



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**INSTITUTO PARA EL ESTUDIO DE LA CONCEPCION HUMANA**

**PROGRAMA ÚNICO DE ESPECIALIZACIONES MÉDICAS**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**RESULTADOS DE INSEMINACIÓN INTRAUTERINA HETERÓLOGA EN  
EL CENTRO DE FERTILIDAD IECH, COMPARACIÓN DE DOS  
PROTOCOLOS DE ESTIMULACIÓN ANTIESTRÓGENOS VS  
GONADOTROPINAS**

**TESIS PARA OBTENER EL GRADO DE SUBESPECIALIDAD EN:  
BIOLOGÍA DE LA REPRODUCCIÓN HUMANA**

**PRESENTA:**

**DRA. MARIA ROCIO MELENDEZ TREVIÑO**

**TUTOR:**

**DR. PEDRO GALACHE VEGA  
BIOLOGÍA DE LA REPRODUCCIÓN HUMANA**

**MONTERREY, NUEVO LEÓN A 29 DE FEBRERO DEL 2016**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## Índice

	Página
1.0 Justificación	4
2.0 Marco Teórico	7
2.1 Antecedentes	7
2.2 Inseminación artificial con muestra heteróloga	8
2.3 Tipos de protocolos a utilizar	15
2.3.1 Ciclo Natural	15
2.3.2 Citrato de clomifeno	19
2.3.3 Inhibidores de la Aromatasa	21
2.3.4 Gonadotropinas	23
3.0 Planteamiento del problema	28
4.0 Hipótesis	29
5.0 Objetivo	30
5.1 Objetivo principal	30
5.2 Objetivo secundario	30
6.0 Materiales y métodos	31
6.1 Diseño del estudio	31
6.2 Universo de estudio	31
6.3 Metodología	32
6.4 Población y muestra	34
6.5 Grupo de estudio	34
7.0 Criterios de selección	35
7.1 Criterios de inclusión	35
7.2 Criterios de exclusión	35
7.3 Criterios de eliminación	35
8.0 Instrumentos y procedimientos	36
9.0 Consideraciones éticas	37
10.0 Recursos	38
11.0 Resultados	39
12.0 Discusión	48
13.0 Conclusiones	51
14.0 Bibliografía	52
15.0 Anexos	57

## **AGRADECIMIENTOS**

A Dios por estar presente en todo momento y permitirme concluir esta etapa, a mis padres por su apoyo incondicional, Ismael por confiar en mi e impulsarme para lograr una nueva meta.

Llegar a esta etapa requirió de la ayuda de muchas personas imposible de nombrar todas, en especial a todos mis maestros de esta subespecialidad; al Dr. Pedro Galache por su gran enseñanza en la reproducción, además de compartirnos sus experiencias y darnos consejos de vida, al Dr. Roberto Santos por brindarnos su conocimiento en reproducción e inculcarnos la importancia de estar siempre actualizados; a mi jefe de enseñanza Dr. Julio Rosales que siempre me brindó su apoyo y ayuda en cada una de nuestras actividades, al Dr. Pablo Díaz, Dr. Iram Obeso, Ashanti Aguilar, Dr. Alberto Dávila, de quienes también aprendí mucho durante este camino.

A mis compañeros: Adriana, Efren, Ricardo, Lorenzo, Marco, César, Alfonso, Jaime, Abril, Angélica, a quienes tuve el placer de conocer y vivir esta experiencia juntos.

A las pacientes que pusieron su confianza en nosotros.

A todo el personal del IECH, enfermería, laboratorio, recepción, todos por ser un excelente equipo de trabajo y hacernos sentir como una familia.

## 1.0 JUSTIFICACIÓN

La infertilidad secundaria a un factor masculino alterado, ha ido en aumento, influyendo hasta en un 50% de las parejas con infertilidad.<sup>1</sup> Esta situación se ve agravada por múltiples factores como: contaminación ambiental, uso de anabólicos, enfermedades de transmisión sexual, tabaquismo, alcoholismo, drogadicción, obesidad y edad avanzada<sup>1</sup>.

La inseminación intrauterina (IIU) es un procedimiento común como tratamiento de infertilidad en casos de factor masculino leve a moderado, sin embargo, su efectividad no es consistente y el rol de la IIU vs la fertilización in vitro (FIV) dentro de los protocolos de tratamiento por infertilidad no han sido del todo claros.<sup>2</sup> Cuando se revisa la literatura reciente, parece haber una controversia entre aquellos que aún creen en el beneficio costo-efectividad de la inseminación intrauterina y los que creen lo contrario.<sup>3</sup> La IIU es un procedimiento simple, poco invasivo y relativamente poco costoso, pero con tasas de embarazo mucho menores, comparado con la FIV ó ICSI, que cada vez están mostrando tasas de éxito más altas y que hacen necesario que se establezca el papel de cada uno dentro de los tratamientos de fertilidad.

La tasas de embarazo publicadas para la inseminación intrauterina varían entre series revisadas, pero, en general, son de entre 5 y 70% por paciente y entre 10 a 20% por ciclo.<sup>2</sup> En México se reportan tasas de embarazo por inseminación intrauterina de hasta 20% en menores de 30 años, 15% de 30-34 años, 7-8% de 35-39 años y < 2% en > 40 años, con muestra heteróloga.<sup>1</sup>

La inseminación intrauterina heteróloga (uso de espermatozoides donados), es el tratamiento de elección en parejas con alteraciones severas del factor masculino, enfermedades genéticas, mujeres solteras o parejas homosexuales lésbicas. Para

*Resultados de inseminación intrauterina Heteróloga en el centro de Fertilidad IECH,  
comparación de antiestrógenos vs gonadotropinas*

realizar este procedimiento, el donante es previamente evaluado de forma psicológica y médica, realizando estudios infecciosos, hormonales, genéticos, etc.

La muestra donada es criopreservada y mantenida en cuarentena, para posteriormente repetir la evaluación infecciosa del donador y de aprobarse la muestra pasa a un catálogo a disposición de las parejas.<sup>4</sup>

La IIU puede ser realizada en un ciclo natural o estimulado. Se han creado y evaluado diversos esquemas de hiperestimulación ovárica combinados con el uso de IIU. En estos protocolos se utilizan distintas dosis de inhibidores de la aromatasas, citrato de clomifeno, solos o en combinación con gonadotropinas, así como gonadotropinas, recombinantes o urinarias, a dosis distintas. La razón del uso de la inducción de ovulación con IIU, aún en pacientes que ovulan normalmente es incrementar la eficiencia y probabilidad de la ovulación y así mejorar la probabilidad de embarazo.<sup>4</sup>

La estimulación ovárica aumenta la producción esteroidea, lo cual puede mejorar la posibilidad de fertilización e implantación del embrión.<sup>5</sup> El beneficio de un potencial incremento en las tasas de éxito con los ciclos estimulados comparados con los ciclos naturales, debe ser valorado y considerar los riesgos y beneficios del mismo. El incremento del costo por la medicación hormonal y el seguimiento ecográfico, así como las complicaciones potenciales por el uso de la medicación, como el síndrome de hiperestimulación ovárica y el incremento del embarazo múltiple son los principales temores a considerar.<sup>5</sup>

A las pacientes sin alteraciones en el factor femenino que solicitan o requieren inseminación con muestra heteróloga, se les recomienda realizar estimulación ovárica controlada para incrementar la posibilidad de embarazo, sin embargo, no existe de manera bien definida, cual es el protocolo ideal de estimulación ovárica a

utilizar en los casos con abordaje heterólogo; es por ello que el presente estudio se plantea la siguiente pregunta de estudio:

¿Cuál es el protocolo ideal (con mayor tasa de éxito) de estimulación ovárica controlada, en pacientes que llevan a cabo inseminación intrauterina con muestra heteróloga, atendidas en un Instituto de alta Especialidad?

## **2.0 MARCO TEÓRICO**

### **2.1 Antecedentes**

La historia de la inseminación artificial data de varios siglos atrás, y se dio inició en el ganado con la finalidad de mejorar las razas animales; sin embargo; en la especie Humana es relativamente reciente, se estima que fue en la década de 1770 que John Hunter (Londres) realiza el primer tratamiento exitoso de inseminación artificial, al aconsejar a un hombre con hipospadias severa, a recolectar su semen en una jeringa y colocarlo dentro de la vagina de su esposa<sup>1</sup>.. Para 1889, Ilya Ivanovich Ivanova, en Rusia, desarrolló los métodos de inseminación artificial modernos<sup>4</sup>, la introducción de la Inseminación Intrauterina Heteróloga (IIU-He) constituyó un gran impulso para la popularidad de la IIU, ya que por muchos años la IIU-He fue solamente indicada en casos de disfunción fisiológica o psicológica, como eyaculación retrógrada, vaginismo, hipospadia e impotencia. El primer caso de IIU-He fue comunicado por William Pankhurst, de Filadelfia, EE UU, en 1884<sup>5</sup>.

En el siglo pasado, se evaluaron diferentes métodos para mejorar las tasas de éxito de la IIU-He, como la utilización de la yema de huevo para proteger a los espermias de las bajas temperaturas (Phillip y Lardy, 1939)<sup>6</sup> o el uso de antibióticos junto con el inóculo de espermatozoides, desarrollado en la universidad de Cornell (Foote y Brotton, 1950)<sup>7,8</sup>, este preparado que contiene penicilina, estreptomina y polimixina B, fue usado por muchos años como preparación estándar para la protección contra una probable contaminación, y aún en la actualidad algunos consideran necesario seguir utilizando. En 1953, ocurrió el primer embarazo exitoso por inseminación con espermias descongelados; se produjo así el desarrollo de la criopreservación de semen con Bunge y Sherman, marcando un nuevo hito en la fertilización asistida y dando lugar en la década de

los 70s al surgimiento de los bancos de semen, los cuales han alcanzado gran popularidad, sobre todo en Estados Unidos.<sup>8</sup>

De esta forma el concepto actual de Inseminación intrauterina (IIU) es como el depósito de espermatozoides previamente preparados dentro de la cavidad uterina, sin efectuar un contacto sexual, con el fin de lograr un embarazo.<sup>9,10</sup> El principal motivo para el uso de la IIU es el hecho de que la infertilidad asociada a factor masculino ha ido en aumento (hasta en un 50% de las parejas con infertilidad), ya que la capacidad reproductiva masculina es afectada por múltiples factores ya antes mencionados. Puede categorizarse, según el origen o procedencia de los espermatozoides, en homóloga o conyugal y de donador o heteróloga.<sup>11</sup>

## **2.2 INSEMINACIÓN ARTIFICIAL CON MUESTRA HETÉROLOGA**

Las técnicas de reproducción asistida, como la inseminación intrauterina heteróloga, tienen como finalidad fundamental la intervención médica ante la infertilidad humana para facilitar la procreación en situaciones donde el factor masculino es severamente afectado, sin posibilidad de tratamiento, o donde no se cuenta con una pareja.<sup>12</sup> Sólo pueden llevarse a cabo cuando haya posibilidades razonables de éxito y no supongan riesgo grave para la salud de la mujer. Para lograr este objetivo, podrán llevarse a cabo sólo por personal calificado (médico especialista en ginecología y obstetricia con el adiestramiento adecuado para este procedimiento) con muestras obtenidas debidamente de un banco de semen con acreditación vigente de la Secretaría de Salud.<sup>12</sup> (Anexo 1 y 2)

La IIU-He es un procedimiento en el cual los espermatozoides del eyaculado del donante previamente evaluado desde el punto de vista psicológico, médico, de

*Resultados de inseminación intrauterina Heteróloga en el centro de Fertilidad IECH,  
comparación de antiestrógenos vs gonadotropinas*

laboratorio (infeccioso, hormonal) y de la espermatozoidoscopia son criopreservados y mantenidos en cuarentena.<sup>3</sup> Una vez llevado a cabo, se repite la evaluación completa al donador, y si la conclusión de las evaluaciones es que se puede usar la muestra para donarse, entonces quedará en un catálogo para que al ser requerida, pueda descongelarse, capacitarse y concentrarse para luego ser inseminados dentro del útero de la paciente receptora en el momento de la ovulación.<sup>13</sup>

El factor masculino severo y la existencia de una enfermedad genéticamente transmisible, son las principales indicaciones para el uso de IUI-He. Hay otras situaciones especiales como lo son las mujeres que desean ser madres solteras. La IUI-He se debe realizar únicamente en mujeres mayores de dieciocho años con buen estado de salud física y emocional. Cuando la mujer esté casada, se requiere el consentimiento del esposo (salvo divorcio o nulidad matrimonial) por sentencia firme o por mutuo acuerdo que conste en forma fehaciente y por escrito.<sup>13</sup> (anexos 3,4)

La IUI-He debe ser practicada por médicos especialistas con adiestramiento específico. No hacerlo de esta manera puede conllevar a los extremos del tratamiento: no lograr los resultados deseados y, por tanto, prolongar innecesariamente la repetición de estos procedimientos, o puede llevar a complicaciones de otro tipo de trascendencia como el embarazo múltiple o de alto orden fetal.<sup>14</sup> En cuanto a la mujer receptora, se requiere una valoración previa para verificar permeabilidad tubaria, ovulación y características del útero. Los factores pronóstico más importantes en la IUI-He, son la edad de la mujer y la existencia o no de otros factores causantes de infertilidad. En cuanto a la muestra espermática: deberá obtenerse de un banco de semen debidamente registrado y certificado por las autoridades de salud. Se recomienda la evaluación psicológica de la pareja, sobre todo en parejas heterosexuales, ya que no es raro que el varón se sienta excluido, con baja autoestima e incluso pueden surgir problemas en la relación que implique deterioro o eventual terminación de la misma.<sup>14</sup>

Existen dos modalidades para realizar una inseminación artificial con muestra heteróloga: durante un ciclo natural o después de una estimulación ovárica. Se ha demostrado en numerosos estudios que el índice de embarazo es significativamente mayor en los ciclos con estimulación ovárica en contraste con los de ciclo natural, por lo que se sugiere practicarla en ciclos estimulados.<sup>15</sup>

La inducción de la ovulación consiste en un tratamiento hormonal que se realiza con la administración de una serie de medicamentos y está dirigido a asegurar la ovulación y a conseguir un mayor número de óvulos potencialmente fecundables.<sup>16</sup> Para su control, se realizan ecografías (ultrasonidos) periódicas, acompañadas en ocasiones de análisis de sangre. Estas pruebas tienen el fin de comprobar el crecimiento y desarrollo de los folículos para poder decidir el momento más adecuado para realizar la inseminación.<sup>17</sup>

### **Indicaciones para una IIU-HET**

Factor masculino severo.- oligospermia severa (< 5 millones por mililitro de esperma), astenospermia (movilidad disminuida), teratozoospermia (anomalías estructurales de los espermatozoides < 10% según la OMS o < 4% de los criterios de kruger), azoospermia (ausencia de espermatozoides).

- Disfunción eyaculatoria
- Pareja masculina con defecto genético significativo o antecedente de descendencia afectada.
- La pareja masculina tiene una infección de transmisión sexual, que no se puede eliminar.
- Mujeres solteras o parejas homosexuales lésbicas
- Incapacidad económica para acceder a las técnicas de reproducción asistida de alta complejidad como: disfunción eyaculatoria, fallo previo de fertilización in vitro, enfermedades hereditarias en el varón, isoimmunización grave por factor Rh, mujeres sin pareja heterosexual.

