



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA
“ISIDRO ESPINOSA DE LOS REYES”
SUBDIRECCIÓN DE MEDICINA REPRODUCTIVA**

**INSEMINACIÓN INTRAUTERINA VERSUS
COITO PROGRAMADO EN CICLOS DE
HIPERESTIMULACIÓN OVÁRICA CONTROLADA
(IIU/CP/HOC): ESTUDIO DE CASOS Y CONTROLES**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
**ESPECIALIALISTA EN BIOLOGÍA
DE LA REPRODUCCIÓN HUMANA**
PRESENTA
DR. CHRISTIAN MORENO ABURTO

DR. GREGORIO PÉREZ PALACIOS
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN
EN BIOLOGÍA DE LA REPRODUCCIÓN HUMANA

DR. JUAN CARLOS BARROS DELGADILLO
DIRECTOR DE TESIS



MÉXICO, D.F.

2008



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

SE AUTORIZA TESIS:

**INSEMINACIÓN INTRAUTERINA VERSUS COITO PROGRAMADO EN CICLOS
DE HIPERESTIMULACIÓN OVÁRICA CONTROLADA: ESTUDIO DE CASOS Y
CONTROLES.**

**Dr. Enrique Gómez Sánchez
Director de Enseñanza**

**Dr. Gregorio Pérez Palacios
Profesor Titular del Curso**

**Dr. Jorge Beltrán Montoya
Subdirector de Educación Profesional**

**Dr. Juan Carlos Barros Delgadillo
Tutor de Tesis**

DEDICATORIA

A Dios y mi Virgen María, porque siempre han sido mi guía. Gracias por sus bendiciones.

A mi familia: las dos personas más importantes en mi vida; mi Majito (pedacito de cielo que Dios me mandó) y mi mujer amada esposa, amiga y compañera que siempre están conmigo me apoyan y me han acompañado en este camino y han estado a mi lado en las buenas y malas. Les agradezco infinitamente su incondicional apoyo. Son el motor de mi vida, me inspiran a trabajar duro todos los días. Gracias. Las amo.

A mi Madre y mi Padre. Todos estos logros son gracias a ustedes, siempre han sido parte de ellos.

A mi hermano, gracias por estar conmigo todo el tiempo. Siempre serás mi apoyo me haces ver las cosas más claras.

A mi Tota, ya no estas más físicamente a mi lado pero se que sigues apoyándome desde el cielo. Te amo abuela.

A mis suegros y cuñados, muchas gracias por todo su apoyo y ayuda. Son mi familia y les agradezco tanto.

A Tito amigo entrañable, crecimos juntos estos seis años. Te agradezco tu amistad. Te deseo lo mejor a ti y a tu familia, siempre los llevaré en el corazón.

A todos mis maestros por su tiempo, apoyo y enseñanzas.

A todas y cada una de las pacientes del Instituto Nacional de Perinatología, fueron mis mejores maestros; a ellas les debemos lo que somos.

Un especial agradecimiento al Dr. Juan Carlos Barroso Delgadillo porque sin su ayuda este trabajo no hubiera sido posible. Gracias.

ÍNDICE DE CONTENIDOS

RESÚMEN	1
INTRODUCCIÓN	3
MATERIAL Y MÉTODOS	5
JUSTIFICACIÓN	9
OBJETIVOS	9
DISEÑO DEL ESTUDIO	10
VARIABLES DEL ESTUDIO	10
DEFINICIÓN DEL ESTUDIO	10
CRITERIOS DE SELECCIÓN	11
RESULTADOS	12
DISCUSIÓN	24
CONCLUSIONES	28
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	29

ÍNDICE DE TABLAS Y GRÁFICAS

TABLAS

Tabla 1.	Características población general. Variables continuas.	12
Tabla 2.	Características población general. Variables categóricas.	13
Tabla 3.	Características de las pacientes embarazadas y no embarazadas sometidas a inseminación intrauterina (Grupo I o de estudio). Variables continuas.	14
Tabla 4.	Características de las pacientes embarazadas y no embarazadas sometidas a Inseminación intrauterina (Grupo I o de estudio). Variables categóricas.	15
Tabla 5.	Características de las pacientes embarazadas y no embarazadas sometidas a coito programado (Grupo II o control). Variables continuas.	16
Tabla 6.	Características de las pacientes embarazadas y no embarazadas sometidas a coito programado (Grupo II o control). Variables categóricas.	17
Tabla 7.	Características de las pacientes embarazadas sometidas a inseminación intrauterina y Coito programado.	18
Tabla 8.	Tasa de embarazo por ciclo y por factor en pacientes sometidas a IIU.	19
Tabla 9.	Tasa de embarazo por ciclo y por factor en pacientes sometidas a coito programado.	19
Tabla 10.	Tasa de embarazo por ciclo y por tratamiento en pacientes sometidas a inseminación intrauterina.	21
Tabla 11.	Tasa de embarazo por ciclo y por tratamiento en pacientes sometidas a CP.	21
Tabla 12.	Tasas de embarazo en inseminación intrauterina y coito programado.	23

GRÁFICAS

Gráfica 1	Tasa de embarazo por ciclo y por factor en pacientes con IIU.	20
Gráfica 2	Tasa de embarazo por ciclo y por factor en pacientes con CP.	20
Gráfica 3	Tasa de embarazo por ciclo y por tratamiento en pacientes de IIU.	22
Gráfica 4	Tasa de embarazo por ciclo y por tratamiento en pacientes de CP.	22
Gráfica 5	Tasa de embarazo en grupo de estudio y control.	23

RESÚMEN

Título del trabajo:

Inseminación intrauterina versus coito programado en ciclos de hiperestimulación ovárica controlada: Estudio de Casos y Controles.

Autor: Moreno Aburto Christian
Apellido paterno Apellido materno Nombre (s)

Director de Tesis: Barros Delgadillo Juan Carlos.

Institución: Secretaría de Salud (SSA)

Hospital y departamento en donde realizó el estudio: Instituto Nacional De Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes. Departamento de Reproducción Asistida.

Objetivo del estudio: Analizar el valor de la Inseminación Intrauterina (IIU) en pacientes sometidas a hiperestimulación ovárica controlada (HOC).

Material y métodos: Se realizó un estudio analítico, comparativo, retrospectivo y longitudinal de casos y controles. Se analizaron los ciclos de IIU (grupo I) y de Coito Programado (CP) (grupo II) sometidos a HOC, del 1 Enero 2004 - 31 Diciembre 2006. Se incluyeron pacientes infértiles entre 24 y 42 años (grupo I) y entre 23 y 36 años de edad (grupo II). Se analizaron: Edad, tipo, etiología y tiempo de infertilidad, densidad y movilidad espermática poscapacitación, así como EBD para CP; número de folículos totales y maduros, grosor endometrial, tipo y dosis de gonadotropina y día de inseminación para grupo I o día de inicio de coito para grupo II. Los resultados se analizaron con los programas STATA 7.0 y SPSS 12.0.

Resultados: Se analizaron 873 ciclos en 539 pacientes del grupo I y 246 ciclos en 138 pacientes del grupo II. La tasa de embarazo por ciclo fue de 13.1% (IIU) y de 5.2% (CP) ($p>0.05$). La edad promedio para IIU y CP fue de 32.9 ± 3.5 y de 31.8 ± 2.7 años respectivamente. Hubo diferencia significativa sólo en la densidad espermática entre ambos grupos.

Conclusiones: La inseminación intrauterina no parece tener ventaja sobre el CP en las tasas de embarazo entre las pacientes sometidas a hiperestimulación ovárica controlada.

Palabras Clave: Inseminación Intrauterina, Coito programado, Hiperestimulación ovárica controlada.

