertilidad 2002; 19, 181-194
2. **Guzick DS, Carson SA, Coutifaris C, Overstreet JW.:** Efficacy of superovulation in intrauterine insemination in the treatment of infertility. N Engl J Med 1999; 340, 177-183.
3. **Gleicher N, Oleske DM, Tur-Kaspa I, Vidali A, Karande V.:** Reducing the risk of high-order multiple pregnancy after ovarian stimulation with gonadotropins. N Engl J Med 2000; 343, 2-7.
4. **Jones HW Jr, Schnorr JA.:** Multiple pregnancies: a call for action. Fertil Steril 2001; 75, 11-13.
5. **Soules MR, Chang J, Lipshultz L, Keye WR, Carson S.:** Multiple pregnancies: action is taking place. Fertil Steril 2001; 75, 15-16.
6. **Jones HW.:** Multiple births: how are we doing? Fertil Steril 2003; 79: 17-21.
7. **Tur R, Barri PN, Coroleu B, Buxaderas R, Parera N, Balasch J.:** Use of a prediction model for high-order multiple implantation after ovarian stimulation with gonadotropins. Fertil Steril 2005; 83, 116-121.
8. **Dickey RP, Taylor SN, Lu PY, Sartor BM, Rye PH, Pyrzak R.:** Relationship of follicle numbers and estra-

- diol levels to multiple implantation of 3606 intrauterine insemination cycles. *Fertil Steril* 2001; 75, 69-78.
9. **Farhi J, West C, Patel A, Jacobs HS.:** Treatment of anovulatory infertility: the problem of multiple pregnancy. *Hum Reprod* 1996; 11, 429-434.
  10. **Pitroff 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. *J Assist Reprod Genet* 1996; 13, 310-314.
  11. **Takokoro N, Vollenhoven B, Clark S, Baker G, Kovacs G, Burger H, et al.:** Cumulative pregnancy rates in couples with anovulatory infertility compared with unexplained infertility in an ovulation induction program. *Hum Reprod* 1997; 12, 1939-1944.
  12. **Yovich JL, Matson PL.:** The treatment of infertility by the high intrauterine insemination of husband's washed spermatozoa. *Hum Reprod* 1988; 3, 939-943.
  13. **White DM, Polson DW, Kiddy d, Sagle P, Watson H, Gilling-Smith C, Hamilton-Fariley D, Frnaks S.:** Induction of ovulation with low-dose gonadotropins in polycystic ovary syndrome: an analysis of 109 pregnancies in 225 women. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81, 3821-3824.
  14. **Homburg R, Howles CM.:** Low dose FSH therapy for anovulatory infertility associated with polycystic ovary syndrome: rationale, results, reflections and refinements. *Hum Reprod Update* 1999; 5, 493-499.
  15. **Calaf AJ, Ruiz Balda JA, Romeu SA, Caballero JL, Cano TI, Gomez Parga JL, Gonzalez BC, Escudero Rodriguez FJ.:** Ovulation induction with a starting dose of 50IU of recombinant follicle stimulating hormone in WHO Group II anovulatory women: the IO-50 study, a prospective, observational multicentre, open trial. *BJOG* 2003; 110, 1072-1077.
  16. **Kamrava MM, Seibel MM, Berger MJ, Thompson I, Taymor ML.:** Reversal of persistent anovulation in polycystic ovarian disease by administration of chronic low-dose follicle-stimulating hormone. *Fertil Steril* 1982; 37, 520-523.
  17. **Hughes JN, Cedrin-Durnerin I, Howles CM, Amram M, Angelini A, Balen A, Barbereau D, Birkhauser M, Boujenah A, De leo V y cols.:** The use of a decremental dose regime in patients treated with a chronic low dose step-up protocol for WHO Group II anovulation: a prospective randomized multicentre study. *Hum Reprod* 2006; 21, 2817-2822.
  18. **Tur R, Barri PN, Coroleu B, Buxaderas R, Martinez F, Balasch J.:** Risk factors for high-order multiple implantation after ovarian stimulation with gonadotropins: evidence from a large series of 1878 consecutive pregnancies in a single centre. *Hum Reprod* 2001; 16, 2124-2129.
  19. **Dickey RP, Taylor SN, Lu PY, Sartor BM, Rye PH, Pyrzak R.:** Risk factors for high-order pregnancy and multiple birth after controlled ovarian hyperstimulation: results of 4,062 intrauterine inseminated cycles. *Fertil Steril* 2005; 83, 671-683.
  20. **Valbuena D, Simon C, Romero JL, Remohi J, Pellicer A.:** Factors responsible for multiple pregnancies after ovarian stimulation and intrauterine insemination with gonadotropins. *J. Assist Reprod Genet* 1996; 13, 663-668.
  21. **Zikopoulos K, West CP, thong PW, Kacser EM, Morrison J, We FCW.:** Homologous intrauterine insemination has no advantage over timed natural intercourse when used in combination with ovulation induction for the treatment of unexplained infertility. *Hum Reprod* 1993; 8, 563-567.
  22. **Tomlison MJ, Amisshah-Arthur JB, Thompson KA, Kasrale JL, Bentick B.:** Prognostic indicators for intrauterine insemination (IUI): statistical model for IUI success. *Hum Reprod* 1996; 11, 1892-1896.
  23. **Hughes EG, Collins JA, Gunby JA.:** A randomized controlled trial of three low-dose gonadotropins protocols for unexplained infertility. *Hum Reprod* 1998; 13, 1527-1531.
  24. **Kemmann E, Bohrer M, Shelden R, Fiasconaro G, Beardsley L.:** Active ovulation management increases the monthly probability of pregnancy occurrence in ovulatory women who receive intrauterine insemination. *Fertil Steril* 1987; 48, 916-920.
  25. **Schenker JG, Yarkoni S, Gmat M.:** Multiple pregnancies following induction of ovulation. *Fertil Steril* 1981; 35, 105-123.
  26. **Remohi J, Gastaldi C, Patrizio P, Gerli S, Ord T, Asch RH et al.:** Intrauterine insemination and controlled ovarian hyperstimulation in cycles before GIFT. *Hum Reprod* 1989; 4, 918-920.
  27. **Vollenhoven B, Selub M, Davidson O, Lefkow H, Henault M, serpa N, Hund TT.:** Treating infertility: controlled ovarian hyperstimulation using human menopausal gonadotropin in combination with intrauterine insemination. *J Reprod Med* 1996; 41, 658-664.
  28. **Rosenwaks X, Cheng PH.:** High-order multiple pregnancy: is it matter of inaction or a consequence of practice patterns? *Fertil Steril* 2003; 79, 25-26.
  29. **Andersen AN, Goossens V, Gianaroli L, Felberbaum R, de Mouzon J y Nygren KG.:** Assisted reproductive technology in Europe, 2003. Results generated from European registers by ESHRE. *Hum Reprod* 2007; 22, 1513-1525.