### **Contraindicaciones:**

- Patología uterina
- FSH basal > 15 UI/L
- Endometriosis pélvica severa
- Infección genital activa
- Contraindicación de embarazo por razón médica o psiquiátrica
- No aceptación por uno de los miembros de la pareja

### **Ventajas de la IIU-He**

No se manipula la fertilización, el índice de embarazo está relacionado directamente con la edad de la mujer y la calidad espermática.<sup>18</sup>

### **Riesgos de la IIU-He**

- Dolor tipo cólico o sangrado escaso al introducir el catéter.
- Embarazo múltiple (aumenta el riesgo cuando se presenta un desarrollo de más de 4 folículos)
- Síndrome de hiperestimulación ovárica
- Embarazo ectópico
- Riesgos psicológicos (aparición de trastorno psicológicos significativos como síntomas de ansiedad y depresión).
- Riesgos perinatales (en el caso de mujeres de edad avanzada, aumentan los riesgos perinatales y de alteraciones genéticas).
- Excepcionalmente pueden aparecer infección genital, hemorragias, torsión ovárica y contaminación en el laboratorio<sup>18</sup>.

### **Criterios de cancelación:**

- Desarrollo folicular inadecuado (menor de 1 mm/día) o no crecimiento folicular.
- Ovulación prematura
- Falla en la administración de la HCG
- Muestra espermática con cuenta total móvil menor de 3 millones/ml

Se deben realizar un máximo de 3 a 5 ciclos de IIU-He en caso de no lograr el embarazo se recomienda un tiempo de espera para valorar otras alternativas como: realizar fertilización in vitro, o valorar la adopción.<sup>1</sup>

Ningún director de laboratorio, o empleado de la institución puede ser donador.<sup>3</sup>

### **Limitaciones para el uso de donantes**

Las instituciones, clínicas y bancos de espermatozoides deben mantener un registro, para permitir un límite de embarazos por donante; esto depende del área geográfica y la población de base, en una población de 800.000 habitantes, se limita un solo donador a no más de 25 nacimientos, ya que un número mayor incrementa el riesgo de consanguinidad.<sup>3</sup>

### **Consentimiento**

El donante debe firmar un formulario de consentimiento, que incluye una negación firme de haber tenido algún factor de riesgo de enfermedades de transmisión o genéticas sexual, y que debe informar durante el proceso cualquier cambio en su estado de salud o factores de riesgo.<sup>18</sup> (ANEXO 2)

*Resultados de inseminación intrauterina Heteróloga en el centro de Fertilidad IECH, comparación de antiestrógenos vs gonadotropinas*

LA FDA recomienda mantener los registros de donación al menos 10 años, en medida de lo posible se debe registrar el resultado clínico de cada inseminación.

### **Protección de la confidencialidad**

Las personas que participan en programas de donación deben de estar seguros que se protege su confidencialidad.

### **Elección de las características del donante**

Se puede alentar a la pareja para que enumeren las características que desean de un posible donante que incluya raza o etnia, altura, estructura corporal, color de ojos, tez, color de cabello; considerar grupo sanguíneo y Rh, si el uso del semen de donante tiene el potencial de crear incompatibilidad Rh, se debe informar a la pareja de las implicaciones obstétricas.<sup>18</sup>

### **Banco de muestras heterólogas en el centro de fertilidad IECH**

El centro de fertilidad IECH tiene más de 20 años, de experiencia en el manejo del banco de espermias para parejas que lo requieren. El proceso inicia con una entrevista a los posibles donadores que llegan de forma voluntaria al centro, dentro de los requisitos deben ser hombres entre 18 a 35 años, con disponibilidad para entregar muestras 2 veces a la semana.<sup>19</sup>

Se recibe la primera muestra para ser analizada: se considera una muestra aceptable si presenta una cuenta total motil >100 millones, vitalidad 90%, morfología > 5 (criterio estricto de kruger), motilidad >55%.

Una vez que la muestra es considerada apta, se le realiza una prueba de congelación, para ser descongelada al día siguiente para revisar de nuevo los valores, siendo aceptable una muestra con Concentración > 100 millones, CTM

>35 millones, motilidad >50%; esta prueba se realiza en 2 ocasiones con una semana de diferencia con 2-5 días de abstinencia.

Se procede a realizar fragmentación del ADN en la segunda prueba siendo aceptable cuando es menor o igual a 10%. Una vez que se acepta la muestra se procede a realizar estudios infecciosos de hepatitis B, C, VIH, VDRL, citomegalovirus, biometría hemática, examen general de orina, grupo y Rh, electroforesis de hemoglobina, perfil bioquímico, cultivos de chlamydia, gonorrea, ureaplasma urealyticum, pruebas de antidoping, tamiz genético, (detecta fenilcetonuria, galactosemia, Huntington, fibrosis quística, distrofia muscular espinal I, distrofia miotónica tipo 1 ), cariotipo, así como valoración psicológica.

Posteriormente el paciente acudirá 2 veces por semana, durante 30 semanas, para realizar la congelación de espermatozoides.

La cual se lleva a cabo:

1. Primero se le realiza una capacitación a la muestra
2. Se utiliza un medio Pure sperm wash como crioprotector
3. Se Agrega 0.3 ml de crioprotector
4. Se coloca en Bioshaker para posteriormente ser congelada 1ml de muestra, mediante congelación lenta o de equilibrio, se coloca de nuevo en bioshaker, se pasa a la rampa de congelación en menos de 80 grados y se finalmente se congela a -196 grados en nitrógeno líquido y finaliza la congelación.
5. Se congela 0.1 ml para realizar prueba de descongelación al día siguiente y analizar los valores postcapitación descongelación.

*Resultados de inseminación intrauterina Heteróloga en el centro de Fertilidad IECH,  
comparación de antiestrógenos vs gonadotropinas*

Antes de ser liberada la muestra para su uso, se dejan las muestras en cuarentena y se da seguimiento de los estudios infecciosos cada mes, por 6 meses, para posteriormente poder liberar las muestras.<sup>19</sup>

Al ser escogida la muestra el día de la inseminación se lleva a cabo el proceso de descongelación que consiste:

- Se deja la muestra 5 minutos a temperatura ambiente
- Se Agrega medio pure sperm wash y se centrifuga
- Se realiza lavado para retirar crioprotector
- Se Agrega medio hasta 0.8 ml, la muestra está terminada.

### **2.3 Tipo de protocolo a utilizar para inseminación intrauterina heteróloga**

Para llevar a cabo la inseminación intrauterina con muestra heteróloga, se recomienda realizar estimulación ovárica controlada para obtener mejores resultados que en un ciclo natural.

Existen diferentes esquemas de tratamiento para realizar la estimulación ovárica; como el citrato de clomifeno, inhibidores de la aromatasas como letrozol o anastrozol, gonadotropinas urinarias o recombinantes, con el objetivo de lograr un adecuado crecimiento folículo para mejorar la tasa de embarazo.<sup>19</sup>

#### **2.3.1 Ciclo natural o Estimulación ovárica**

Denominamos ciclo natural al manejo en el que no existe tratamiento, consiste en realizar un control ecográfico a lo largo del ciclo ovárico fisiológico de la paciente,

vigilando el crecimiento folicular único y acompañarlo hasta su desarrollo final. Una vez que el folículo alcanza los 21 a 23 mm de diámetro medio es conveniente sincronizar la ovulación para poder ajustar el tratamiento indicado a este evento; para ello se realiza la inducción farmacológica de la ovulación mediante el uso de hormona gonadotropina coriónica (hCG) entre 2,500 y 5,000 unidades.

Para poder realizar este tipo de procedimiento es mandatorio que la paciente tenga ciclos ováricos regulares, ya que de lo contrario no se conseguiría el objetivo deseado con ciclos anovulatorios. La ventaja más importante en este caso consiste en que la respuesta es de un solo folículo (monofolicular), con los que las posibilidades de embarazo múltiple están bastante reducidas; este punto debe ser una prioridad para el médico tratante, ya que los embarazos múltiples cursan con mayor riesgo de complicaciones obstétricas.<sup>20</sup>

Las razones para preferir el ciclo natural son: evitar riesgos de hiperestimulación ovárica, embarazos múltiples así como reducir costos, ya que no se gastaría en medicamentos. Se pensó utilizar esta modalidad en pacientes con baja respuesta. Se creía que este tipo de pacientes iba a tener un pronóstico similar con o sin estimulación.<sup>21</sup>

El ciclo natural se ha restringido a pacientes con contraindicaciones para la estimulación ovárica (que tengan neoplasias estrógeno-dependientes que requieran quimio o radioterapia), en quienes se prefiere la captura ovular en ciclos sin estimulación para maduración in vitro y vitrificación posterior.<sup>22,23</sup>

Sin embargo, existe otra forma de abordaje terapéutico al respecto, el cual ha demostrado una importante utilidad: la estimulación ovárica, es uno de los métodos más utilizados para incrementar las tasas de fecundidad mensual en conjunto con la IIU.<sup>1</sup> Cuando la estimulación ovárica controlada se acompaña de inseminación intrauterina artificial la probabilidad de embarazo en comparación con la del coito programado es mayor (el porcentaje de embarazo por ciclo con

*Resultados de inseminación intrauterina Heteróloga en el centro de Fertilidad IECH,  
comparación de antiestrógenos vs gonadotropinas*

inseminación intrauterina artificial es de 10.3-20% vs 4.2% con coito programado).<sup>11</sup> Debe utilizarse, siempre y cuando exista un oviducto permeable, en alteraciones del factor masculino leve, factor cervical, ovulatorio e inmunológico, también en infertilidad inexplicable y después de tratamientos de endometriosis o de adherencias tuboperitoneales.<sup>24</sup>

La elección del medicamento y la dosis se eligen según las características clínicas de la paciente; se utilizan citrato de clomifeno a dosis de 50 a 100 mg por día y gonadotropina menopáusica humana o la combinación de dichos regímenes; las dosis se ajustan de acuerdo al crecimiento folicular, que se monitorea mediante ultrasonido endovaginal; al tener un folículo dominante de 18 mm se administra por vía intramuscular la hCG a dosis de 5,000 - 10,000 UI.<sup>12</sup> La tasa de implantación embrionaria se correlaciona con el tamaño del folículo; se han reportado porcentajes de 33.3 y 15.3% en pacientes que recibieron la hCG cuando el tamaño folicular se encontraba entre 16 y 19 mm, de 25 y 10.1 % cuando el tamaño era entre 20 y 21 mm y de 17.2 y 6.5% cuando el folículo era mayor de 22-23 mm.<sup>25</sup>

La complicación más grave es el embarazo múltiple, cuya gravedad se incrementa en relación directa con el número de productos, como lo muestra el estudio de Guzick y cols. obtuvieron un 18% de incidencia en su estudio sobre la eficacia de la superovulación e inseminación intrauterina para tratar la infertilidad, en el que el tiempo para realizar la inseminación fue de 36 a 40 horas posterior a la aplicación de HGC.<sup>26</sup>

Si bien es cierto, las nuevas técnicas de preparación espermática han hecho posible que el abanico de indicaciones de la inseminación intrauterina se amplíe. Existe una permanente discusión acerca de ciertos aspectos relacionados con el procedimiento, como si se debe o no complementar la IIU con inducción de ovulación, si es mejor la medicación oral (citrato de clomifeno o letrozol) o el uso de gonadotropinas o tratamiento combinado, si se debe hacer una o dos inseminaciones en cada ciclo, o el número total de inseminaciones.

La razón del uso de la inducción de ovulación con IIU aún en pacientes que ovulan normalmente es incrementar la eficiencia y probabilidad de la ovulación y así

mejorar el porcentaje de embarazo. Asimismo, la estimulación aumenta la producción esteroidea, lo cual puede mejorar la posibilidad de fertilización e implantación del embrión. El beneficio de un potencial incremento en las tasas de éxito con los ciclos estimulados, comparados con los ciclos naturales, debe ser contrastado con el incremento del costo por la medicación y el seguimiento ecográfico, así como con las complicaciones por el uso de la medicación, como el síndrome de hiperestimulación ovárica y el incremento del embarazo múltiple <sup>27</sup>.

En un metaanálisis realizado por Cochrane (2006), de seis estudios realizado en parejas con infertilidad de origen desconocido, valoraron si la IIU mejoraba las tasas de nacidos vivos comparada con coito programado con o sin hiperestimulación ovárica, se encontró aumento significativo de la tasa de embarazo cuando se comparó IIU más inducción de ovulación con IIU en un ciclo natural (415 mujeres; OR 2,33; IC del 95%:1,46 a 3,71). Asimismo, cuando se comparó IIU con coito programado, ambos con inducción de ovulación, hubo aumento en la probabilidad de embarazo (517 mujeres; OR 1,68; IC del 95%: 1,13 a 2,50) <sup>28</sup>.

La mayoría de centros está de acuerdo en que si luego de cuatro ciclos de IIU con inducción de ovulación no se ha logrado un embarazo se debe reevaluar el caso y pasar a procedimientos de fertilización asistida de alta complejidad. La probabilidad de embarazo por ciclo y el número de ciclos en la cual la tasa de embarazos permanece constante, depende del diagnóstico, la edad, la calidad espermática y el número de folículos desarrollados <sup>29</sup>.