Intrauterine Insemination versus Timed Intercourse in Controlled Ovarian Hyperstimulation cycles: a case control study

Abstract

Objective: To analyze the intrauterine Insemination (IUI) value in Controlled Ovarian Hyperstimulation cycles (COH).

Materials and Methods: An analytic, comparative, retrospective and longitudinal case-control study was performed. COH with IUI (Group I) or with Timed Intercourse (TI) (Group II) cycles from January 1st. 2004 to December 31st. 2006 were analyzed. Infertile patients aged between 24 and 42 years old (group I) and between 23 and 36 years old (group II) were included. The following variables were analyzed: Age, type, etiology and duration of infertility, sperm density and motility after capacitation or seminal analysis, number of total and mature follicles, endometrial thickness, gonadotropin type and dosage, insemination or TI cycle day. Pregnant vs. non pregnant and pregnancies in both groups were analyzed. Results were analyzed with the STATA 7.0 and SPSS 12.0 programs.

Results: 873 COH+IUI cycles in 539 couples and 246 COH+TI in 138 patients were analyzed. The pregnancy rates per cycle were 13.1% and 5.2% for each group respectively. The mean woman's age was of 32.9 ± 3.5 and 31.8 ± 2.7 years old for groups I and II respectively. There were significant differences in sperm density in both groups. The remaining variables showed no statistical differences.

Conclusions: IUI versus TI do not seem to be superior with respect to the pregnancy rates in COH cycles.

Key words: Intrauterine Insemination, Controlled Ovarian Hyperstimulation, Timed Intercourse.

INTRODUCCIÓN

Las Técnicas de Reproducción Asistida (TRA) son usadas cada vez con mayor frecuencia en el tratamiento de parejas con diagnóstico de infertilidad. La realización de éstas técnicas aumentan las tasas de embarazo debido entre otras cosas al incremento del número de ovocitos disponibles mediante el uso de medicamentos que producen hiperestimulación ovárica (tratamiento conocido como Hiperestimulación Ovárica Controlada-HOC), además de la realización de las llamadas técnicas de capacitación espermática que incrementan el número de espermatozoides funcionalmente competentes en el sitio de fertilización.

La estimulación ovárica con coito programado (CP) sola o en combinación con inseminación intrauterina (IIU) se han empleado para el tratamiento de la infertilidad en parejas con factor endocrino- ovárico alterado, infertilidad de causa no determinada (ICND), y factor masculino alterado entre otras ⁽¹⁾.

Existen en la actualidad múltiples estudios que comparan las tasas de embarazo logradas con HOC más IIU o con CP. Diferentes factores influyen en el resultado del tratamiento después de una estimulación ovárica con IIU o con CP ^(2,3). Estos incluyen, la edad de la paciente, el tiempo de infertilidad y el factor alterado, el protocolo de estimulación ovárica ^(4,5) y el número de folículos preovulatorios disponibles, los parámetros seminales, el método utilizado para la preparación del semen o capacitación espermática ^(6,7) y el número de inseminaciones realizadas entre otros ^(8,9).

Por otro lado, un estudio multicéntrico de la organización mundial de la salud (OMS), demostró que la ovulación ocurre entre 24 a 56 horas posterior a la detección de hormona luteinizante (LH) en suero y entre 8 a 40 horas después del pico de la misma ⁽¹⁰⁾. La ruptura folicular y ovulación usualmente ocurren entre 36 a 48 horas después de la administración de hCG ⁽¹¹⁾.

En relación a lo anterior, se ha encontrado una asociación entre el uso de la hormona gonadotropina coriónica humana (hCG) administrada al final del protocolo de estimulación con una tasa de embarazo clínico mas alta independientemente del protocolo de HOC utilizado y de la causa de la infertilidad ⁽¹²⁾. También se ha demostrado una mejor tasa de embarazo cuando se trata de detectar el pico de LH al final del protocolo de estimulación utilizado ⁽¹⁾.

En relación a los factores pronósticos de éxito para embarazo en estos tratamientos, la edad de la paciente es de los más importantes, ya que la probabilidad se reduce en un 9% por cada año después de los 30 años de edad. Así mismo, el tiempo de infertilidad parece ser importante, ya que algunos autores han encontrado que después de tres años de infertilidad la posibilidad de embarazo disminuye en un 1 a 2% por mes o hasta 25% por año ⁽¹³⁾.

El tipo de medicamento utilizado en la HOC parece ser también factor pronóstico; Martínez y col., ⁽¹⁴⁾, encontraron que el uso de Citrato de Clomifeno (CC) en la estimulación ovárica en ciclos con o sin IIU no ofrece beneficio alguno en las tasas de embarazo cuando se compara con ciclos espontáneos. En contraste, cuando utilizaron gonadotropinas para la HOC en mujeres normo-ovulatorias en combinación o no con IIU, se observaron mayores tasas de embarazo. Así mismo otros autores ⁽¹⁵⁾, reportan tasas de embarazo del 19 vs 4% en ciclos de IIU y del 13 vs 17% en ciclos con coito programado cuando la estimulación ovárica fue con menotropinas vs CC respectivamente. Melis y cols ⁽¹⁶⁾ realizaron un estudio en el que comparan el valor de la IIU usando HOC con CC + FSH contra inseminación intrauterina con CC únicamente encontrando mayores tasas de embarazo en el primer grupo.

En cuanto al valor de los ciclos con HOC únicamente o acompañada de IIU, un meta-análisis reporta que la combinación de HOC más IIU en parejas con ICND produce mejores tasas de embarazo que la HOC únicamente; demostrando que la realización de IIU con estimulación ovárica incrementa las tasas de embarazo entre un 30 y un 160% ⁽¹⁷⁾. En relación a lo anterior, otros autores ⁽¹⁵⁾ reportan tasas generales de 12 y 13% en ciclos de HOC con IIU y coito programado respectivamente, concluyendo que la IIU como tal no parece tener efectos benéficos sobre las tasas de embarazo sino que la importancia radica en la hiperestimulación.

En cuanto al valor real de la HOC o de la IIU como tal de manera independiente o combinada, los autores no han llegado a conclusiones definitivas ^(11,15,18).

El valor del procedimiento de IIU per se (sin HOC), parece radicar, en que al utilizar semen capacitado, el depósito de grandes cantidades de espermatozoides activos dentro de la cavidad uterina, aumenta las probabilidades de fertilización y embarazo; sin embargo, para lograrlo, ésta debe ser sincronizada con la ovulación. Diversos autores como Kemmann y cols ⁽¹⁹⁾, toman como el factor mas importante para mejorar la tasa de embarazo al numero de ovocitos disponibles mediante la HOC y no a la inseminación intrauterina per se; ya que mediante la estimulación ovárica se consigue no sólo una ovulación múltiple sino a través de un período de tiempo, incrementando así la ventana de fertilización.

Con el presente estudio se pretende analizar a través de tres años de experiencia, el valor de la IIU como tratamiento para la infertilidad en pacientes sometidas a HOC. Así mismo se analizan las variables que se pueden considerar pronósticas para embarazo en los ciclos de HOC con y sin IIU.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio analítico, comparativo, retrospectivo y longitudinal de casos y controles. Se analizaron un total de 873 ciclos de HOC más inseminación intrauterina homóloga (grupo de casos o grupo I) realizados en 539 pacientes y 246 ciclos de HOC más coito programado (grupo control o II) realizado en 138 pacientes, entre el primero de enero del 2004 y el 31 de diciembre del 2006.

Se incluyeron parejas con edades entre 23 y 42 años en el grupo de casos y entre 30 y 36 años en el grupo control, con infertilidad primaria o secundaria por factor endocrino-ovárico, tubo-peritoneal (con al menos una salpinge permeable), endometriosis mínima a severa, factor masculino alterado, factor uterino (miomatosis uterina no submucosa), factor mixto (más de un factor alterado) y con infertilidad de causa no determinada (ICND).

A todas las pacientes se les realizó el siguiente protocolo de estudio antes de iniciar con el tratamiento propuesto: espermatobioscopia directa, determinación de niveles basales (días 3 a 5 del ciclo) de hormona folículo estimulante (FSH), hormona luteinizante (LH), estradiol (E2), prolactina (PRL), y pruebas de funcionamiento tiroideo, histerosalpingografía, laparoscopia diagnóstica o quirúrgica (sólo en el grupo de estudio), cultivos de exudado cervico-vaginal, espermocultivo y cultivo de raspado uretral (para los varones) que incluyó determinación de Chlamydia trachomatis, Micoplasma hominis, y Ureaplasma urealyticum (en ambos).

Los pacientes con factor masculino alterado (según los parámetros de la OMS) se enviaron al departamento de Andrología para su diagnóstico, seguimiento y tratamiento, servicio que indicó el tipo de inseminación a seguir (en un día, uno o doble eyaculado y/o doble día doble eyaculado) o si eran candidatos a ciclos de coito programado.

PROTOCOLO DE ESTIMULACIÓN OVÁRICA Y SEGUIMIENTO FOLICULAR

La estimulación ovárica se inició en la mayoría de las pacientes con gonadotropina menopásica humana (hMG), (Pergonal de Serono, Merapur HP de Ferring y Merional de IBSA) a dosis iniciales de 75 a 225 IU/día a partir del tercer día del ciclo. El seguimiento folicular se efectuó con ultrasonido General Electric, Logic 5 Expert, (General Electric, Estados Unidos) con transductor endovaginal multifrecuencia de 6.0, 8.0 y 10.0 MHz. Se realizó ultrasonido endovaginal basal (entre los días 1 a 3 del ciclo) y en caso de no encontrar afectación ovárica, uterina o de las salpinges (miomas submucosos o que distorsionaran el contorno endometrial, quistes ováricos mayores de 12 mm, endometriomas o hidrosálpinx de cualquier diámetro que contraindicaran el inicio de la estimulación ovárica) se reinició el seguimiento folicular el día 8 del ciclo y se realizó cada 24 ó 48 horas (dependiendo del tamaño folicular se aumentó o disminuyó la dosis de hMG en

37.5 a 75 UI/día), hasta encontrar en casos óptimos tres folículos mayores o iguales a 16mm y no mas de seis. En ese momento se decidió inducir la ovulación mediante la administración de gonadotropina coriónica humana (hCG) a dosis de 10,000 IU como dosis única. La inseminación intrauterina se realizó 36 horas después de administrar la hCG y en los casos con indicaciones de inseminación en doble día se realizaron a las 24 y 48 horas posteriores a la aplicación de esta hormona. En el caso de los ciclos de coito programado (CP) se recomendó relaciones sexuales a partir de las 24 horas posteriores a la aplicación de hCG y durante 6 días.

También se utilizó FSH recombinante (FSHr, Gonal F de Serono) en algunas pacientes a dosis similares a las de la hMG o la combinación de hMG más FSHr o más citrato de clomifeno (100mg/día) a partir del día 3 al 7 del ciclo (Omifin de Effik) o letrozole (Femara de Novartis) a dosis de 2.5 mg/día (del tercer al séptimo día del ciclo).

CAPACITACIÓN ESPERMÁTICA

La muestra de semen se recolectó por masturbación (con abstinencia sexual de tres a seis días) en un recipiente de plástico estéril y se colocó en baño maría a 37°C durante veinte minutos. Posteriormente se realizó la espermatobioscopia (EBD) precapacitación.

La preparación del semen o capacitación espermática se realizó con la técnica de dos gradientes de concentración "Isolate upper-lower" (Irving Scientific) en gradientes de 40 y 90%, respectivamente.

La muestra seminal se mezcló volumen a volumen con fluido tubárico humano (HTF) enriquecido con suero sintético sustituto (SSS) al 10% (HTF más SSS 10%); después se centrifugó durante cinco minutos a 1,600 rpm, se eliminó el sobrenadante y se resuspendió la pastilla o parte sólida del centrifugado con 2 ml de HTF más SSS 10%.

Los gradientes de Isolate se colocaron en tubos de 15 mL (Falcon, Becton Dickinson, NJ) depositando en la parte cónica: 1) 1 mL del gradiente menor o Lower (40%) y un mL del mayor o upper (90%) con cuidado de no mezclar los gradientes; y 2) se colocó encima de los dos gradientes la muestra resuspendida previamente en 2 mL de fluido tubárico humano más suero sintético sustituto al 10% y se centrifugó durante doce minutos a 1,600 rpm. Se eliminó el sobrenadante, se resuspendió la pastilla en 1 mL de HTF más SSS 10% y se centrifugó durante cinco minutos a 1,600 rpm; se eliminó de nuevo el sobrenadante y se ajustó a 0.5 mL, se mezcló y se realizó la espermatobioscopia postcapacitación para obtener la muestra (lista para la inseminación).

TÉCNICA DE INSEMINACIÓN

Con la paciente en posición de litotomía, se colocó el especulo vaginal y se realizó limpieza del cérvix y vagina con gasas estériles secas. Se conectó la jeringa de insulina de 1.0 mL (Becton Dickinson) al catéter de inseminación con guía (Laboratorios C.C.D.). Bajo guía ultrasonográfica, se introdujo lentamente hasta cerca de 1 cm del fondo uterino, se depositó la muestra en un minuto o menos y se extrajo el catéter lentamente. Se retiró el especulo y la paciente permaneció en decúbito dorsal durante 30 minutos.

SOPORTE DE FASE LÚTEA

A todas las pacientes se les administró soporte de fase lútea con progesterona natural micronizada (Geslutin, Azofarma; Utrogestan, Pfizer) a dosis de 200 mg/ cada 12 hr. desde el día siguiente a la inseminación y hasta que se presentara la menstruación y, en caso de haber embarazo, hasta la semana 10 de gestación.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se dividió la población en dos grupos como se indicó arriba: pacientes a quienes se les realizó HOC más IIU (grupo I o de estudio) y a las que se les realizó HOC más CP (grupo II o control). La variable independiente a analizar fue, la influencia de la IIU en las tasas de embarazo entre las pacientes a quienes se les realizó HOC. A si mismo, se analizaron las variables en cada grupo dividiendo las pacientes en embarazadas y no embarazadas y posteriormente se realizó el análisis final comparando los grupos en términos del comportamiento de las variables en las pacientes embarazadas del grupo I y II con el fin de analizar se influencia en la variable independiente IIU.

El análisis estadístico se realizó utilizando el programa STATA versión 7, SPSS versión 12, Excel Windows XP. Las comparaciones de medias se realizaron con prueba de t-student, cuando se comprobaron supuestos. Cuando éstos no se cumplieron se utilizó prueba ji cuadrada.

Estadística descriptiva.

Las variables continuas (edad, tiempo de infertilidad en años, densidad espermática poscapacitación, movilidad espermática poscapacitación [A+B], folículos totales, folículos maduros, grosor endometrial, dosis total de FSH, día de inseminación y número de ciclo) se describieron con medidas de tendencia central de media, medidas de dispersión (DE) y rangos (mínimo y máximo).

Las variables categóricas (causa de la infertilidad, tipo de infertilidad y tratamiento) se describieron con frecuencias y porcentajes.

La variable de embarazo se utilizó como constante de agrupamiento para describir las mediciones de tendencia central, dispersión y frecuencias, divididas en los grupos de estudio y control.

Estadística inferencial

En todos los casos se tomó como variable dependiente al embarazo, con valor de 1 para positivo (embarazo) y 2 para negativo (no embarazo). Se consideró significativa la $p < 0.05$.