A continuación analizamos los compuestos más utilizados para una estimulación ovárica controlada:

### **2.3.2 Citrato de Clomifeno (CC)**

Es el primer agente utilizado para el tratamiento de infertilidad por anovulación, y continuá siendo de primera elección, logrando la ovulación hasta en un 70-90% de las pacientes, logrando embarazo en un 35-40% de estas. Es un derivado trifeniletileno no esteroidal, que presenta propiedades estrogénicas agonistas y antagonistas. El CC se une a los receptores estrogénicos del hipotálamo, bloqueando el feedback negativo de los estrógenos a este nivel, generando un mecanismo compensatorio, el que aumenta la secreción de GnRH, provocando así una liberación de gonadotrofinas por parte de la hipófisis.<sup>30</sup> Con esto, se estimula el crecimiento folicular de uno o más folículos, aumentan los niveles de estradiol plasmático y se desencadena el pico de LH y la ovulación.<sup>31</sup> En aquellas pacientes en que no se produce la ovulación espontánea, es necesario usar además hormona Gonadotropina Coriónica (hCG) exógena para producir la ruptura folicular.<sup>32</sup>

El mecanismo de acción posee una estructura similar al estrógeno, ya que el CC se une a los receptores de estrógenos directamente del aparato reproductor. Sin embargo, en contraste al estrógeno, CC se une por un largo periodo de tiempo a los receptores de estrógenos (RE) y en última instancia agota las concentraciones de RE al interferir con el proceso normal de reposición estrogénica.<sup>33</sup> La eficacia de este fármaco en la inducción de la ovulación puede ser atribuido a la acción a nivel hipotalámico; durante el tratamiento con CC, los niveles de LH y FSH aumentan, pero caen nuevamente después de terminar los 5 días de tratamiento. Cuando el tratamiento es exitoso uno o más folículos dominantes emergen y maduran.<sup>34</sup>

No existe una absoluta seguridad para estimar la dosis necesaria para lograr

relacionar la ovulación con el peso corporal, en consecuencia, la inducción de la ovulación CC implica valorar incrementar empíricamente para establecer la dosis efectiva más baja para cada paciente. El tratamiento normalmente comienza con un solo comprimido de 50 mg al día durante 5 días consecutivos, aumentando en incrementos de 50 mg en los siguientes ciclos, hasta que se induce la ovulación. La dosis estándar efectiva de CC varía de 50 mg / día a 250 mg / día, aunque las dosis por encima de 100 mg / día no están aprobados por la Food and Drug Administration (FDA) y añade poco a la clínica en las tasas de embarazo.<sup>35</sup>

El citrato de clomifeno es muy bien tolerado, sin embargo, puede producir un efecto deletéreo a nivel endometrial, con disminución en la densidad glandular a nivel endometrial y un aumento de células vacuolizadas <sup>36</sup> así como una disminución en el flujo sanguíneo uterino durante la fase lútea temprana y período perimplantacional.<sup>37</sup> Algunos de sus efectos secundarios son relativamente comunes, pero rara vez se presentan lo suficientemente graves como para suspender el ciclo habitual de 5 días o el siguiente ciclo de tratamiento. Los cambios de humor son el efecto secundario más común (64% -78%), mientras que los sofocos vasomotores (bochornos) ocurren en aproximadamente el 10%.<sup>30</sup> Otros efectos secundarios menos específicos incluyen dolor de pecho, molestia en la pelvis, y náuseas, todo observado en 2% -5% de las mujeres tratadas con CC.<sup>38</sup>

Los riesgos presentes son:

- Gestación múltiple (6.2-12%)
- Anomalías congénitas (2.4%)
- Aborto espontáneo (13-25%)
- Síndrome de hiperestimulación ovárica (<5%)

Diversos estudios señalan que el Clomifeno alcanza entre un 60 y un 90% de ciclos con ovulación. Si no existen causas añadidas de infertilidad (un factor masculino leve, por ejemplo) el Clomifeno puede lograr de un 10 a un 22% de tasa

*Resultados de inseminación intrauterina Heteróloga en el centro de Fertilidad IECH,  
comparación de antiestrógenos vs gonadotropinas*

de embarazo por ciclo ovulador,<sup>39,40,41</sup> en un estudio realizado en 30 procedimientos de IIU heteróloga, en 26 pacientes, con edad promedio  $32,6 \pm 5,5$  años (rango 20 a 41 años, siendo el 40% mayor de 35 años), se observó una tasa de embarazo del 40% por ciclo y 46% por paciente, mostrando el 87% un solo intento; se observó además que la edad menor de 35 años y la respuesta folicular de 2 a 4 folículos mayores de 17 mm se asociaron a mejores resultados, mientras que tener una trompa obstruida, grosor endometrial  $\leq 6$  mm o inseminación después del día 15 del ciclo se asociaron a resultados negativos.<sup>42</sup>

### **2.3.3 Los inhibidores de la aromatasa (IA)**

Son agentes no esteroideos que suprimen la biosíntesis de estrógenos por inhibición reversible de la enzima que convierte andrógenos en estrógenos.<sup>39</sup> De este modo se reduce la retroalimentación negativa sobre el sistema hipotálamo-hipófisis, lo cual resulta en un incremento de la secreción de la hormona folículo estimulante (FSH, por su sigla en inglés) por parte de la hipófisis, que puede llevar a la selección y maduración de los folículos ováricos.<sup>43</sup> Aunque la vía final común de los IA y el citrato de clomifeno es la misma, el mecanismo de acción es claramente diferente y esto le podría conferir ventajas a los inhibidores en el terreno de la inducción de la ovulación.<sup>44</sup>

Los IA de tercera generación se dividen en dos grupos: los inhibidores competitivos, los cuales se unen al sitio activo de la enzima, y los inactivadores, que destruyen la enzima al unirse covalentemente a ella. Letrozole y anastrozole son inhibidores competitivos y exemestane es inactivador.<sup>45,46</sup>

La vida media del anastrozole a dosis de 1 mg diario es de 41-48 horas y la de letrozole a dosis de 2,5 mg al día es de 2-4 días.<sup>45</sup> En sistemas celulares letrozole es 10-20 veces más potente que anastrozole en cuanto a la inhibición de aromatasa.<sup>47</sup> A dosis de 1-5 mg por día los IA disminuyen los niveles de estrógenos entre un 97 y un 99%. El metabolismo se realiza principalmente en el

hígado. Sus efectos adversos principales son alteraciones gastrointestinales, astenia, oleadas de calor, dolor de cabeza y de espalda.<sup>48</sup> Se ha planteado que los IA pueden tener un rol estimulante en el crecimiento folicular temprano mediante el aumento de los receptores de FSH a nivel ovárico y por tanto amplificarían la acción de esta hormona.<sup>49</sup>

Su eficacia ha sido ampliamente validada; Al-Omari y cols. trataron a 22 pacientes con síndrome de ovario poliquístico (SOP), resistentes al citrato de clomifeno, con 2,5 mg/día de letrozole y a 18 pacientes de características similares con 1 mg diario de anastrozole, en un estudio aleatorio, doble ciego. Ambos medicamentos fueron administrados del día 3 al 7 del ciclo menstrual. El grosor endometrial y el porcentaje de ovulación fueron significativamente mayores en el grupo de letrozole comparados con el grupo de anastrozole (8,17 vs. 6,53 mm y 84,4 vs. 60%,  $p < 0,05$ , respectivamente).<sup>50</sup>

El porcentaje de embarazo clínico por ciclo también fue estadísticamente más alto en el grupo de letrozole comparado con anastrozole (18,8 vs. 9,7%,  $p < 0,05$ ). El número promedio de folículos fue igual en los dos grupos. No se presentaron embarazos múltiples. Los autores concluyeron que los IA son efectivos en la inducción de la ovulación y consecución de embarazo en mujeres anovulatorias con SOP resistentes a clomifeno. Se observaron mejores resultados con letrozole comparado con anastrozole.<sup>50</sup>

Al-Fadhli y cols. realizaron un estudio prospectivo aleatorio para evaluar el efecto de 2,5 vs. 5 mg al día de letrozole durante los días 3 al 7 del ciclo para inducir superovulación en un total de 72 parejas sometidas a inseminación intrauterina. Treinta y cuatro mujeres recibieron 2.5 mg y 38 mujeres, 5 mg. La ovulación fue inducida con 10.000 UI de gonadotropina coriónica humana (hCG). El número total de folículos dominantes el día de la hCG, al igual que el porcentaje de embarazos por ciclo (26,3% vs. 5,9%) fue significativamente mayor ( $p < 0,05$ ) en el grupo de 5 mg. No se presentaron embarazos múltiples en ninguno de los dos grupos. El grosor endometrial fue similar. Los autores concluyeron que 5 mg diarios de

letrozole durante 5 días parece ser la dosis más adecuada para producir superovulación.<sup>51</sup>

En comparación con el anterior compuesto mencionado, Mitwally y Casper (2010), evaluaron (en un estudio no controlado) los resultados de embarazos después de la estimulación ovárica con letrozole, en comparación con clomifeno, gonadotropinas y un grupo control con embarazo espontáneo, sin estimulación ovárica. Los grupos de mujeres con embarazo después de tratamiento y el grupo control eran similares en edad, duración y diagnóstico de infertilidad. No hubo diferencia en el porcentaje de aborto y embarazo ectópico entre los diferentes grupos pero el letrozole estuvo asociado con un porcentaje de gestaciones múltiples significativamente inferior ( $p < 0,05$ ) comparado con el uso de clomifeno.<sup>52</sup>

#### **2.3.4 Gonadotropinas**

Las gonadotropinas son medicamentos para la fertilidad que contienen FSH o LH solas o combinadas, urinarias o recombinantes. A diferencia del clomifeno y letrozol, que se administran por vía oral, las gonadotropinas se inyectan (Gonal F, Merional, merapur, entre otras).<sup>53</sup> Los efectos farmacológicos corresponden a los de la hormona folículo-estimulante (FSH), que estimula el desarrollo y la maduración del folículo ovárico, y a los de la hormona luteinizante (LH), que provoca la ovulación y estimula el desarrollo del cuerpo lúteo.

Un medicamento relacionado es la hCG, que es estructuralmente similar a la LH e imita el pico de LH natural. Existen una variedad de preparados de gonadotropina comerciales, y hay muchos otros que están en distintas fases de investigación y desarrollo. Debido a los rápidos cambios en el mercado internacional, los medicamentos indicados en las siguientes secciones pueden no representar todas las formulaciones disponibles en los Estados Unidos y el resto del mundo. Las gonadotropinas normalmente se prescriben a las pacientes anovulatorias que

han tratado el clomifeno sin éxito. También se utilizan para ayudar a las mujeres cuyas glándulas pituitarias no producen cantidades adecuadas de FSH y LH.<sup>53</sup>

La mayoría de los protocolos con gonadotropinas inician en los días 2 o 3 del ciclo menstrual. En los ciclos que no son de FIV, la dosis inicial normal es de entre 75 y 150 unidades por día. Las inyecciones normalmente se administran a lo largo de un periodo de entre 7 y 12 días, pero pueden extenderse si los ovarios responden lentamente.<sup>54</sup> El tamaño del folículo se controla mediante ecografía, y se pueden realizar mediciones de estradiol durante el tratamiento.

Si los niveles de estradiol y el control de los folículos indican que los ovarios no responden a las gonadotropinas, es posible que se aumente la dosis. El objetivo es lograr uno o más folículos maduros y un nivel de estrógeno adecuado para que sea posible disparar la ovulación mediante una inyección de hCG. Si se desarrollan demasiados folículos o si el nivel de estrógeno es muy alto, se puede cancelar el ciclo, y no aplicar la HCG para maduración folicular, para evitar el riesgo de síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO) o de embarazo múltiple.<sup>54</sup>

Sobre su efectividad, existen estudios muy interesantes, como el de Freiesleben y su grupo, en el que ajustan la dosis de FSHr según el peso y el índice de masa corporal de las pacientes con mejor desarrollo folicular con las dosis individualizadas, sin diferencia significativa entre el grupo de dosis individualizadas y dosis convencionales en cuanto a tasas de embarazo y embarazo múltiple.<sup>55</sup> Se han investigado esquemas de hiperestimulación ovárica controlada con inicio de dosis bajas de FSH (25, 37.5 ó 50 UI/día) y aumento gradual semanal en pacientes con anovulación y oligoovulación.<sup>14</sup> Existen protocolos con aumento de la dosis semanal tan bajo como 8.3 UI.<sup>56</sup> La mayoría de estos autores coincide en que estos esquemas son mejores para conseguir un desarrollo monofolicular, sin las complicaciones de la hiperestimulación ovárica controlada, pero con menores tasas de embarazo.

Con el afán de disminuir las complicaciones y mejorar los resultados se

*Resultados de inseminación intrauterina Heteróloga en el centro de Fertilidad IECH,  
comparación de antiestrógenos vs gonadotropinas*

implantaron esquemas de administración en días continuos (75 ó 100 UI/día de FSHr) y alternos (150 ó 225 UI/día de FSHr). Se reporta que la administración diaria es mejor que la alterna, reflejado esto último en tasas de embarazos clínicos de 42 vs 19%, respectivamente, sin diferencia en la tasa de cancelación o embarazos gemelares.<sup>57,58</sup> Varios autores reportan que las tasas de embarazo son mejores con protocolos en los que las dosis de FSHr al inicio de la hiperestimulación ovárica controlada son  $\geq 75$  UI/día, con mínimo incremento de embarazos gemelares y bajo porcentaje de ciclos cancelados por hiperrespuesta, y sin síndrome de hiperestimulación ovárica.<sup>59</sup> Con dosis mayores a 75 UI/día el desarrollo monofolicular se alcanza hasta en 30 a 50% de los ciclos y 10 a 20% de los ciclos se cancelan por hiperrespuesta.<sup>60</sup>

Sobre su combinación con alguno de los anteriores compuestos, se ha observado que las tasas de embarazo son significativamente mejores que cuando se compara con la inseminación y la indicación de otros medicamentos, como el citrato de clomifeno; con una razón de momios de 1.8 (IC 95% 1.2-2.7) a favor de la inseminación intrauterina más hiperestimulación ovárica controlada con gonadotropinas.<sup>61</sup> Otros autores han encontrado que el éxito de la hiperestimulación ovárica controlada con el uso de FSHr se debe a que, en comparación con el citrato de clomifeno y los ciclos naturales, estimula el desarrollo de múltiples folículos; sin embargo, el uso de estos medicamentos implica el riesgo de complicaciones.<sup>62,63</sup>

Existen pocos estudios que analizan el tipo de estimulación ovárica en pacientes con muestra heteróloga, un estudio reciente (2014) de Bu-fang XU y cols. compararon los diferentes protocolos de estimulación ovárica (CC, letrozol, menotropinas "hMG" sola o combinada con CC o letrozol) en 671 parejas utilizando muestra heteróloga, sus resultados incluyen dosis total de hMG, la duración de la terapia con hMG, número de folículos dominantes, grosor endometrial, tasas de embarazo clínico, aborto involuntario, síndrome de hiperestimulación ovárica, embarazo múltiple y cancelación; encontraron que las

dosis totales y duración de hMG administrada fueron significativamente menores en el grupo CC y hMG y el grupo letrozol y hMG 225 Y 229 UI que en el grupo de hMG solamente 502.5  $p < 0.05$ , así como también el número de folículos fue significativamente menor en el grupo de ciclo natural (1.0) y mayor en el grupo de CC y hMG (1.8 en promedio), en el grupo de HMG únicamente fue de 1.3. Además se observó que el grosor endometrial del grupo CC fue significativamente menor que la de otros grupos, se demostró que la tasa de embarazo múltiple fue de 5.7% al utilizar letrozol y hMG, comparado con 21.7% en el de hMG únicamente  $p < 0.05$ , en cuanto a la tasa clínica de embarazo, tasa de aborto involuntario, tasa de síndrome de hiperestimulación ovárica y la tasa de cancelación no presentaron diferencias estadísticamente significativas, entre los grupos estudiados. Concluyen al final, que los ciclos de inseminación artificial administrados tanto en el grupo de CC como en el de letrozol combinado con gonadotropinas, puede requerir duraciones más cortas y dosis de gonadotropina total menores, siendo los resultados clínicos estadísticamente similares entre los grupos.<sup>64</sup>

Ecochard y cols. Realizaron un estudio para determinar las ventajas del uso de HMG en comparación con CC; en 58 parejas, a las cuales dividieron al azar en 2 grupos: en el primer grupo llevaron a cabo administración de CC en 2 ciclos de CC y después 2 ciclos con HMG, y el segundo grupo: 2 ciclos de HMG y posteriormente 2 de CC; este estudio fue en muestras homólogas pacientes menores de 39 años, con infertilidad de origen inexplicable, lograron un total de 97 ciclos con CC y 86 con HMG, lograron un total de 19 embarazos, (10.9%); con una tasa de embarazo de 14.44% en los ciclos de CC y 7.14% con el uso de HMG, concluyendo que el CC puede ser tan efectivo como HMG en paciente de infertilidad inexplicable.<sup>65</sup>

Jamal en el 2006, realizó una comparación entre el uso de letrozol comparado con menotropinas, en 80 mujeres de 20 a 35 años con diagnóstico de infertilidad de origen inexplicable, utilizando 5mg de letrozol o HMG 75UI en menores de 30 y

*Resultados de inseminación intrauterina Heteróloga en el centro de Fertilidad IECH,  
comparación de antiestrógenos vs gonadotropinas*

150UI de 30-35 años; ambos administrados del día 3 al 7 del ciclo; como resultado obtuvieron tasa de embarazo de 18.4% en el grupo de letrozol y 15.7% con uso de HMG; el costo en el ciclo de letrozol fue de 43 dólares comparado con 225 con el uso único de HMG, no mostrando diferencia en el grosor endometrial, o desarrollo folicular.<sup>66</sup>

Finalmente como podemos ver, existe controversia en varios puntos: sobre que tipo de estimulación es mejor, definir cuál dosis de FSHr es más conveniente para desarrollar suficientes folículos con tasas de embarazo óptimas, bajar el porcentaje de ciclos cancelados sin elevación de costos y sin complicaciones, así como también la eficacia de la estimulación solo con gonadotropinas o combinadas con otros estimulantes (inhibidores de aromatasa, clomifeno) en inseminación, específicamente en la modalidad heteróloga.