La variable del tipo de infertilidad se estimó en razón de probabilidades y su significancia e intervalo de confianza con el método de Mantel-Haenszel. Las variables de causa de infertilidad y tratamiento se analizaron con la ji al cuadrado independiente.

JUSTIFICACIÓN

La estimulación ovárica con coito programado (CP) o en combinación con inseminación intrauterina (IIU) se ha empleado para el tratamiento de la infertilidad en parejas con factor endocrino- ovárico alterado, infertilidad de causa no determinada (ICND), y factor masculino alterado entre otras. Existen en la actualidad múltiples estudios que comparan las tasas de embarazo logradas con hiperestimulación ovárica controlada (HOC) más IIU o con CP. Diferentes factores influyen en el resultado del tratamiento después de una estimulación ovárica con IIU o con CP.

Con el presente estudio se pretende analizar a través de tres años de experiencia en el Instituto Nacional de Perinatología, el valor de la IIU como tratamiento para la infertilidad en pacientes sometidas a HOC. Así mismo se analizan las variables que se pueden considerar pronósticas para embarazo en los ciclos de HOC con y sin IIU.

OBJETIVOS

General:

Determinar los factores pronósticos para embarazo tanto en los ciclos de hiperestimulación ovárica controlada con y sin inseminaciones intrauterinas.

Específicos:

- 1.- Determinar la frecuencia de embarazo en HOC más IIU.
- 2.- Determinar la frecuencia de embarazo en HOC más CP.

HIPÓTESIS

Del número de ciclos a analizar, existe superioridad de la IIU sobre el CP en las pacientes sometidas a HOC.

POBLACIÓN

Todas las pacientes del Instituto Nacional de Perinatología sometidas a coito programado e inseminación intrauterina en los últimos tres años.

DISEÑO DEL ESTUDIO

- I. Tipo de Investigación:
 - a. Observacional.
- II. Tipo de diseño:
 - a. Casos y controles.
- III. Características del estudio:
 - a. Analítico, comparativo, retrospectivo y longitudinal.

VARIABLES DEL ESTUDIO

- **Variable dependiente:**

En todos los casos se tomó como variable dependiente al embarazo.

- **Variable independiente:**

La variable independiente a analizar fue, la influencia de la IIU en las tasas de embarazo entre las pacientes a quienes se les realizó HOC.

DEFINICIÓN DE VARIABLES

Se analizaron las siguientes variables: edad, tipo de infertilidad (primaria o secundaria), causa de la infertilidad (factor alterado), tiempo de infertilidad en años, densidad y movilidad espermática poscapacitación (en el caso de IIU), número de folículos totales y maduros, grosor endometrial, dosis total de FSH utilizada en la estimulación ovárica, día del ciclo en el que se realizó la inseminación (en el grupo de casos) o en que se programó el coito (en grupo control) y número del ciclo de inseminación o coito programado.

En la población de estudio se asignaron las siguientes definiciones operativas:

- Infertilidad primaria o secundaria: se designó así a la pareja que al momento de ingreso al estudio no había logrado el embarazo o lo había logrado, respectivamente.
- Causa de la infertilidad: se definió como el factor alterado que pudieran explicar la infertilidad. Definimos como causa mixta cuando hubo más de un factor alterado en la pareja. La endometriosis se dividió en endometriosis I-II o III-IV de acuerdo con la clasificación de la American Society for Reproductive Medicine.

- Densidad espermática poscapacitación: fue la concentración espermática después de la preparación del semen.
- Movilidad espermática: se consideró así a la suma del porcentaje de movilidad A+B (movilidad lineal progresiva rápida más movilidad lineal progresiva lenta) según los parámetros de la OMS, siendo poscapacitación en el grupo de estudio y sin capacitación (tomado de la espermatobioscopia basal) en el grupo control que tuvo CP.
- Número de folículos totales y maduros: número de folículos observados al final de la estimulación ovárica (se consideraron maduros cuando el tamaño del folículo fue mayor o igual a 16mm).
- Grosor endometrial: es la longitud antero-posterior del endometrio medida a 1 cm del fondo de la cavidad endometrial con el útero en corte sagital expresada en mm.
- Dosis total de FSH: cantidad total de hormona folículo estimulante utilizada por la paciente al concluir la estimulación ovárica.
- Día de inseminación o coito programado: día del ciclo menstrual en el que se realizó la inseminación intrauterina o se programó el inicio de las relaciones sexuales.
- Número del ciclo: número de inseminaciones o ciclos de CP realizados a la paciente.
- Coito programado: momento a partir del cual se recomendó el inicio de relaciones sexuales, generalmente 24 horas después de la aplicación de hCG.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

Inclusión:

Se incluyeron parejas con edades entre 23 y 42 años en el grupo de casos (HOC mas IIU) y entre 30 y 36 años en el grupo control, (HOC mas CP) con infertilidad primaria o secundaria por factor endocrino-ovárico, tubo-peritoneal (con al menos una salpinge permeable), endometriosis mínima a severa, factor masculino alterado, factor uterino (miomatosis uterina no submucosa), factor mixto (más de un factor alterado) y con infertilidad de causa no determinada (ICND).

No inclusión:

Pacientes que por alguna razón (falta de respuesta, riesgo de presentar síndrome de hiperestimulación) fue cancelado el ciclo de estimulación ovárica ya fuera para coito programado o para inseminación intrauterina.

RESULTADOS

Se analizaron los ciclos de HOC+IIU (grupo I o de estudio) y de HOC+CP (grupo II o control) realizados a todas las pacientes que acudieron del 1 de enero del 2004 al 31 de diciembre del 2006. Se recabaron los datos de un total de 873 ciclos de IIU realizados en 539 pacientes y de 246 ciclos de CP realizados en 138 pacientes en éste período de tiempo.

La edad promedio de las pacientes de la población general (ambos grupos) fue de 32.9 ± 3.6 años. El tiempo promedio de infertilidad fue de 6.2 ± 3.6 años (Tabla 1). Así mismo, se menciona en dicha tabla el número de folículos totales y maduros, las características seminales (poscapacitación para IIU y EBD para CP) y el grosor endometrial.

Tabla 1. Características población general. Variables continuas

VARIABLE	FRECUENCIA OBSERVADA
Edad	32.9 ± 3.6
Tiempo de esterilidad	6.2 ± 3.1
Dosis de FSH	1169.1 ± 309.0
Día de coito/ día de inseminación	13.0 ± 1.1
Folículos totales	10.8 ± 5.5
Folículos maduros	3.4 ± 2.1
Densidad	77.7 ± 35.2
Movilidad	69.9 ± 18.9
Eco endometrial	10.6 ± 2.3

Los valores se expresan en Medias \pm DE.

En promedio, el día de inseminación o de programación del coito fue entre el día 12 y 14 en un 81.7% de las pacientes, siendo el día 13 el más frecuente con un 31.9%. El tipo de infertilidad mas frecuente fue la primaria con un 70.6%. El tratamiento mas utilizado fueron las menotropinas (hMG) en un 82.1%. (Tabla 2) Los factores más frecuentes de infertilidad en la población general fueron el mixto y el tubo-peritoneal con un 59.5 y un 11.5% respectivamente.

Tabla 2. Características población general. Variables categóricas

VARIABLE	FRECUENCIA OBSERVADA (%)	
Tipo de infertilidad	Primaria	70.6
	Secundaria	29.3
Día de inseminación o coito	Día 10	0.8
	Día 11	6.1
	Día 12	26.8
	Día 13	31.9
	Día 14	23.0
	Día 15	8.8
	Día 16	1.9
	Día 17	0.2
	Día 18	0.08
Tipo de Tratamiento	hMG	82.1
	CC/hMG	1.7
	FSHr	15.8
	hMG/FSHr	0.2

En el grupo de inseminación intrauterina o grupo I, la edad promedio fue de 33.1 ± 3.5 y de 33.6 ± 3.4 años y el tiempo de infertilidad de 5.6 ± 2.6 y 6.7 ± 3.2 años en embarazadas y no embarazadas respectivamente ($p < 0.05$). Otro parámetro que resultó con diferencia significativa en éste grupo, fue la movilidad espermática poscapacitación siendo de $80.4 \pm 11.6\%$ y de $75.1 \pm 15.9\%$ en embarazadas y no embarazadas respectivamente (Tabla 3). Así mismo, en éste grupo, el tipo de infertilidad que predominó tanto para embarazadas como no embarazadas fue la primaria y el factor mixto el más frecuentemente alterado (Tabla 4).

Tabla 3. Características de las pacientes embarazadas y no embarazadas sometidas a inseminación intrauterina (Grupo I o de estudio). Variables continuas

VARIABLES	FRECUENCIAS OBSERVADAS		
	Embarazada	No embarazada	P
Edad	33.1±3.5	33.6±3.4	NS
Tiempo de infertilidad	5.6±2.6	6.75±3.2	P<0.05
Dosis de FSH	1181.5±297.5	1197±298.5	NS
Día de inseminación	13.0±1.1	13.1±1.1	P<0.05
Folículos totales	11.0±5.7	10.6±5.3	NS
Folículos maduros	3.2±1.4	3.1±1.4	NS
Densidad	88.0±36.6	77.5±34.6	NS
Movilidad	80.4±11.6	75.1±15.9	P<0.05
Eco endometrial	10.8±2.2	10.6±2.3	NS

Los valores se expresan en Medias±DE.

Tabla 4. Características de las pacientes embarazadas y no embarazadas sometidas a Inseminación intrauterina (Grupo I o de estudio). Variables categóricas

VARIABLE	FRECUENCIA OBSERVADA		
	Embarazada (%)	No embarazada (%)	P
Tipo de esterilidad	Primaria 60.8 Secundaria 39.1	Primaria 70.4 Secundaria 29.5	NS
Factor causa de esterilidad:			
Masculino	0	3.0	NS
Endocrino-ovárico	11.3	4.4	
ICND	6.9	2.3	
Tubo-peritoneal	4.3	3.0	
Endometriosis I-II	9.5	8.1	
Endometriosis III-IV	1.7	2.5	
Uterino	6.0	4.0	
Mixto	6.0	2.2	

Las variables estadísticamente significativas en las pacientes de CP o grupo II (embarazadas y no embarazadas) fueron el número de folículos totales (12.6 ± 5.4 vs 11.1 ± 5.9), así como la movilidad espermática $50.6 \pm 15.3\%$ vs $49.7 \pm 14.1\%$ respectivamente. Así mismo el grosor endometrial alcanzó significancia siendo en el grupo de embarazadas de 9.9 ± 1.6 mm y de 10.4 ± 2.7 mm para las no embarazadas ($p < 0.05$) (Tabla 5).

Tabla 5. Características de las pacientes embarazadas y no embarazadas sometidas a coito programado (Grupo II o control). Variables continuas

VARIABLES	FRECUENCIA		
	Embarazada	No embarazada	P
Edad	31.8±2.7	30.3±3.8	NS
Tiempo de esterilidad	3.5±2.1	4.5±2.2	NS
Dosis de FSH	1111.5±306.6	1071.2±338.2	NS
Día de inicio de coito	12.6±0.7	13.1±1.2	NS
Folículos totales	12.6±5.4	11.1±5.9	P<0.05
Folículos maduros	3.3±1.3	2.7±1.4	NS
Densidad	96.6±24.7	82.9±33.3	NS
Movilidad	50.6±15.3	49.7±14.1	P<0.05
Eco endometrial	9.9±1.6	10.4±2.7	P<0.05

Los valores se expresan en Medias±DE.

En el grupo II, la infertilidad primaria fue la predominante tanto para embarazadas como no embarazadas y el factor alterado más frecuente en las pacientes embarazadas fue la infertilidad de causa no determinada (Tabla 6). En ambas, el protocolo de HOC más utilizado fueron las menotropinas (hMG).

Tabla 6. Características de las pacientes embarazadas y no embarazadas sometidas a coito programado (Grupo II o control). Variables categóricas

VARIABLES	FRECUENCIA OBSERVADA		
	Embarazada (%)	No embarazada (%)	P
Tipo de esterilidad	Primaria 65.3 Secundaria: 34.7	Primaria 69.1 Secundaria 30.9	NS
Factor causa de esterilidad:			
Masculino	0	0	
Endocrino-ovárico	10.2	10.4	
ICND	24.4	5.7	
Tubo-peritoneal	17.3	4.6	NS
Endometriosis I-II	17.5	8.4	
Endometriosis III-IV	0	1.6	
Uterino	0	3.9	
Mixto	23.1	65.4	

Entre las pacientes embarazadas del grupo de estudio y control la edad promedio fue de 32.9 ± 3.5 y de 31.8 ± 2.7 años y el tiempo de infertilidad de 5.9 ± 2.5 y de 3.5 ± 2.1 años respectivamente, no alcanzando diferencia significativa. Sólo la densidad y la movilidad espermática alcanzaron diferencias significativas siendo de 85.7 ± 35.8 vs 96.6 ± 24.7 millones/ml y de 80.6 ± 50.6 y $50.6 \pm 15.3\%$ en el grupo I y II respectivamente ($p < 0.05$). El número de folículos maduros fue de 3.7 ± 2.2 en el grupo I y de 3.3 ± 1.3 en el grupo II ($p > 0.05$) (Tabla 7).

Tabla 7. Características de las pacientes embarazadas sometidas a inseminación intrauterina y Coito programado

VARIABLES	FRECUENCIAS OBSERVADAS		
	Embarazadas		
	Coito	IAH	P
Edad	31.8±2.7	32.9±3.5	NS
Tiempo de esterilidad	3.5±2.1	5.9±2.5	NS
Dosis de FSH	1111.5±306.6	1289.3±108.5	NS
Día de coito/ día de inseminación	12.6±0.7	13.0±1.1	NS
Folículos totales	12.6±5.4	11.2±5.8	NS
Folículos maduros	3.3±1.3	3.7±2.2	NS
Densidad	96.6±24.7	85.7±35.8	P<0.05
Movilidad	50.6±15.3	80.6±11.3	P<0.05
Eco endometrial	9.9±1.6	10.8±2.2	NS

Los valores se expresan en Medias±DE.

En cuanto al factor alterado, en el grupo I, la tasa de embarazo más alta se logró entre las pacientes con ICND, seguida de las pacientes con factor endócrino-ovárico con un 30.7 y 27.6% respectivamente; mientras que en el grupo II, las mejores tasas de embarazo se lograron en las pacientes con endometriosis I-II (25.0%) seguidas de las pacientes con factor endocrino-ovárico e ICND con 5% de embarazadas cada uno respectivamente (Tabla 8 y 9) (Gráfica 1 y 2)

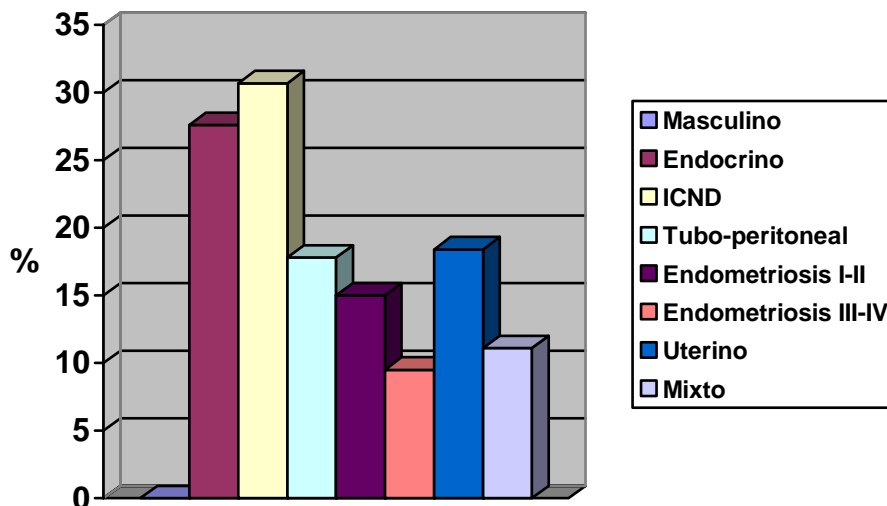
Tabla 8. Tasa de embarazo por ciclo y por factor en pacientes sometidas a IIU.