### 3.0 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La inseminación artificial, ya sea con semen homólogo o con semen de donante (heteróloga), sigue siendo en la actualidad una práctica muy frecuente y una opción de tratamiento muy popular para muchas parejas infértiles alrededor del mundo. Todo ello debido al universo cada vez más frecuente de parejas infértiles, del cual es el factor masculino el que constituye un problema de alta prevalencia, describiéndose cifras promedio de 40% en aquellos que consultan transcurrido más de un año de actividad sexual sin protección.

El objetivo primordial es obtener la mayor cantidad de embarazos únicos en el menor número posible de intentos, esto es, la tasa de embarazo único por ciclo, que será nuestro mejor indicador de los resultados con cada técnica en los respectivos centros de medicina reproductiva.

Existen diferentes alternativas en el manejo de las parejas que necesiten o soliciten una inseminación intrauterina con muestra heteróloga, con la finalidad de llevar a cabo una estimulación ovárica controlada, con una respuesta adecuada, cuyo objetivo es obtener un nacido vivo, sin embargo; no está establecido por la literatura internacional cual es el abordaje o protocolo ideal de estimulación en estas pacientes, que ofrezca los mejores resultados; es por ello que estamos obligados a buscar dicho protocolo ideal para esta población, lo que desde el punto de vista del conocimiento actual, no se encuentra plenamente definido.

#### **4.0 HIPOTESIS**

El uso de estimulación ovárica con antiestrógenos (clomifeno o inhibidores de la aromatasa) solos o combinados con gonadotropinas a dosis variables (75-300 UI) ofrece el mismo porcentaje de embarazo que el uso de gonadotropinas únicamente en ciclos heterólogos.

## 5.0 OBJETIVOS

### 5.1 OBJETIVO PRINCIPAL

Conocer si el uso de antiestrógenos combinado con gonadotropinas ofrece la misma tasa de embarazo que el uso único de gonadotropinas, en ciclos de estimulación ovárica con inseminación intrauterina heteróloga.

Conocer el protocolo ideal para la estimulación ovárica controlada en pacientes que llevan a cabo inseminación intrauterina con muestra heteróloga en el Centro de Fertilidad IECH.

### 5.2 OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Conocer si existe relación entre número de folículos ováricos y embarazo según el tipo de protocolo utilizado.
- Demostrar si existe relación entre tipo de estimulación y prueba de embarazo positiva con muestra heteróloga.
- Conocer si existe relación entre la calidad de la muestra heteróloga y embarazo positivo.
- Conocer la tasa de embarazo por edad en IIU-He
- Encontrar el tipo de estimulación ideal según la edad de la paciente en ciclos de IIU-He.

## **6.0 MATERIAL Y METODOS**

### **6.1 DISEÑO DEL ESTUDIO**

Estudio observacional, transversal, ambispectivo, analítico, comparativo.

### **6.2 UNIVERSO DE ESTUDIO**

Pacientes con infertilidad primaria o secundaria que cumplieron los criterios de inclusión de estimulación ovárica controlada con antiestrógenos o gonadotropinas, en ciclos de baja complejidad utilizando muestra heteróloga, en el centro de Fertilidad , IECH Monterrey.

### **6.3 METODOLOGIA**

Se incluyeron el total de 400 ciclos de estimulación ovárica con inseminación intrauterina heteróloga que acudieron al Centro de Fertilidad IECH-Monterrey durante el periodo comprendido entre Agosto del 2012 a Agosto de 2015. Todas las parejas tenían al menos un año de infertilidad primaria o secundaria, las indicaciones para realizar IUI-He además del factor masculino fueron: oclusión tubaria unilateral, endometriosis leve, anovulación, mujeres solteras o lésbicas.

#### **ESTIMULACIÓN OVÁRICA E INSEMINACIÓN INTRAUTERINA**

Se realizó la estimulación ovárica con dos tipos de protocolos. En el Grupo A se consideraron protocolos con antiestrógenos (citrato de clomifeno o letrozol) solos o acompañados de gonadotropinas a dosis variables. En el grupo B se incluyeron casos con el uso de gonadotropinas únicamente. Se analizaron un total de 400 ciclos de inseminación intrauterina con muestra heteróloga, de los cuales 225 utilizaron antiestrógenos (Grupo A), citrato de clomifeno 100mg al día o letrozol 5mg por 5 días combinados con gonadotropinas (75-300 UI por 2-4 días). Por otro lado, 175 ciclos fueron estimulados con gonadotropinas únicamente (Grupo B) dosis de 75-300 UI durante 4 a 10 días.

Inicialmente se realizó monitoreo basal en día 2 o 3 del ciclo, posteriormente se realizó medición folicular los días 6 o 9, y posteriormente en día 10 u 11 del ciclo. Se realizó la maduración folicular con 10,000 UI de HCG urinaria (Choragón®, Choriomon® o Pregnyl®) o recombinante (Ovidrel® 250 mg) cuando al menos uno o más folículos alcanzaron 18mm. Se realiza selección de la muestra por los pacientes proveniente del Banco de Semen del IECH para ser descongelada y posteriormente capacitada realizándose la inseminación de 36-44 horas después de la aplicación de HCG.

## **SOPORTE DE FASE LUTEA**

Se inicio suplementación de fase lútea con progesterona vía oral o vaginal 200 mg diarios al quinto día post inseminación. Se continuó con la administración hasta el día de la prueba de embarazo. Las pacientes con la detección de gonadotropina coriónica humana cualitativa positiva, continuaron la progesterona hasta al menos las 8 semanas de gestación y se les realizó ultrasonido dos semanas después de la prueba positiva, para valoración de saco gestacional y frecuencia cardiaca fetal, recabando la información hasta la resolución del embarazo.

## **6.4 POBLACION Y MUESTRA**

El presente estudio se incluyó el universo de pacientes que fueron sometidas a estimulación ovárica y que posteriormente llevaron a cabo inseminación intrauterina con muestra heteróloga en el centro de fertilidad IECH de Agosto de 2012-Agosto 2015, que cumplieron los criterios de inclusión.

## **6.5 GRUPO DE ESTUDIO**

Todas las pacientes con infertilidad primaria o secundaria de 18 a 41 años, que llevaron a cabo ciclos de estimulación ovárica controlada con antiestrógenos y/o gonadotropinas con inseminación intrauterina con muestras heterólogas, del Centro de Fertilidad, IECH, Monterrey.

## **7.0 CRITERIOS DE SELECCIÓN**

### **7.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

- 1.- Pacientes de 18-41 años
- 2.- Parejas con diagnóstico de infertilidad primaria o secundaria por factor masculino severo solo o con alguno de los siguientes diagnósticos:
  - endometriosis leve
  - oclusión tubaria unilateral
  - anovulación
- 3.- Parejas lésbicas
- 4.- Mujeres solteras con deseo de embarazo
- 5.- Pacientes que llevaron a cabo monitoreo adecuado
- 6.- Pacientes que respondieron al tratamiento de estimulación

### **7.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

- 1.- Pacientes mayores de 41 años
- 2.- Pacientes con patología uterina
- 3.- Endometriosis severa
- 5.- Pacientes canceladas por no respuesta
- 6.- Pacientes que no concluyeron el tratamiento
- 7.- Pacientes sin resultado de prueba de embarazo

### **7.3 CRITERIOS DE ELIMINACIÓN**

Pacientes que no concluyeron la estimulación y el procedimiento

Pacientes con baja reserva ovárica

Expedientes extraviados

Expedientes incompletos

Expediente ilegibles

## 8.0 INSTRUMENTOS Y PROCEDIMIENTOS

La información se recolectó de forma manual mediante una base de datos realizada por los autores proveniente de los expedientes clínicos, mediante la captura de todas las variables en estudio, en el centro de fertilidad IECH, Monterrey. Se utilizó el sistema SPSS para Windows. Utilizando T-student para comparación de los grupos. El valor de  $p < 0.05$ , fue considerado como estadísticamente significativo.

## **9.0 CONSIDERACIONES ETICAS**

Este estudio de investigación se apegó a los principios emanados en la 18<sup>a</sup> asamblea médica de Helsinki, Finlandia 1964, de las modificaciones hechas por la propia asamblea en Tokio, Japón 1975 y 2001 donde se contemplo la investigación médica. Acorde con la ley general de salud en México. Se manifiesta el respeto a la persona, la vida, la seguridad así como a todos los derechos de confidencialidad de quienes integraron la unidad de investigación. En ningún momento se revelaron en el estudio nombres o características que pudieran permitir la identificación del paciente en específico.

## 10.0 RECURSOS

Recursos humanos.- Investigador, Doctores, asesores, donadores y pacientes

Recursos materiales:

- Material de oficina, hojas, lápices, carpetas, bolígrafos, tonner.
- Fotocopiadora
- Equipo de computo
- Medios informáticos: internet, expediente clínico

Financiamiento: el costo de este protocolo de investigación fue cubierto por el investigador y los recursos propios del hospital.

## **11.0 RESULTADOS**

Se analizaron un total de 400 ciclos de inseminación intrauterina con muestra heteróloga, 225 ciclos utilizaron antiestrógenos: de los cuales 33 ciclos se realizaron con citrato de clomifeno 100 mg al día o letrozol 5 mg por 5 días únicamente y 192 ciclos se realizaron combinados con dosis variables de gonadotropinas 75-300 UI por 2-4 días (Grupo A). Por otro lado, 175 ciclos fueron estimulados con gonadotropinas únicamente (Grupo B) con dosis de 75-300 UI a partir del 3 día durante 4-10 días.

En general con el uso de muestras heterólogas en inseminación intrauterina se obtuvo una tasa de embarazo de 23.7%, en el centro de Fertilidad IECH, Monterrey.

La dosis promedio de gonadotropinas en el grupo B fue estadísticamente significativa de 1179 UI por ciclo, comparado con el grupo A con 552 UI,  $p < 0.0001$ . (Tabla 1)

En cuanto al grosor endometrial no se encontró ninguna diferencia estadística; siendo en promedio de 9 mm en ambos grupos  $p = 0.95$ . En cuanto al día de aplicación de la hormona gonadotropina coriónica humana (HCG) o maduración folicular, ésta ocurrió de forma más temprana un día antes en el Grupo B siendo en el día 10 y en el Grupo A se aplicó en el día 11 del ciclo en promedio, siendo significativo  $p = 0.02$ . (Tabla 1)

Se compararon los valores espermáticos entre los resultados de HCG positivos y negativos no obteniendo diferencia significativa entre cuenta total motil y morfología (0.82 y 0.08) respectivamente (Tabla 1).

**Tabla 1**  
**Comparación de datos de uso con antiestrógenos/gonadotropinas vs gonadotropinas**

	Antiestrógenos/ Gonadotropinas (225)	Gonadotropinas (175)	P
Edad (años)	<b>31.94</b>	<b>34.8</b>	<b>0.0001</b>
Infertilidad primaria	99.5%	99.5%	0.25
Ciclos previos	0.76	0.97	0.05
Dosis de gonadotropinas	<b>552.2</b>	<b>1179.13</b>	<b>0.0001</b>
No. De fol. >18 mm	<b>1.69</b>	<b>1.91</b>	<b>0.009</b>
Grosor endometrial	9.02 mm	9.029	0.95
Día HCG	11.34	10.85	0.02
PIE positivo	26.2%	21.7%	0.29
Cuenta total motil	23.94	24.13	0.82
Morfología	5.42	5.72	0.08

Se encontró diferencia en cuanto al embarazo gemelar siendo del 3.5% en el grupo de antiestrógenos y gonadotropinas vs 10.5% en el grupo de gonadotropinas solamente; sin embargo no fue estadísticamente significativa. (Tabla 2)

**Tabla 2**  
**Porcentaje de embarazo múltiple**

	<b>Antiestrógenos + Gonadotropinas</b>	<b>Gonadotropinas</b>	<b>P</b>
<b>%Embarazo múltiple</b>	<b>(2/57) 3.5%</b>	<b>(4/38)10.5%</b>	<b>0.61</b>

Al comparar los resultados de pruebas de embarazo positivas entre el grupo de antiestrógenos con gonadotropinas (26.2%) vs gonadotropinas únicamente (21.7%), no se encontró diferencia significativa ( $p= 0.29$ ) (Tabla 1). Sin embargo; al comparar la tasa de embarazo entre los grupos de uso de antiestrógenos solos (6.06%) vs antiestrógenos con gonadotropinas (19.7%); se encontró diferencia significativa (0.004); (Tabla 3) Debido a esta diferencia significativa en tasa de embarazo, para realizar un análisis mas equitativo se decido excluir en el resto del análisis al grupo de antiestrógenos solos ya que es un volumen muy pequeño de pacientes (33) como para agruparlo en un tercer grupo; se decidió valorar si existe una diferencia real entre ambos grupos (Antiestrógenos/ gonadotropinas: Grupo A o gonadotropinas únicamente: Grupo B, no siendo significativa 29.6% vs 21.7% ( $p=0.08$ ). (Tabla 4).