FACTOR	CICLOS	EMBARAZOS	TASA (%)
Masculino	23	0	0
Endocrino	47	13	27.6
ICND	26	8	30.7
Tubo-peritoneal	28	5	17.8
Endometriosis I-II	73	11	15
Endometriosis III-IV	21	2	9.5
Uterino	38	7	18.4
Mixto	617	69	11.1

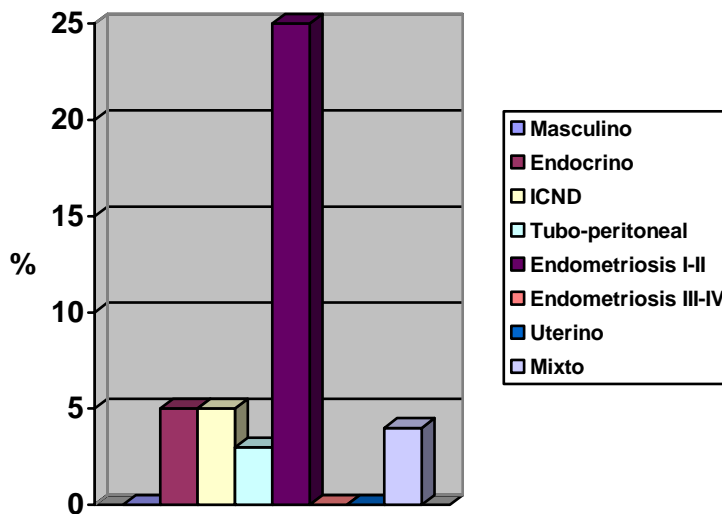
Tabla 9. Tasa de embarazo por ciclo y por factor en pacientes sometidas a coito programado.

FACTOR	CICLOS	EMBARAZOS	TASA (%)
Masculino	6	0	0
Endocrino	130	7	5
ICND	20	1	5

Gráfica 1
Tasa de embarazo por ciclo y por factor
en pacientes con IUI



Gráfica 2
Tasa de embarazo por ciclo y por factor
en pacientes con CP



Así mismo, en relación a las pacientes embarazadas en los grupos I y II, el tratamiento de HOC con Citrato de Clomifeno (CC) más menotropinas fue el que tuvo la tasa más alta de embarazo con un 100% (sólo dos pacientes llevaron éste protocolo de tratamiento), seguido de la HOC con FSHr con 15.1%. En el grupo II, las tasas más altas se lograron con menotropinas y FSHr con un 5.9 y 4.7% respectivamente (Tabla 10 y 11) (Gráfica 3 y 4).

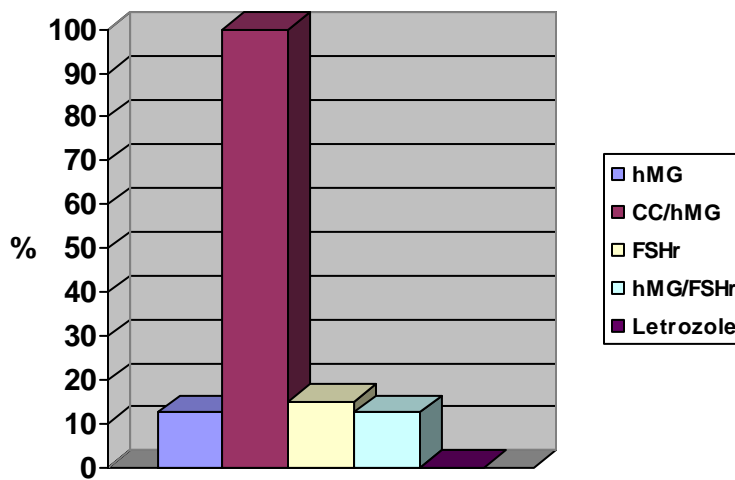
Tabla 10. Tasa de embarazo por ciclo y por tratamiento en pacientes sometidas a inseminación intrauterina.

MEDICAMENTO	CICLO	EMBARAZO	TASA (%)
hMG	710	89	12.5
CC/hMG	2	2	100
FSHr	152	23	15.1
hMG/FSHr	8	1	12.5
Letrozole	0	0	0

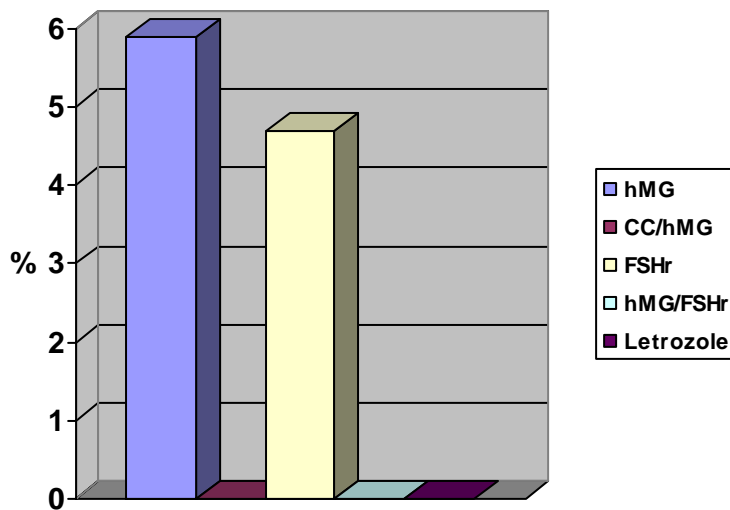
Tabla 11. Tasa de embarazo por ciclo y por tratamiento en pacientes sometidas a CP.

MEDICAMENTO	CICLO	EMBARAZO	TASA (%)
hMG	202	12	5.9
CC/hMG	20	0	0
FSHr	21	1	4.7
hMG/FRS	2	0	0
Letrozole	0	0	0

Gráfica 3
Tasa de embarazo por ciclo y por
tratamiento en pacientes de IIU



Gráfica 4
Tasa de embarazo por ciclo y por
tratamiento en pacientes de CP

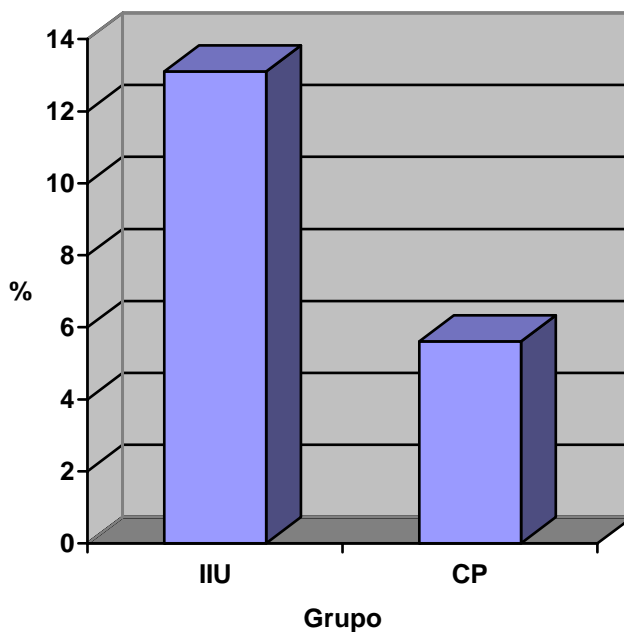


Finalmente, las tasas de embarazo para los grupos I y II fueron de 13.1 y 5.2% respectivamente, no encontrando diferencia significativa entre ellos. ($p > 0.05$) (Tabla 12) (Gráfica 5).

Tabla 12. Tasas de embarazo en inseminación intrauterina y coito programado

	INSEMINACION	COITO	p
Embarazo	115	13	NS
No embarazo	758	233	NS
Ciclos	873	246	1119
Pacientes	539	138	677
%	13.1	5.2	NS

Gráfica 5
Tasa de embarazo en grupo de estudio y control



DISCUSIÓN

En el presente estudio, el objetivo principal ha sido comparar dos grupos de pacientes sometidas a HOC pero que a su vez tenían como variable diferente la realización final de coito programado (CP) o de IIU para de ésta forma lograr el embarazo. Partiendo de lo anterior y con el fin de estudiar el impacto o valor del procedimiento de IIU como tal (variable independiente), se analizaron las variables ya descritas en las población general, en las pacientes embarazadas y no embarazadas de ambos grupos por separado y finalmente en la población principal y objeto del estudio como lo fueron las pacientes embarazadas de los grupos de estudio y control respectivamente.

Está demostrado que la edad de la mujer se relaciona de manera directa con la fecundidad, la cual disminuye con el paso de los años, siendo una de las causas más probables la disminución en la calidad ovocitaria⁽²⁰⁾. Campana y col.⁽²¹⁾, reportan que las tasas de embarazo por ciclo y por paciente disminuyen después de los 39 años, aunque sólo encontraron diferencias significativas en las tasas de embarazo por ciclo, reportando tasas del 7% en promedio vs 2.5% en pacientes menores y mayores de 39 años respectivamente. Autores como Mathieu y col⁽²²⁾, han reportado que las pacientes con edad menor de 30 años tienen mayor probabilidad para lograr un embarazo al compararlas con aquellas mayores de 35 años, sin embargo, los autores no encuentran diferencias estadísticas en las tasas de embarazo entre los grupos. Zeyneloglu y col.⁽¹³⁾, mencionan una disminución en la tasa de embarazo de 9% por año después de los 30 años de edad y Dickey y col.⁽¹⁷⁾ mencionan una tasa de embarazo por ciclo de 12.7% y de 5.8% para pacientes menores y mayores de 35 años respectivamente. Así mismo, estos autores encuentran una relación entre edad y el número de folículos con la tasa de embarazo, demostrando que con la presencia de cuatro o más folículos $\geq 12\text{mm}$, la tasa de embarazo en menores de 35 años fue del 25.8% y del 14.0% para pacientes mayores de 35 años. En nuestro estudio, no se encontraron diferencias significativas en la edad entre pacientes embarazadas y no embarazadas en cada grupo estudiado, así como tampoco al momento de comparar las pacientes embarazadas de los grupos I y II.

En cuanto al tiempo de infertilidad, éste fue mayor en las pacientes embarazadas vs no embarazadas del grupo I (5.6 vs 6.7 años) respectivamente ($p < 0.05$); no encontrándose la misma significancia entre las pacientes del grupo II. Al momento de comparar las pacientes embarazadas de ambos grupos tampoco se encontró diferencia significativa a pesar de que esta fue de 5.9 vs 3.5 años entre grupo de estudio y control. Respecto a lo anterior, autores como Barros y col.⁽²³⁾, reportan diferencias significativas en el tiempo de infertilidad entre las pacientes embarazadas sometidas a IIU, reportando tasas de embarazo del 17.6 vs 9.2% cuando tenían entre 1 a 3 vs 10 a 12 años de infertilidad respectivamente, siendo la tasa del cero por ciento después de los 13 años de infertilidad. Así mismo, al realizar regresión logística, encuentran un punto de corte de 4.5 años como el tiempo por encima y por debajo del cual óptimamente se consiguen embarazos, de acuerdo con lo reportado por otros autores⁽²⁴⁾. En contraste,

Dodson y col. ⁽¹¹⁾, no encuentran una asociación significativa del éxito de embarazo con la duración de la infertilidad en pacientes bajo inseminación homóloga, ya que reportan que en pacientes con infertilidad de 1 a 2 años la fecundidad por ciclo fue de 0.16, en infertilidad de 3 a 5 años de 0.15 y en pacientes con mas de 5 años de 0.13.

Es difícil determinar y aislar el efecto negativo de la causa de infertilidad en la tasa de embarazo. En nuestro estudio se encontró que para el grupo I (HOC+IIU) la mejor tasa de embarazo por ciclo, se obtuvo en la infertilidad de causa no determinada (30.7%) seguido por las pacientes con factor endocrino-ovárico (27.6%) aunque la causa más frecuente de infertilidad fue el factor mixto tanto en embarazadas como no embarazadas (Tabla 8) (Gráfica 1). En el grupo II (HOC+CP), la mejor tasa de embarazo se obtuvo en pacientes con endometriosis grado I-II (25%) seguido por el factor endocrino-ovárico y de causa no determinada, ambos con 5% (Tabla 9) (Gráfica 2). En relación a lo anterior, algunos autores ⁽²⁵⁾ también señalan a la ICND seguida del factor endocrino-ovárico como las causas de infertilidad más relacionadas con embarazo en IIU. Otras investigaciones ^(11, 18, 26) reportan tasas de embarazo de 8.7, 19 y 26.4% en pacientes con ICND a quienes se les realizó IIU.

Autores como Martínez y col. (27), mencionan que el factor mixto se presenta hasta en un tercio de la población infértil y encuentran tasas de embarazo del 8.7 vs 4.3% en pacientes de IIU vs CP con ICND respectivamente.

La concentración y movilidad espermática poscapacitación son al parecer, los factores predictivos más importantes para lograr embarazo en pacientes sometidas a IIU, aunque se han propuesto otros parámetros seminales como la morfología ⁽⁶⁾. Existen varios reportes como el de Campana y col. ⁽²¹⁾ que logran una tasa de embarazo con IIU del 7.1% en pacientes con cuentas espermáticas poscapacitación de 1 a 5 millones/ml., lo cual coincide con Dickey y col. ⁽¹⁷⁾, que encuentran una tasa de embarazo del 12.5% con cuentas espermáticas precapacitación ≥ 5 millones/mL y del 7.1% con cuentas menores. Así mismo señalan que con cuentas espermáticas poscapacitación >5 millones/mL. no se incrementa la tasa de embarazo y que cuando la movilidad espermática precapacitación era menor de 30% no se consiguen embarazos; en acuerdo con Urry y col. ⁽²⁸⁾. Ransom y col. ⁽⁸⁾ mencionan que por lo menos se requiere de una cuenta espermática de 1 millón de espermias móviles poscapacitación en una inseminación para lograr un embarazo; en coincidencia con otros autores ^(29, 30). En el presente estudio se evaluó el valor de la densidad y la movilidad espermática poscapacitación así como de los valores de densidad y movilidad (A+B) de la EBD en el grupo II (CP) como los principales parámetros seminales pronósticos de éxito. En el grupo I, se encontraron diferencias significativas en los porcentajes de espermatozoides móviles poscapacitación los cuales fueron de 80.4 ± 11.6 y de $75.1 \pm 15.9\%$ respectivamente en embarazadas y no embarazadas ($p < 0.05$). Así mismo sucedió en el grupo II.