**Tabla 3**  
**Embarazo positivo antiestrógenos vs antiestrógenos/Gonadotropinas**

	<b>Antiestrógenos solos</b>	<b>Antiestrógenos + Gonadotropinas</b>	<b>P</b>
<b>PIE positiva</b>	<b>(2/33) 6.06%</b>	<b>(57/192) 29.6%</b>	<b>0.004</b>

**Tabla 4**

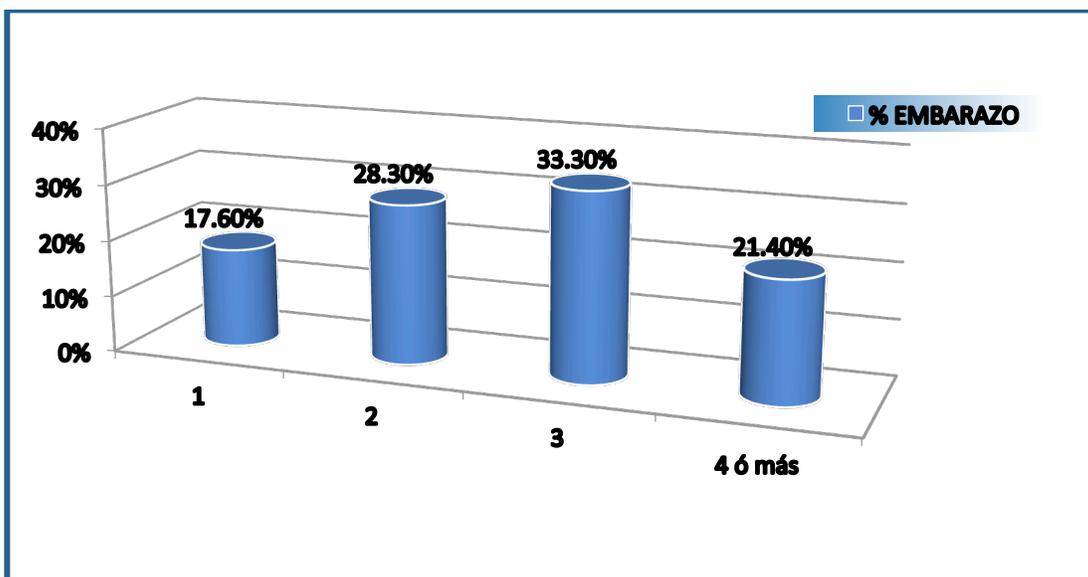
**Embarazo positivo antiestrógenos + gonadotropinas vs Gonadotropinas**

	<b>Antiestrógenos + Gonadotropinas</b>	<b>Gonadotropinas</b>	<b>P</b>
<b>PIE positiva</b>	(57/192) 29.6%	(38/175) 21.7%	0.08

Al realizar un subanálisis y comparar el número de folículos > de 18 mm, el promedio de folículos en el grupo de gonadotropinas fue de 1.91 vs 1.69 en el grupo A; al comparar el número de folículos > 18 mm y porcentaje de embarazo, en el total de ciclos con desarrollo de 1 folículo fue de: 17.6%, 2 folículos= 28.3%, 3 folículos 33.3%, 4 ó más folículos= 21.4%, (gráfica 1), al dividirlo por grupo de antiestrógenos con gonadotropinas vs gonadotropinas; se obtuvo mayor tasa de embarazo con 1 o 2 folículos en el grupo A p =0.001, mayor en el grupo A al desarrollar 3 folículos 43.3% vs 25.8% (p=0.02); disminuyendo casi a la mitad al desarrollar 4 folículos. (Tabla 5)

**Gráfica 1**

**Desarrollo folicular > 18 mm y porcentaje de embarazo**



*Resultados de inseminación intrauterina Heteróloga en el centro de Fertilidad IECH,  
comparación de antiestrógenos vs gonadotropinas*

**Tabla 5**  
**Desarrollo folicular por grupos y tasa de embarazo**

Antiestrógenos / gonadotropinas		Gonadotropinas		
No. Folículos > 18 mm	% embarazo	No. Folículos > 18 mm	% embarazo	P=
1	(16/76) 21%	1	(14/72) 19.4%	0.0001
2	(27/82) 32.5%	2	(14/60) 23.3%	0.0001
3	(13/30) 43.3%	3	(8/31) 25.8%	0.0201
4	(1/4) 20%	4	(2/12) 16.6%	0.048

Al dividir los resultados de embarazo por edad, en pacientes menores de 30 años se encontró una tasa de 41.7%, de 30-35 años de 21.0% y del 23.5% en mayores de 35 años como se muestra en la tabla 6.

**Tabla 6**  
**Grupos de edad y prueba de embarazo**

Edad	PIE (+)
< 29 años	(28/67) 41.7 %
30-34 años	(31/147) 21.0%
> 35-41 años	(36/153) 23.5%

Al comparar los resultados de embarazo positivo por edad entre los dos tipos de estimulación, no hubo diferencia significativa en los 3 rubros (Tabla 7).

**Tabla 7**

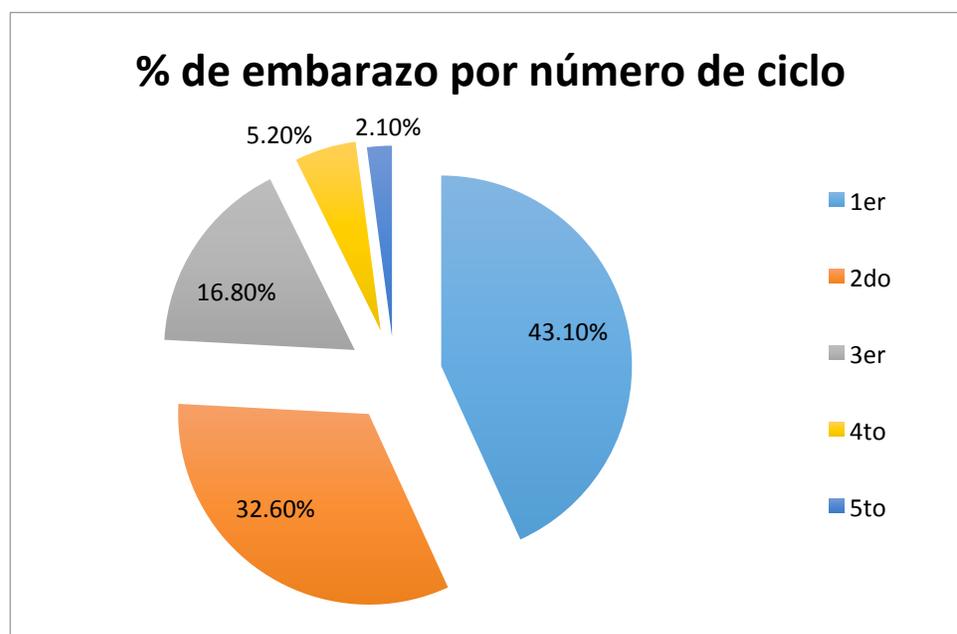
**División por edad y prueba de embarazo positiva en ambos grupos**

Antiestrógenos / Gonadotropinas		Gonadotropinas		P =
edad	% embarazo	edad	% embarazo	
< 29 años	<b>(24/56) 42.8 %</b>	< 29 años	<b>(4/11) 36.3 %</b>	<b>0.69</b>
30-34 años	<b>(14/72) 19.4 %</b>	30-34 años	<b>(17/75) 22.6 %</b>	<b>0.63</b>
> 35 años	<b>(19/64) 29.6 %</b>	> 35 años	<b>(17/89) 19.1 %</b>	<b>0.12</b>

Sin embargo, al dividirlo por ciclo se encontró que de las 95 pacientes que lograron embarazo, 43.1% se embarazó en el 1<sup>er</sup> ciclo, 32.6% en el 2<sup>do</sup> ciclo, 16.8% en un 3<sup>er</sup> ciclo, 5.2% en el 4<sup>to</sup> ciclo, y solo 2.1% en un 5<sup>to</sup> intento. (Gráfica 2)

**Gráfica 2**

**Porcentaje de embarazos por número de ciclo**

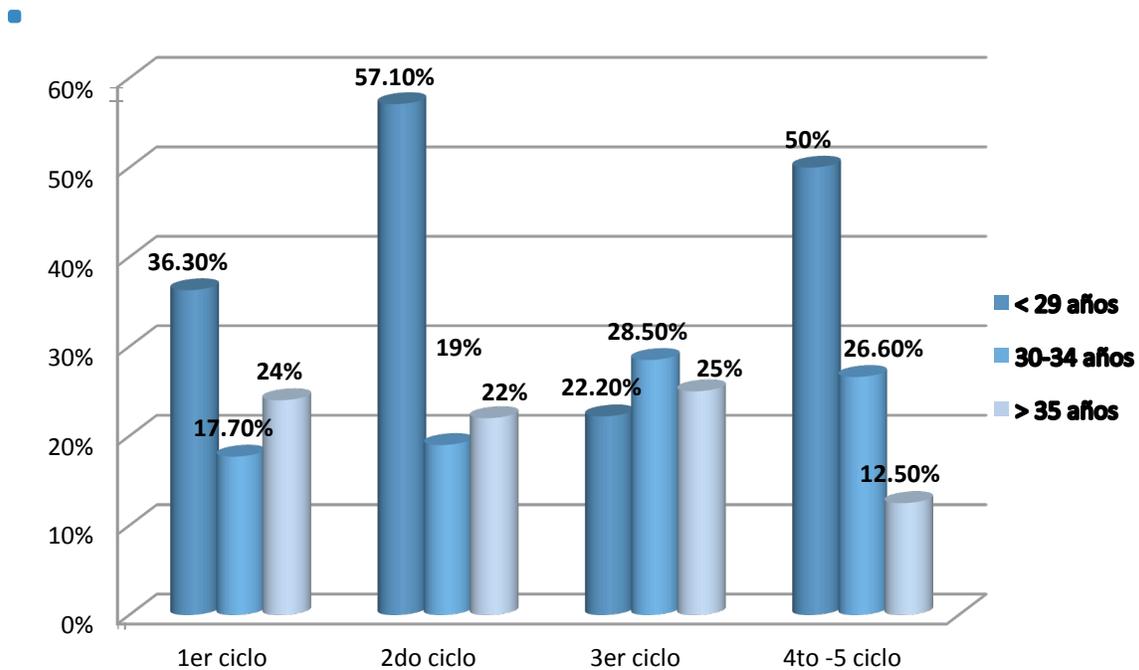


*Resultados de inseminación intrauterina Heteróloga en el centro de Fertilidad IECH,  
comparación de antiestrógenos vs gonadotropinas*

Se analizó la tasa de embarazo dividido por edad y número de intento en ambos grupos, con la mayor tasa de embarazo en menores de 30 años en un segundo ciclo, en las pacientes de 30-34 años en el tercer ciclo al igual que las > 35 años. (Gráfica 3).

**Gráfica 3**

**Porcentaje de embarazo por intento de acuerdo a la edad**



En la tabla 8 se realizó una agrupación por ciclos el 1-2 en comparación con 3-4 ciclos de acuerdo a la edad, para valorar si existe alguna diferencia en la tasa de embarazo, resultando no significativa.

**Tabla 8**  
**Porcentaje de embarazo agrupado por ciclo**

EDAD	1-2 ciclo	3-4 ciclo	P=
<b>&lt; 29 años (67)</b>	(24/54) 44.4%	(4/13) 30.7%	0.37
<b>30-34 años (147)</b>	(19/104) 18.2%	(12/43) 27.9%	0.19
<b>&gt; 35 años (121)</b>	(30/125) 24%	(6/28) 21.4%	0.77

Se dividió de acuerdo al esquema de estimulación por edad y número de intento, de cada grupo como se muestra en la tabla 9, encontrando que las pacientes menores de 29 años del Grupo B obtuvieron una tasa de embarazo mayor en los dos primeros ciclos comparado con el grupo A, pero no lograron ningún embarazo en el 3<sup>er</sup> y 4<sup>to</sup> ciclo, a diferencia del grupo A que si se obtuvieron, aunque se requiere de un mayor número de casos para considerarlo significativo.

**Tabla 9**  
**Resultados de embarazo por edad y número de ciclo de acuerdo al tipo de estimulación**

Grupo A		ANTIESTROGENOS+GONADOTROPINAS			
Edad	1er	2do	3ro	4to -5to	
< 29 años	9/28 = 32.1 %	11/19= 57.8%	2/7 = 28.5%	2/2=100%	
30-34 años	8/40 = 20%	7/32 = 21.8%	4/16 = 25%	2/5 = 40%	
> 35 años	6/24 = 17.6%	4/11 = 36.3%	2/6 = 33.3%	0/2 = 0%	

Grupo B		GONADOTROPINAS			
Edad	1er	2do	3er	4to	
< 29 años	2/5 = 40%	2/2 = 100%	0/2 = 0 %	0/2 = 0%	
30-34 años	7/34 = 20.5%	5/22 = 22.7%	5/17 = 29.4%	3/13 = 23%	
> 35 años	8/39 = 20.5%	3/27 = 11.1%	2/9 = 22.2%	0/3 = 0%	

*Resultados de inseminación intrauterina Heteróloga en el centro de Fertilidad IECH,  
comparación de antiestrógenos vs gonadotropinas*

Los resultados generales de ambos grupos, en la progresión de embarazo en los ciclos con muestra heteróloga fueron: 12.1% aborto y 77.8% embarazo clínico.

La progresión del embarazo en ambos grupos fue muy similar, con una prevalencia de abortos de 22.8% y 21% en el grupo A y B respectivamente, así como de embarazo clínico de 77.1% vs 78.9% , no encontrando diferencias en la evolución del embarazo entre los dos grupos. (Tabla 10)

**Tabla 10**

**Resultados de embarazo en ambos grupos**

	<b>AE + Gonadotropinas</b>	<b>Gonadotropinas</b>
<b>ABORTO</b>	(13/57) 22.8%	( 8/38) 21%
<b>EMBARAZO CLINICO</b>	(44/57) 77.1%	( 30/38) 78.9%

## 12.0 DISCUSION

En la evaluación de dos distintos protocolos de estimulación ovárica combinada con inseminación intrauterina, un buen modelo de estudio de los resultados serían los casos en donde se utilizan muestras de donante de esperma (inseminación heteróloga). Lo anterior ya que no intervienen factores masculinos que pudiesen alterar los resultados en la selección del protocolo ideal. Sin embargo, se incluyeron algunas pacientes con al menos una alteración de fertilidad que pudiese ser resuelta con inseminación intrauterina independientemente de la necesidad de una muestra heteróloga. De esta forma, existieron casos en los cuales no existió ninguna alteración de fertilidad (parejas homosexuales o mujeres solteras).

La tasa de embarazo con muestra heteróloga reportada en la literatura es de un 20%, en nuestro estudio con un análisis de 400 ciclos realizados en el Centro de Fertilidad IECH se obtuvo de un 23.7%. En cuanto al porcentaje de embarazo por edad en menores de 30 años fue de 41.7% y de 23.5 % en mayores de 35 años, mayor al encontrado por Caballero y cols. 21.6% y 12.3 respectivamente; pero con una disminución importante casi del 50% en ambos grupos en mayores de 35 años.<sup>7</sup>

Ecochard y cols. Realizaron un estudio comparativo doble ciego, entre uso de citrato de clomifeno y menotropinas en pacientes con infertilidad inexplicable reportando una tasa de embarazo con uso de CC de 14.44% y de 7.14% con HMG, ellos utilizaron dosis fijas de menotropinas 150 UI.<sup>69</sup>

Por otro lado Jamal y cols. Realizaron un estudio similar en 80 parejas con diagnóstico de infertilidad de origen inexplicable administrando letrozol 5 mg comparado con 150 UI de HMG, con tasa de embarazo de 18.4% en el grupo de letrozol vs 15.7% con uso de HMG.<sup>70</sup> Nuestros resultados fueron de 6.06% con uso de antiestrógenos únicamente y de 21.7% con uso de gonadotropinas, sin embargo, en nuestro caso debido a la dinámica del centro de fertilidad las dosis de HMG utilizadas tienen un rango muy amplio de variación con tendencia a utilizar

*Resultados de inseminación intrauterina Heteróloga en el centro de Fertilidad IECH,  
comparación de antiestrógenos vs gonadotropinas*

dosis mayores de 150 UI, lo cual depende del criterio del médico, por lo que la tasa de embarazo en la tesis resulto beneficiada con el uso de gonadotropinas al compararlo con antiestrógenos solos.

Al comparar los resultados del número de intentos y embarazo lo reportado en la literatura y en nuestro trabajo fue lo siguiente: 1er ciclo 33% vs 43.1%, 2do ciclo 38% vs 32.6%, 3er ciclo 19% vs 16.8%, 4to ciclo 9.5% vs 5.2%; y 2.1% en un quinto ciclo en nuestro estudio; por lo que las mayores tasas de embarazo se lograron en los primeros dos ciclos, disminuyendo casi la mitad al tercer ciclo y con tasas muy bajas en un 4<sup>to</sup> ciclo y casi nulas en el 5<sup>to</sup> ciclo.<sup>7</sup>

La relación entre el número de folículos y embarazo reportado es de 1 folículo 33%, 2 - 27.8%, 3 - 16.7%, >3 - 0%, en nuestro estudio fue de 1 folículo - 17.6%, 2 - 28.3%, 3 - 33.3%, 4 ó más - 21.4%, en los estudios descritos reportan tasas de embarazo menores conforme se incrementa el número de folículos, en nuestra tesis resulto mayor porcentaje de embarazo al obtener de 1-3 folículos mayores de 18 mm el día de la HCG, no obteniendo beneficio adicional con el desarrollo de 4 folículos.<sup>7</sup>

Al separar por tipo de estimulación y la tasa de embarazo con el uso de gonadotropinas únicamente es de 21.7% y con AE-Gonadotropinas 29.6%, no mostrando diferencia significativa ( $P=0.08$ ), pero si diferente al reportado por Bajo Arenas y cols. reporta de 22.3% y 17.2% respectivamente.<sup>24</sup>

Bu fang y cols. en el 2014, evaluaron 671 ciclos de IIU-He, reportaron una tasa de embarazo múltiple de 5.7% en el grupo de AE +Gonadotropinas y de 21.7%, con gonadotropinas  $p<0.05$ ; comparado con nuestros grupos de 3.3% y 10.5%  $p= 0.61$  respectivamente, hubo diferencia; aunque no significativa en nuestro estudio en comparación con lo publicado. Esto demostró que el uso de solo gonadotropinas para la estimulación ovárica en baja complejidad, si incrementa de forma importante el número de embarazos múltiples; así mismo estos autores

concluyeron que el uso de Citrato de clomifeno ó letrozol combinado con gonadotropinas implico lógicamente un menor uso de gonadotropinas (285 +/- 202 UI) que la estimulación únicamente con gonadotropinas (502 +/- 285 UI ), en nuestra tesis los resultados fueron 552 y 1179 UI en promedio, respectivamente, sin diferencias en el número de folículos dominantes y grosor endometrial en ambos grupos.<sup>24</sup>

Al igual que Bu fang y cols. En nuestro estudio no se encontró diferencia entre la tasa de aborto (literatura 12% en el grupo de AE-gonadotropinas y 8.7% en gonadotropinas únicamente comparado con 23.7% y 21% en nuestro estudio, y embarazo clínico (18.6% y 20.5% vs 76 y 78.9%) entre ambos grupos.<sup>24</sup>

Por lo tanto, en nuestro estudio se encontró una tasa de embarazo similar entre ambos grupos, sin diferencia significativa en tasa de embarazo, en general o por edades

### **13.0 CONCLUSIONES**

La necesidad de utilizar una muestra heteróloga, nos lleva a querer ofrecer a la paciente el mejor tipo de estimulación, que nos de el mayor éxito con un menor número de intentos, y que implique el menor costo, en este estudio no se logró encontrar una dosis específica ya que eso depende de diversos factores como la edad, sin embargo, se encontró que las pacientes que utilizan únicamente antiestrógenos como estimulación ovárica presentan una tasa de embarazo muy baja (6.66%), comparada con el uso de gonadotropinas (20.3%); el esquema que más se recomienda para evitar mayor número de ciclos y tener mejores resultados de embarazo es el uso de antiestrógenos en conjunto con gonadotropinas ya que presenta una tasa de embarazo similar a las gonadotropinas solas, e implica menor costo por el menor uso de gonadotropinas, menos inyecciones en cada ciclo de estimulación, así como menor riesgo de embarazo múltiple, sin afectar el desarrollo folicular y el crecimiento endometrial.

En nuestro estudio encontramos que el número máximo de folículos > de 18 mm es de 3, ya que nos ofrece la mayor probabilidad de embarazo, un número mayor de desarrollo folicular no mejora la tasa de embarazo y si incrementa el riesgo de embarazo múltiple.

En cuanto al número de ciclo se demostró que a partir del 4 o 5 ciclo disminuye de forma importante la probabilidad de embarazo, y se puede considerar alternativas como fertilización in vitro, antes de continuar con un 4 o 5 intento.

Las muestras obtenidas del banco de espermatozoides del centro de fertilidad IECH; cumplen las normas internacionales y ofrecen una tasa de embarazo similar a la reportado en la literatura y a las muestras homólogas sin factor masculino.

## 14.0 BIBLIOGRAFIA

1. Lineamientos en infertilidad, Inseminación intrauterina heteróloga; Revista de Ginecología y Obstetricia de México; vol. 79; 2011: 761-768.
2. Barros D JC, Rojas R JC, Molina MAC, Villalobos AS, y col. Factores pronóstico de embarazo en Inseminación Intrauterina. Ginec Obstet Mex 2008;74:611-625.
3. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine, and the Practice Committee of the Society for Assisted Reproductive Technology. Guidelines for gamete and embryo donation: a Practice Committee report; fertility and sterility, 2008.
4. Ivanoff EI. On the use of artificial insemination for zootechnical purposes in Rusia. J Agri Sci. 1922;12:244-56.
5. Hard AD. Artificial impregnation. Medical World. 1909;27:253.
6. Phillips EJ, Lardy HA. A yolk-buffer pabulum for the preservation of bull semen. J Dairy Sci. 1940;23:399-404
7. Bajo Arenas, Coroleu Lletget, Inseminacion artificial con semen de donante, fundamentos de reproducción, ed.panamericana, capítulo 22 , 2009)
8. Bunge A, Rand B, Sherman J. Fertilizing capacity of frozen human spermatozoa. Nature. 1953;767-70.
9. Merviel, P., Heraud, M. H., Grenier, N., Lourdel, E., Sanguinet, P., & Copin, H. (2010). Predictive factors for pregnancy after intrauterine insemination (IUI): an analysis of 1038 cycles and a review of the literature. *Fertility and sterility*, 93(1), 79-88.
10. Steures P, van der Steeg, J Mol BW, Ejikemans M, et al. CECERM (Collaborative Effort in Clinical Evaluation in Reproductive Medicine) Prediction of an on going pregnancy after intrauterine insemination. Fertil Steril 2004;82:45-51.
11. Van Rumste MME, Crs LM, van der Veen F, van Wely, et al. The influence of the number of follicles on pregnancy rates in intrauterine insemination with ovarian stimulation: a metanalysis. Hum Reprod Update 2008;14:563-570.
12. Highlights From Fertility And Sterility: Accelerated Fertility Treatment Leads to Shortened Time to Pregnancy and Charge Savings. June 17 , 2009 by: ASRM Office Public Affairs Published in ASRM Bulletin Vol 11 No 35.
13. Frederik, et al. Is there a role for ovarian stimulation and intrauterine insemination after age 40? Hum Reprod 1994; 2284-86.
14. Richard P Dickey, Steven N Taylor, Peter Y Lu, Belinda M Sartor, Phillip H Rye, Roman Pyrzak. 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; 78 (5): 1088-1095.
15. Joyce DN, Vissilopoulos D. Sperm-mucus interaction and artificial insemination. In Hull,

*Resultados de inseminación intrauterina Heteróloga en el centro de Fertilidad IECH,  
comparación de antiestrógenos vs gonadotropinas*

- M.G.R. (ed) Clinics in Obstetrics and Gynaecology 1981;8:587-610.
16. Sher G, et al. In vitro sperm capacitation and transcervical intrauterine insemination for the treatment of refractory infertility. Phase I. Fertil Steril 1984;41:260.
  17. Cardona Maya, W. Manual de procesamiento de semen humano de la Organización Mundial de la Salud-2010. Actas Urol. Esp., 34(7): 577-8, 2010.
  18. Sawetawan CH, Bradshaw KD. The role of intrauterine insemination for male factor infertility. Controversies in infertility management. Infertility and reproductive medicine clinics of North America; 1997;8:191-204.
  19. Manual de procedimiento técnico administrativo del banco de semen , 2015, IECH, Monterrey.
  20. Escudero Velando, L. E. (2012). Estimulación ovárica en reproducción asistida. Revista Peruana de Ginecología y Obstetricia, 58(3), 191-200.
  21. Pelinck MJ, Hoek A, Simons AHM, Heineman MJ. Efficacy of natural cycle IVF: a review of the literature. Hum Reprod Update 2002;8:129-139.
  22. Kolibiankis E, Zikopoulos K, Camus M, Tournaye, et al. Modified natural cycle for IVF responders does not offer a realistic chance of parenthood in poor responders with high day 3 FSH levels, as a last resort prior to oocyte donation. Hum Reprod 2004;19:2545-2549.
  23. Pérez-Peña E, Gutiérrez-Gutiérrez A, Pascual-Rodríguez A, González-Ortega C. Preservación de la fertilidad. En: Barroso Villa JG, editor. Biología de la reproducción en el siglo XXI. Clin Perinat Reprod Hum 2009;p:121-142.
  24. Merviel, P., Heraud, M. H., Grenier, N., Lourdel, E., Sanguinet, P., & Copin, H. (2010). Predictive factors for pregnancy after intrauterine insemination (IUI): an analysis of 1038 cycles and a review of the literature. Fertility and sterility, 93(1), 79-88.
  25. Badawy, A., Elnashar, A., & Eltotongy, M. (2009). Effect of sperm morphology and number on success of intrauterine insemination. Fertility and sterility, 91(3), 777-781.
  26. Guzick, D. S., Carson, S. A., Coutifaris, C., Overstreet, J. W., Factor-Litvak, P., Steinkampf, M. P., ... & Vogel, D. L. (1999). Efficacy of superovulation and intrauterine insemination in the treatment of infertility. New England Journal of Medicine, 340(3), 177-183.
  27. Levene MI, Wild J, Steer P. Higher multiple birth and the modern management of infertility in Britain. The British Association of Perinatal Medicine. Br J Obstet Gynecol. 1992;99(7):607-13.
  28. Verhulst SM, Cohlen BJ, Hughes E, te Velde E, Heineman MJ. Intra-uterine insemination for unexplained subfertility. Cochrane Database Syst Rev. 2006;Art No: CD001838.
  29. Dickey RP, Taylos 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-intauterine insemination. Fertil Steril. 2002;78:1088-95.
  30. Labalk, Huirne, Macklon; ovulation induction with clomiphene or gonadotropins;

International congress series. Elsevier 2005. 16-23.

31. Messinis. Ovulation induction: a mini review. *Hum Rep*, 20 (2005), pp. 2688–2697.
32. W. Sereepapong, et al. Effects of clomiphene citrate on the endometrium of regularly cycling women. *Fertil Steril*, 73 (2000), pp. 287–291.
33. Remohi J, Gastaldi C, Patrizio P, Gerli S, Ord T, Asch RH, Balmaceda JP. Intrauterine insemination and controlled ovarian hyperstimulation in cycles before GIFT. *Human Reprod*. 1989;4:918-20.
34. C.C. Hsu, et al. Interference with uterine blood flow by clomiphene citrate in women with unexplained infertility. *Obstet Gynecol*, 866 (1995), pp. 917–921
35. Homburg R. The management of infertility associated with polycystic ovary syndrome. *Reprod Biol Endocrinol*. 2003;1:109. Review.
36. Eijkemans MJ, Imani B, Mulders AG, Habbema JD, Fauser BC. High singleton live birth rate following classical ovulation induction in normogonadotrophic anovulatory infertility (WHO 2). *Hum Reprod*. 2003;18:2357-66.
37. Balen AH, Braat DD, West C, Patel A, Jacobs HS. Cumulative conception and live birth rates after treatment of anovulatory infertility: Safety and efficacy of ovulation induction in 200 patients. *Human Reprod*. 1994;9:1563-70.
38. Balen AH, Braat DD, West C, Patel A, Jacobs HS. Cumulative conception and live birth rates after treatment of anovulatory infertility: Safety and efficacy of ovulation induction in 200 patients. *Human Reprod*. 1994;9:1563-70.
39. Remohí J, Bellver Pradas J, Matorras Weinig R, Ballesteros Boluda A, Pellicer A. *Manual Práctico de Esterilidad y Reproducción Humana*, 3ra. Edición. Editorial PMédica Panamericana, 2008.
40. Ferrara I, Balet R, Grudzinskas JG. Intrauterine insemination with frozen donor sperm. Pregnancy outcome in relation to age and ovarian stimulation regime. *Hum Reprod*. 2012;17(9):2320-4.
41. Vitthala S, Gelbaya TA, Hunter H, Roberts SA, Nardo LG. Stimulated intrauterine insemination (SIUI) and donor insemination (DI) as first line management for a selected subfertile population: the Manchester experience. *J Assist Reprod Genet*. 2008;25(9-10):431-6.
42. Hilario, R., Dueñas, J., Chávez, J., Romero, R., & Tesén, V. (2013). Tasa de embarazo de inseminación intrauterina heteróloga usando cánulas de transferencias de embriones. *Revista Peruana de Ginecología y Obstetricia*, 59(3), 167-170.
43. Messinis IE. Ovulation induction: a mini review. *Hum Reprod* 2005;20:2688-97.
44. Homburg R. Clomiphene citrate-end of an era? A mini review. *Hum Reprod* 2005;20:2043-51.
45. Buzdar AU, Robertson JF, Eiermann W, Nabholz JM. An over view of the pharmacology

*Resultados de inseminación intrauterina Heteróloga en el centro de Fertilidad IECH,  
comparación de antiestrógenos vs gonadotropinas*

- and pharmacokinetics of the newer generation aromatase inhibitors anastrozole, letrozole, and exemestane. *Cancer* 2002;95:2006-16.
46. Santen RJ. Inhibition of aromatase: insights from recent studies. *Steroids* 2003;68:559-67.
  47. Haynes BP, Dowsett M, Miller WR, Dixon JM, Bhatnagar AS. The pharmacology of letrozole. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2003;87:35-45.
  48. Holzer H, Casper R, Tulandi T. A new era in ovulation induction. *Fertil Steril* 2006;85:277-84.
  49. Healey S, Tan SL, Tulandi T, Biljan MM. Effects of letrozole on superovulation with gonadotropins in women undergoing intrauterine insemination. *Fertil Steril* 2003;80:1325-9.
  50. Al-Omari WR, Sulaiman WR, Al-Hadithi N. Comparison of two aromatase inhibitors in women with clomiphene-resistant polycystic ovary syndrome. *Int J Gynaecol Obstet* 2004;85:289-91.
  51. Al-Fadhli R, Sylvestre C, Buckett W, Tan SL, Tulandi T. A randomized trial of superovulation with two different doses of letrozole. *Fertil Steril* 2006;85:161-4.
  52. Mitwally MF, Casper RF. Use of an aromatase inhibitor for induction of ovulation in patients with an inadequate response to clomiphene citrate. *Fertil Steril* 2010;75:305-9.
  53. American Society for Reproductive Medicine. (2012) Medicamentos Para Inducir La Ovulación. Guía Para Pacientes Revisado en 2012.
  54. Sáez, T. B. G., Rodríguez, M. C., Martínez, M. M., Navarro, L. M., Guadix, B. R., & Romero, M. A. (2012). Estimulación ovárica para ciclos de fecundación in vitro con dosis mínimas de gonadotropinas y antagonistas de la GnRH frente a tratamiento habitual con altas dosis de gonadotropinas y agonistas de la GnRH. Editorial de la Universidad de Granada.
  55. Freiesleben NC, Lossl K, Bogstad J, Bredkjaer HE, et al. Individual versus standard dose of rFSH in a mild stimulation protocol for intrauterine insemination: a randomized study. *Hum Reprod* 2009;24: 2523-2530.
  56. Orvieto R. Chronic ultra-low dose follicle-stimulating hormone regimen for patients with polycystic ovarian syndrome: one click, one follicle, and one pregnancy. *Fertil Steril* 2009;91:1533-1535.
  57. Kabli N, Sylvestre C, Tulandi T, Bickett W. Comparison of daily and alternate recombinant follicle-stimulating hormone stimulation protocols for intrauterine insemination. *Fertil Steril* 2009;91:1141-1144.
  58. Scholtes M, Schnittert B, van Hoogstraten D, Verhoeven C, et al. A comparison of 3 day 7 and daily follicle-stimulating hormone injections on stimulation days 1-6 in women undergoing controlled ovarian hyperstimulation. *Fertil Steril* 2004;81,996-1001.
  59. Palmer R. Strategies to reduce multiple pregnancies due to ovulation stimulation. *Fertil Steril* 2009;91:1-17.

60. Streda R. Mono-follicular development the objective of ovulation induction with follitropin beta combined with intrauterine insemination. *Ceska Gynekol* 2008;73:93-97.
61. Barros DJC, Trejo CH, Ormsby CE, Gaviño GF. Diferencia de respuesta a los antagonistas de GnRH en ciclos de hiperestimulación ovárica más inseminación intrauterina. *Ginecol Obstet Mex* 2010;78:15-28.
62. Cantineua AEP, Cohlen BJ, Heineman MJ. Ovarian stimulations protocols (antiestrogens, gonadotrophins with and without GnRH agonists/antagonists) for intrauterine insemination (IUI) in women with subfertility. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue. Art. No CD005356 DOI.
63. Sis JM. *Clinical Notes on Uterine Surgery, with special reference to the Management of the Sterile Condition*. London: Hardwicke, 1866.
64. XU, B. F., WANG, G. Y., FAN, W. M., Qian, C. H. E. N., & ZHANG, A. J. (2014). Which is the Best Protocol of Ovarian Stimulation Prior to Artificial Insemination by Donor. *Journal of Reproduction and Contraception*, 2014. 25(1), 41-48.
65. Ecochard R, Mathieu C, Royere D, cols. A randomized prospective study comparing pregnancy rates after clomiphene citrate and human menopausal gonadotropin before intrauterine insemination, fertility and sterility, 2008, vol. 73.
66. Jamal Hasim, Sardaroglu, y cols. Letrozole vs human menopausal gonadotrophin in women undergoing intrauterine insemination; *reproductive biomedicine*, 2006.

## **15.0 ANEXOS**

### **ANEXO 1**

#### **Requisitos para realizar la IIU-He <sup>3</sup>**

- Consentimiento informado firmado por la paciente y la pareja: Se debe tener un consentimiento por escrito donde se explica con detalle con lenguaje claro y sencillo en que consiste el procedimiento, su indicación, probabilidad de éxito, riesgos y posibles complicaciones del tratamiento, explicar que el procedimiento puede ser cancelado en cualquier momento por razones médicas o por petición de la pareja, siempre que no implique daño alguno a la paciente, además del costo del procedimiento.
- Evaluación psicológica.- La decisión de proceder a la inseminación con donación es compleja, las parejas se pueden beneficiar de una consulta psicológica con personal capacitado.

#### Evaluación de la mujer:

- Historia clínica y reproductiva completa, realizar grupo y Rh, VIH; VDRL, hepatitis B, C citomegalovirus, cultivos o pruebas contra Neisseria gonorrhoeae, chlamydia trachomatis, examen físico completo.
- Al menos una trompa permeable (histerosalpingografía)
- Ciclo ovulatorio (espontáneo pacientes con menstruaciones regulares, comprobado mediante monitoreo folicular, niveles de hormona luteinizante o progesterona sérica, o inducido con inductores de la ovulación)

#### Evaluación del donador:

- Historia clínica completa

- Buen estado de salud, ausencia de anomalías congénitas, historia clínica de enfermedades hereditarias, excluir individuos con enfermedades neurológicas, examen físico completo.
- Se prefiere un donador con fertilidad comprobada, pero no es indispensable.
- Edad de 18-40 años
- Evaluación psicológica
- Realizar espermograma
- Evaluación genética
- Búsqueda del gen de fibrosis quística
- Análisis cromosómico
- Exámenes de laboratorio: VIH, hepatitis B, C, sífilis, citomegalovirus, gonorrea, chlamydia, Grupo y Rh.
- Se recomienda poner en cuarentena el semen por 180 días en búsqueda de VIH, al demostrar seronegatividad se puede liberar la muestra.
- Se sugiere examinar varias muestras, cada una con un período de abstinencia de 2-5 días, antes de realizar una evaluación mas extensa.<sup>3</sup>
- La muestra debe ser analizada dentro de las primeras dos horas del eyaculado en un recipiente estéril.

Se deben excluir los donadores con cualquiera de las características siguientes<sup>3</sup>:

- Antecedente de uso de drogas inyectadas (razón no médica) intramuscular, intravenosa o subcutánea, en los últimos 5 años.
- Hombres con hemofilia, o cualquier otro desorden de la coagulación que hayan recibido cualquier derivado sanguíneo en los últimos 5 años.
- Los hombres que recibieron algún derivado sanguíneo por un sangrado agudo en los últimos 12 meses.
- Hombres que tuvieron sexo a cambio de dinero o drogas en los últimos

*Resultados de inseminación intrauterina Heteróloga en el centro de Fertilidad IECH,  
comparación de antiestrógenos vs gonadotropinas*

5 años.

- Hombres que tuvieron sexo en los últimos 12 meses con alguna persona que reúna alguno de los criterios anteriores, o con personas con infección por VIH, hepatitis B o C.
  
- Hombres que han sido encarcelado por más de 72 hrs consecutivas en la cárcel , en los últimos 12 meses.
- Hombres que han recibido tratamiento para gonorrea, chlamydia, o sífilis en los últimos 12 meses.
- Hombres que fueron sometidos a tatuajes o perforaciones en últimos 12 meses, con desconocimiento de la esterilidad del procedimiento.
- Hombres que han sido diagnosticados con demencia o cualquier enfermedad degenerativa desmielinizante, o del sistema nervioso central.
- Hombres que han recibido algún tipo de trasplante o tratamiento con tejido humano.

Examen físico completo: este se realiza previo a la recepción de muestras y cada 6 meses descartándose si durante alguna de las revisiones se presenta:

- Evidencia física de riesgo de enfermedad de transmisión sexual como lesiones ulcerosas, herpéticas, chancroide, o descarga ureteral.
- Evidencia de riesgo de sífilis, condiloma perianal.
- Evidencia percutánea del uso de drogas.
- Linfadenopatía diseminada
- Candidiasis oral inexplicable
- Eczema vesicular

## **Parámetros de Calidad Seminal según la Organización Mundial de la Salud (OMS)**

El espermograma es actualmente una herramienta básica que nos proporciona la mejor información para evaluar la fertilidad del varón y es muy útil a la hora de indicar tratamientos personalizados para la pareja. La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha publicado sucesivas ediciones del “*Manual para el Examen del Semen Humano y la Interacción Moco Semen*” siendo la última en el año 2010. Estos manuales sirven de guía en los laboratorios de Andrología a la hora de evaluar la calidad seminal. Además en los últimos años La Sociedad Europea de Reproducción Humana y Embriología (ESHRE) en colaboración con la OMS ha desarrollado un programa para disminuir las diferencias entre centros en cuanto al diagnóstico y valoración de las muestras seminales y así unificar los criterios en los distintos laboratorios <sup>17</sup>.

Son muchos los parámetros a tener en cuenta en un espermograma siendo los analizados con más frecuencia los que se detallan a continuación:

- **Licuefacción:** Tras la eyaculación el semen presenta un estado coagulado y necesita licuarse para proceder a su estudio. En condiciones normales el semen queda licuado totalmente a los 60 minutos tras la eyaculación.
- **Viscosidad:** Si la muestra es muy viscosa puede deberse a una disfunción prostática.
- **Volumen:** El volumen normal de un eyaculado transcurridos de 3 a 5 días de abstinencia es de 1.5 ml aproximadamente. Un volumen inferior se denomina hipospermia.
- **Color:** El color habitual del semen es blanco opalescente, ligeramente amarillento. En casos en donde el color se vea alterado es conveniente estudiar las posibles causas.
- **pH:** El valor debe encontrarse por encima de 7.1. Valores inferiores podrían

*Resultados de inseminación intrauterina Heteróloga en el centro de Fertilidad IECH,  
comparación de antiestrógenos vs gonadotropinas*

indicar azoospermia (ausencia de espermatozoides) o procesos inflamatorios crónicos.

- Concentración de espermatozoides: El valor normal es de 15 millones por cada ml de eyaculado o 39 millones en la totalidad de la muestra. Si no se alcanzan esos valores hablamos de Oligozoospermia.
- Motilidad: Se valora el porcentaje de espermatozoides móviles y el de progresivos (móviles que se desplazan). Los móviles progresivos deben superar el 32%, de lo contrario se denomina Astenozoospermia.
- Vitalidad: El porcentaje de espermatozoides vivos debe superar el 58%.
- Morfología: En un espermograma normal debe haber igual o más del 4% de espermatozoides normales, criterio estricto de Kruger. Si se encuentra por debajo de este valor se denomina Teratozoospermia.
- Leucocitos: Si la concentración de leucocitos es superior a 1 millón por ml de muestra puede indicar una infección (leucocitosis).
- Anticuerpos antiespermatozoides o Mar test: refleja la cantidad de espermatozoides unidos a otras células o partículas. Si más del 50% de espermatozoides se encuentran unidos puede reflejar un problema inmunitario.

En el último manual de la OMS se estableció además el concepto de “límite de referencia inferior” (LRI). Los valores que se encuentren por encima del límite no garantizan una fecundación exitosa y un posterior embarazo, pero amplían sus posibilidades. El LRI ha ido disminuyendo con el paso de los años debido a las costumbres de la sociedad y a los nuevos hábitos de vida tales como la alimentación, tabaco, tóxicos ambientales, etc. A continuación se representan en una tabla los valores de referencia establecidos en la 4ª edición del manual de la OMS comparados con los de la 5ª y última edición <sup>17</sup>.

VARIABLES	4ª Edición (1999)	5ª Edición* (2010)
Licuefacción	Total a los 60min	Total a los 60min
Volumen	2ml	1.5ml
Color	Blanco opalescente	Blanco opalescente
pH	7.2-7.8	>7.1
Concentración (ml)	20 millones	15 millones
Móviles progresivos	50%	32%
Vitalidad	75%	58%
Morfología	15%	4%
Leucocitos (ml)	< 1 millón	< 1 millón
Mar test	<50% esp. Unidos a partículas	<50% esp. Unidos a partículas

\* Valores del límite de referencia inferior (LRI) utilizados en la actualidad en los centros especializados en Fertilidad.

## ANEXO 2

### HISTORIA CLINICA DONADORES

Número de Código: \_\_\_\_\_

Nombre \_\_\_\_\_

Domicilio: \_\_\_\_\_

Teléfono: Casa: \_\_\_\_\_ Cel.: \_\_\_\_\_ Otro: \_\_\_\_\_

Edad: \_\_\_\_\_ años      Peso: \_\_\_\_\_ Kg.      Estatura: \_\_\_\_\_      E-mail: \_\_\_\_\_

Raza: \_\_\_\_\_      Color de Cabello: \_\_\_\_\_      Textura (rizado/liso): \_\_\_\_\_

Color de Ojos: \_\_\_\_\_      Color de piel: \_\_\_\_\_

Ocupación: \_\_\_\_\_      Escolaridad: \_\_\_\_\_

Tipo de Sangre: \_\_\_\_\_      Religión: \_\_\_\_\_

Fecha de Nacimiento: \_\_\_\_\_

Entretenimientos/Hobbies: \_\_\_\_\_

---

Alergias	SI _____	N O _____
Tabaquismo	SI _____	N O _____
Drogas	SI _____	N O _____
Transfusiones de sangre	SI _____	N O _____
Cirugías	SI _____	N O _____
Fibrosis quística	SI _____	N O _____
Enfermedad de Tay-Sachs	SI _____	N O _____

Familiares judíos (padres, abuelos, etc.)	SI _____	N O ____
Anemia de células falciformes	SI _____	N O ____
Talasemia	SI _____	N O ____
Enfermedad genética o condición especial en la familia	SI _____	N O ____

EN CASO DE "SI" EXPLICAR

Donador Probado (¿Ha embarazado anteriormente?)	SI _____	N O ____
¿Se ha realizado tatuajes en los últimos 6 meses?	SI _____	N O ____
¿Ha viajado fuera de país en los últimos 6 meses?	SI _____	N O ____

Realizado por: \_\_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_\_

1. Algún miembro familiar con defecto serio al nacimiento	SI _____	N O ____
2. Algún miembro familiar femenino con abortos espontáneos	SI _____	N O ____
3. Algún miembro familiar con alguna de las siguientes condiciones:		
a).- Síndrome Down	SI _____	N O ____
b).- Labio o paladar hendido	SI _____	N O ____
c).- Pie zambo	SI _____	N O ____
d).- Enfermedad cardíaca congénita	SI _____	N O ____
e).- Estenosis Pilórica	SI _____	N O ____
f).- Defectos del tubo neural (espinas bifidas, meningocele)	SI _____	N O ____
g).- Fibrosis quística, fenilcetonuria o trastorno metabólico hereditario.	SI _____	N O ____
h).- Enfermedad renal progresiva	SI _____	N O ____
i).- Diabetes mellitus que requiera insulina	SI _____	N O ____



### HISTORIA MATERNA

Abuelo (si vive)      Edad: \_\_\_\_\_ años      Estado de salud: \_\_\_\_\_

En caso de defunción, edad de muerte \_\_\_\_\_      Causa de muerte \_\_\_\_\_

Abuela (si vive)      Edad: \_\_\_\_\_ años      Estado de salud: \_\_\_\_\_

En caso de defunción, edad de muerte \_\_\_\_\_      Causa de muerte \_\_\_\_\_

Tías o tíos que viven      Sexo \_\_\_\_\_      Años \_\_\_\_\_      Salud \_\_\_\_\_

Defunciones de tía y tíos (incluye muerte neonatal y de la infancia)

Sexo \_\_\_\_\_      Año s \_\_\_\_\_      Causa de muerte \_\_\_\_\_

### HERMANOS

#### VIVOS

Sexo \_\_\_\_\_      Edad \_\_\_\_\_      Salud \_\_\_\_\_

Sexo \_\_\_\_\_      Edad \_\_\_\_\_      Salud \_\_\_\_\_

#### FALLECIDOS

Sexo \_\_\_\_\_      Edad \_\_\_\_\_      Salud \_\_\_\_\_

### HIJOS

#### VIVOS

Sexo \_\_\_\_\_      Edad \_\_\_\_\_      Salud \_\_\_\_\_

#### FALLECIDOS

Sexo \_\_\_\_\_      Edad \_\_\_\_\_      Salud \_\_\_\_\_

### ANTECEDENTES

Número Parejas Sexuales \_\_\_\_\_

Última Relación Sexual **SIN PROTECCION** \_\_\_\_\_

*Resultados de inseminación intrauterina Heteróloga en el centro de Fertilidad IECH,  
comparación de antiestrógenos vs gonadotropinas*

Relaciones Homosexuales \_\_\_\_\_

**EXPLORACION FISICA**

General \_\_\_\_\_

Genitales \_\_\_\_\_

Testículos \_\_\_\_\_

Pene \_\_\_\_\_

Ingle \_\_\_\_\_

**DECLARACION DE ENTENDIMIENTO DE LOS DONADORES**

Entiendo que el Centro de Fertilidad IECH, recolecta las muestras de semen que son utilizadas la mayor parte del tiempo para inseminación artificial o procedimientos de fertilización in vitro. La

Cantidad de semen criopreservado permitirá un máximo de 5 embarazos.

Yo participo de manera voluntaria en este programa, proporcionando muestras de semen. Entiendo que esta participación es de manera confidencial; es decir; el destinatario no será informado de mi identidad y no se informará de la identidad de los beneficiarios. También entiendo, que si adquiero alguna enfermedad contagiosa o venérea durante la donación, tendré que suspender la donación de esperma, hasta después de que reciba el tratamiento adecuado. No voy a aplicarme tatuajes o perforaciones corporales durante el período de donación.

Finalmente, la naturaleza de este acuerdo es confidencial, y la única copia de este acuerdo permanecerá con el Centro de Fertilidad IECH.

DONADOR: \_\_\_\_\_

FECHA: \_\_\_\_\_

### ANEXO 3

#### CONSENTIMIENTO PARA LA INSEMINACIÓN ARTIFICIAL CON DONACION DE ESPERMA

Monterrey, N.L. a \_\_\_\_\_

Hora: \_\_\_\_\_

Nosotros \_\_\_\_\_ y \_\_\_\_\_, mayores de edad, de estado civil \_\_\_\_\_ **CASADO (A)** \_\_\_\_\_, autorizamos al médico con especialidad en Ginecología y a los asistentes que éste designe para inseminar a la señora \_\_\_\_\_ con semen de un donador anónimo.

Se nos ha explicado ampliamente los riesgos que implica este tipo de procedimientos, incluyendo como tales la respuesta exagerada de mis ovarios (síndrome de hiper-estimulación ovárica y la posibilidad de un embarazo múltiple o de alto orden fetal) aceptando que dicha explicación es enunciativa, mas no limitativa y por tanto estoy consiente de los riesgos que implica. Así mismo, se nos ha explicado las posibilidades de embarazo, a través de este procedimiento.

Entendemos que la inseminación artificial puede repetirse las veces que el médico considere conveniente, y no existe garantía de que se obtenga como resultado el embarazo o de que éste llegue a su término.

Entendemos también que los hijos concebidos por este método, al igual que el resto de la población humana, tienen posibilidad de nacer con defectos físicos o mentales y que la ocurrencia de estos defectos es independiente del control médico, por consiguiente asumo la responsabilidad por las características físicas y mentales de los hijos que nazcan como resultado de este tratamiento. Entiendo también que mi embarazo tendrá los riesgos de la población general en la cual aproximadamente el 20% termina en aborto y otras complicaciones obstétricas como: parto prematuro, toxemia, ruptura de membranas, etc.

Aceptamos que hemos depositado en el médico \_\_\_\_\_ nuestra confianza y en su capacidad para seleccionar al banco de semen adecuado, sin intentar jamás nosotros buscar la identidad del donador.

Manifestamos que estamos satisfechos con la información recibida del médico tratante, quien nos ha dado la oportunidad de preguntar y resolver las dudas a satisfacción.

Manifestamos que hemos entendido sobre las condiciones y objetivos del tratamiento que se va a practicar, además comprendemos y aceptamos el alcance y los riesgos justificados de posible previsión que conlleva el procedimiento médico que aquí autorizamos. En tales condiciones consiento que se me realice el procedimiento de INSEMINACIÓN ARTIFICIAL CON SEMEN DE DONADOR ANONIMO de la muestra No \_\_\_\_\_

Estamos de acuerdo en asumir los derechos y obligaciones que van a surgir respecto al concebido, es decir, la paternidad y la maternidad legales.

\_\_\_\_\_  
Firma y nombre Sra.

\_\_\_\_\_  
Firma y nombre Sr.

\_\_\_\_\_  
Firma y nombre Testigo

\_\_\_\_\_  
Firma y nombre Testigo

## **ANEXO 4**



### **CONVENIO DE RECEPCION DE CELULAS GERMINALES ESPERMA**

La Sra. \_\_\_\_\_, que en lo sucesivo se denominará el PACIENTE y el INSTITUTO DE LA CONCEPCION HUMANA S. C. que en lo sucesivo se le denominara IECH, celebra el presente convenio de recepción de células germinales (esperma) bajo las siguientes antecedentes y cláusulas:

#### **ANTECEDENTES**

I.- El PACIENTE declara ser mayor de edad, estar en pleno ejercicio de sus derechos y señala que su estado civil es \_\_\_\_\_, el nombre de su esposo/pareja es \_\_\_\_\_ con domicilio en la calle \_\_\_\_\_ No. \_\_\_\_\_ Colonia \_\_\_\_\_ ciudad \_\_\_\_\_ Estado \_\_\_\_\_ código postal \_\_\_\_\_ país \_\_\_\_\_ teléfonos \_\_\_\_\_.

II.- El IECH declara que es una sociedad legalmente constituida conforme a la legislación mexicana en la materia, que cuenta con los permisos, autorizaciones, capacidad técnica y legal, con domicilio en Av. Hidalgo No. 1842 Pte 3° piso, colonia Obispado, código postal 64060 en la ciudad de Monterrey, N.L. y que su objeto social la faculta para celebrar este convenio.

III.- Los bancos de semen que proveen de las muestras al IECH realizan a cada una de sus muestras los siguientes análisis y estudios: Ac. VIH Tipo I y II, Perfil de Hepatitis tipo B y C, Determinación de Chlamydia, Micoplasma, IgG e IgM, Virus del Herpes IgG e IgM, Sífilis (V.D.R.L., Gonorrea, Urocultivo, Espermocultivo, Biometría Hemática, Química Sanguínea de 24 elementos, Examen General de Orina, Grupo y RH, Espermatobioscopía completa, Cariotipo, Análisis Cromosómico. Todas las muestras de semen cumplen con una cuarentena de seis meses como mínimo y a todos los donantes se les repiten las pruebas arriba mencionadas previa liberación de éstas para su uso terapéutico.

IV.- Los Bancos de Semen se limitan a los análisis y estudios arriba mencionados, dejando a salvo los correspondientes a enfermedades degenerativas y congénitas especializadas, dada la naturaleza basta de su origen respondiendo a la naturaleza humana que los hace únicos e irrepetibles.

V.- El PACIENTE es la persona quien previo diagnóstico médico, debidamente requisitado y avalado por el profesionista del ramo, acude al IECH y solicita la donación de una muestra espermática, cuyo objetivo es la procreación humana mediante procedimiento de reproducción asistida y agotadas las alternativas al alcance de la ciencia para la concepción y procreación de la especie.

VI.- El PACIENTE acepta, cumple y hace sabedor en igualdad de circunstancias de los requisitos para el fin de este convenio sobre recepción de células germinales (esperma humano) siendo indispensable la orden médica para el tratamiento.

VII.- El IECH cuenta con licencia sanitaria otorgada por la Secretaría de Salud número 1039000141 (uno cero tres nueve cero cero cero uno cuatro uno) para la disposición de células germinales para la reproducción asistida.

### CLAUSULAS

- 1.- El PACIENTE recibe del IECH a título gratuito una muestra de esperma objeto del presente convenio.
- 2.- El PACIENTE recibe del IECH, a título oneroso la capacitación necesaria para el manejo de dicha muestra, así como los estudios realizados.
- 3.- El PACIENTE, se hace sabedor y asume que el donador es anónimo y por tanto no cuenta con el derecho de violar la confidencialidad, toda vez que el banco de semen se ha cerciorado de la capacidad para la verificación de la donación, como admite y queda demostrado con la entrega de los estudios.
- 4.- El IECH informa a los PACIENTES y médicos que las pruebas de control que se han realizado en un laboratorio legalmente autorizado, no son 100% exactas, por lo que el IECH no puede garantizar la ausencia de transmisión de enfermedades, sean éstas enfermedades de transmisión sexual, hereditarias o bien de defectos al nacimiento.
- 5.- El PACIENTE se obliga para con el IECH a informar sobre el resultado de la aplicación de la muestra si de éste hubo embarazo. Dicha información se deberá entregar al IECH en un plazo no mayor a seis meses, contados a partir de la recepción y capacitación de la muestra.
- 6.- Al momento de la entrega de la muestra espermática, el IECH se deslinda de cualquier responsabilidad sobre el uso de la misma en cuanto a la manipulación y/o aplicación. El IECH deja de tener responsabilidad sobre la muestra espermática al momento de que ha salido del domicilio registrado como sede del IECH.
- 7.- Para la interpretación, ejecución, incumplimiento, modificación y demás relativos al presente, ambas partes señalan como competentes las leyes y tribunales de la ciudad de Monterrey, N.L. renunciando a cualquier otra jurisdicción que por razón de su actual o futuros domicilios pudiera llegar a corresponderles.

No. De Muestra: \_\_\_\_\_ Medico Tratante: \_\_\_\_\_

Fecha de Procedimiento: \_\_\_\_\_

Las partes reconocen que en la celebración del presente convenio se ha actuado de buena fe, bajo su propia y libre voluntad, que no existe causa de dolo, error, engaño o cualquiera otra causa que pudiese viciar el consentimiento y lo firman por duplicado en la ciudad de Monterrey, N.L. a \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 20\_\_\_\_\_.

\_\_\_\_\_  
EL CLIENTE (PACIENTE)  
NOMBRE Y FIRMA

\_\_\_\_\_  
INSTITUTO PARA EL ESTUDIO DE  
LA CONCEPCION HUMANA S.C.

\_\_\_\_\_  
*Esposo*  
NOMBRE Y FIRMA

\_\_\_\_\_  
*Testigo*  
NOMBRE Y FIRMA

*Resultados de inseminación intrauterina Heteróloga en el centro de Fertilidad IECH,  
comparación de antiestrógenos vs gonadotropinas*

**CONVENIO DE RECEPCION DE CELULAS  
GERMINALES ESPERMA**

El Dr. \_\_\_\_\_, que en lo sucesivo se denominará el CONSUMIDOR y el INSTITUTO DE LA CONCEPCION HUMANA S. C. que en lo sucesivo se le denominara IECH, celebran el presente convenio de recepción de células germinales (esperma) bajo las siguientes antecedentes y cláusulas:

**ANTECEDENTES**

I.- El CONSUMIDOR declara ser mayor de edad, estar en pleno ejercicio de sus derechos y señala como domicilio la calle \_\_\_\_\_ No. \_\_\_\_\_ colonia \_\_\_\_\_ ciudad \_\_\_\_\_ Estado \_\_\_\_\_ código postal \_\_\_\_\_ país \_\_\_\_\_ teléfonos \_\_\_\_\_.

II.- El IECH declara que es una sociedad legalmente constituida conforme a la legislación mexicana en la materia, que cuenta con los permisos, autorizaciones, capacidad técnica y legal, con domicilio en Av. Hidalgo No. 1842 Pte 3° piso, colonia Obispado, código postal 64060 en la ciudad de Monterrey, N.L. y que su objeto social la faculta para celebrar este convenio.

III.- Los bancos de semen que proveen de las muestras al IECH realizan a cada una de sus muestras los siguientes análisis y estudios: Ac. VIH Tipo I y II, Perfil de Hepatitis tipo B y C, Determinación de Chlamydia, Micoplasma, IgG e IgM, Virus del Herpes IgG e IgM, Sífilis (V.D.R.L., Gonorrea, Urocultivo, Espermocultivo, Biometría Hemática, Química Sanguínea de 24 elementos, Examen General de Orina, Grupo y RH, Espermatobioscopía completa, Cariotipo, Análisis Cromosómico. Todas las muestras de semen cumplen con una cuarentena de seis meses como mínimo y a todos los donantes se les repiten las pruebas arriba mencionadas previa liberación de éstas para su uso terapéutico.

IV.- Los Bancos de Semen se limitan a los análisis y estudios arriba mencionados, dejando a salvo los correspondientes a enfermedades degenerativas y congénitas especializadas, dada la naturaleza basta de su origen respondiendo a la naturaleza humana que los hace únicos e irrepetibles.

V.- El CONSUMIDOR es la persona quien debidamente requisitado y avalado como profesionista del ramo, acude al IECH y solicita la donación de una muestra espermática, cuyo objetivo es la procreación humana mediante procedimiento de reproducción asistida y agotadas las alternativas al alcance de la ciencia para la concepción y procreación de la especie.

VI.- El CONSUMIDOR acepta, cumple y hace sabedor en igualdad de circunstancias de los requisitos para el fin de este convenio sobre recepción de células germinales (esperma humano) siendo indispensable la orden médica para el tratamiento.

VII.- El IECH cuenta con licencia sanitaria otorgada por la Secretaría de Salud número 15-TR-19-039-003 para la disposición y banco de células germinales para la reproducción asistida.

**CLAUSULAS**

1.- El CONSUMIDOR recibe del IECH a título gratuito una muestra de esperma objeto del presente convenio.

2.- El CONSUMIDOR recibe del IECH, a título oneroso la capacitación necesaria para el manejo de dicha muestra, así como los estudios realizados.

3.- El CONSUMIDOR, se hace sabedor y asume que el donador es anónimo y por tanto no cuenta con el derecho de violar la confidencialidad, toda vez que el banco de semen se ha cerciorado de la capacidad para la verificación de la donación, como admite y queda demostrado con la entrega de los estudios.

4.- El IECH informa al CONSUMIDOR que las pruebas de control que se han realizado en un laboratorio legalmente autorizado, no son 100% exactas, por lo que el IECH no puede garantizar la ausencia de transmisión de enfermedades, sean éstas enfermedades de transmisión sexual, hereditarias o bien de defectos al nacimiento.

5.- El CONSUMIDOR se obliga para con el IECH a informar sobre el resultado de la aplicación de la muestra si de éste hubo embarazo. Dicha información se deberá entregar al IECH en un plazo no mayor a seis meses, contados a partir de la recepción y capacitación de la muestra.

6.- Al momento de la entrega de la muestra espermática, el IECH se deslinda de cualquier responsabilidad sobre el uso de la misma en cuanto a la manipulación y/o aplicación. El IECH deja de tener responsabilidad sobre la muestra espermática al momento de que ha salido del domicilio registrado como sede del IECH.

7.- Para la interpretación, ejecución, incumplimiento, modificación y demás relativos al presente, ambas partes señalan como competentes las leyes y tribunales de la ciudad de Monterrey, N.L. renunciando a cualquier otra jurisdicción que por razón de su actual o futuros domicilios pudiera llegar a corresponderles.

No. De Muestra: \_\_\_\_\_

Medico \_\_\_\_\_

CED. PROF. \_\_\_\_\_

Las partes reconocen que en la celebración del presente convenio se ha actuado de buena fe, bajo su propia y libre voluntad, que no existe causa de dolo, error, engaño o cualquiera otra causa que pudiere viciar el consentimiento y lo firman por duplicado en la ciudad de Monterrey, N.L. a \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 20\_\_

---

MEDICO INSTITUTO PARA EL ESTUDIO DE  
NOMBRE Y FIRMA LA CONCEPCION HUMANA S.C.

---

Testigo  
NOMBRE Y FIRMA

---

Testigo  
NOMBRE Y FIRMA