Al momento de analizar las pacientes embarazadas en ambos grupos, encontramos diferencias significativas entre ellos tanto en la densidad como en la movilidad espermática (Tabla 7). El significado clínico de tales hallazgos debe interpretarse con precaución, ya que los valores encontrados en ambos grupos sobrepasan con mucho los valores mínimos normales de la OMS ⁽³¹⁾ y además, éstos valores en el grupo II son los de la EBD.

El número de folículos totales y maduros parecen ser también factores pronósticos de éxito tanto para inseminación intrauterina como para coito programado. Dickey y col. ⁽¹⁷⁾, mencionan que los porcentajes de embarazo mejoran cuando existen múltiples folículos al momento de la aplicación de la hCG, sin embargo, no menciona ni el número ni el tamaño ideal. Son pocos los estudios que relacionan el número total de folículos (al final de la estimulación ovárica) con el éxito de inseminación ⁽²³⁾ o coito programado. En nuestro estudio solo encontramos diferencia significativa ($p < 0.05$) en el número total de folículos entre las pacientes embarazadas y no embarazadas del grupo II. No así para el número de folículos maduros en ninguno de los grupos.

El estudio publicado por Khalil y col. ⁽²⁵⁾, que valora los factores pronósticos en 2473 ciclos de IIU, encontraron que las tasas de embarazo eran significativamente más altas dependiendo del número de folículos maduros, con mejores resultados cuando había entre tres y cuatro. En nuestros dos grupos de estudio, a pesar de que no hubo diferencia significativa en el número de folículos maduros, se encontró una tendencia a un mayor desarrollo en el grupo de CP (3.1 ± 1.4) en comparación con el grupo de IIU (2.9 ± 1.8).

En cuanto al grosor o eco endometrial, sólo se encontró diferencia significativa entre las pacientes embarazadas y no embarazadas del grupo II, siendo mayor en las últimas, lo cual probablemente se pueda interpretar a la luz de que a pesar de ser menor en las embarazadas, en ambos grupos el grosor fue mayor de 8mm. Algunos autores ⁽²⁵⁾, sin reportar diferencias significativas, encuentran, con un grosor ≥ 6 mm una tasa de embarazo del 14.2 vs 13.0% con menos de 6mm. Otros autores ⁽³²⁾ señalan que ni el grosor del endometrio ni el patrón de ecogenicidad en el día 10 se correlacionan con el resultado del tratamiento en cuanto a embarazo se refiere.

Distintos reportes apoyan a las menotropinas (hMG) como el protocolo de estimulación ideal tanto para CP como para IIU ^(13, 16, 27). En nuestras pacientes, las menotropinas fueron el tratamiento más frecuentemente utilizado en ambos grupos; sin embargo, en el grupo I, el tratamiento con mayor tasa de embarazo por ciclo fue el CC/hMG (100%), seguido por FSHr (15.1%) (tabla 10) (Gráfica 3), mientras que para el grupo de CP fue hMG (5.9%) seguido por FSHr (4.7%) (Tabla XI) (Gráfica 4).

En relación a lo anterior, Hughes y col. ⁽³⁾ realizaron un metanálisis de 5214 ciclos acerca de la efectividad de la inducción de la ovulación con FSH, CC y sin estimulación en ciclos con IIU y CP, reportando tasas de 15, 7 y 6% respectivamente con IIU y del 7, 9 y 2% respectivamente con CP.

El momento del ciclo en que se realiza la inseminación o se programa el inicio del coito es otro factor muy importante para el éxito según diferentes autores^(30,33); quienes relacionan una fase folicular corta con una disminución en el porcentaje de embarazos. Así mismo Check y col.⁽³⁰⁾, encontraron tasas de embarazo del 7.8 y del 16.1% cuando la inseminación se realizó antes del día 13 del ciclo y entre el día 13 y 16 respectivamente. En nuestros resultados no se encontraron diferencias significativas al respecto entre el grupo de estudio y control.

Finalmente, respecto a la efectividad de la IIU como tal sobre el coito programado; algunos autores⁽³⁴⁾ encuentran en pacientes sometidas a HOC, tasas de embarazo con IIU y con CP del 10% en cada grupo en parejas con factor masculino levemente alterado y en aquéllas con ICND tasas de 18% en cada uno de los grupos sin alcanzar diferencias significativas. Así mismo Zikopoulos y col.⁽³⁵⁾, encuentran tasas de embarazo del 15 vs 11% en pacientes sometidas a IIU vs CP ($p>0.05$). En acuerdo con lo anterior, nuestros resultados no alcanzan significancia estadística entre las tasas de embarazo de los grupos I y II; sin embargo hay que resaltar que si bien es cierto no se demostró diferencia entre los grupos, la IIU logró una tasa de embarazo considerablemente mejor que el grupo de CP (13.1 vs 5.2%). Lo anterior, se ve así mismo apoyado por el estudio de Martínez y col.,⁽²⁶⁾ quienes reportan tasas de 7.5 y 5.4% en IIU y CP respectivamente ($p>0.05$). Karlström y col.⁽¹⁵⁾, reportan tasas de embarazo para IIU y CP de 12 y 13% respectivamente ($p>0.05$).

En la literatura, hay reportes que apoyan a la IIU como el factor determinante para mejorar las tasas de embarazo mientras que otros concluyen que es la hiperestimulación con gonadotropinas (HOC), el punto relevante para mejorarlas^(11,15,18). En una revisión sistemática de la librería Cochrane se concluye que la IIU no tiene valor significativo sobre el CP en las pacientes con factor cervical⁽³⁶⁾. Por otra parte, Zeyneloglu y col.⁽¹³⁾, en su meta-análisis reportan que la adición de la IIU a la HOC en pacientes con ICND produce mejores resultados que el CP; y aunque cinco de los siete estudios incluidos en su meta-análisis no lograron mostrar diferencia significativa, la evaluación general reveló un incremento significativo límite en las tasas de embarazo en las pacientes sometidas a HOC+IIU (OR 1.52 95% IC 0.98-2.37) concluyendo que la IIU agregada a la HOC incrementa la probabilidad de embarazo de 30 a 160%.

Para terminar se debe resaltar que la presente investigación se realizó en una población infértil abierta, esto es, se efectuó el análisis de todos los ciclos realizados en los últimos tres años, independientemente de la edad, tipo y tiempo de infertilidad y factor alterado, que como se sabe son de considerable peso pronóstico en la consecución del embarazo. Así mismo, para la interpretación de los resultados, vale la pena anotar, que de acuerdo al protocolo de estudio de la pareja infértil en la institución, aquéllas que son enviadas a IIU deben tener una laparoscopia y no así aquéllas enviadas a coito programado; lo cual en parte podría explicar las diferencias en las tasas de embarazo logradas, partiendo del hecho de que algún problema tubario o de endometriosis no hubiera sido diagnosticado antes de pasar al tratamiento.

CONCLUSIONES

Cada uno de nosotros como médicos tratantes de la pareja infértil, tenemos la obligación de ofrecer a éstas el mejor método para lograr un embarazo. Hay que considerar que para que se de el éxito en cada una de las técnicas, son muchos los factores que influyen para lograr resultados en cada una de ellas. De lo anterior, se puede concluir que, a pesar del número de ciclos analizados, no existe superioridad de la IIU sobre el CP en las pacientes sometidas a HOC, y que quizás sean los beneficios de ésta última los que representan la piedra angular en el éxito del tratamiento.

Probablemente habría necesidad de ampliar la población de estudio y/o controlar algunas variables para establecer superioridad o no de la IIU sobre el CP.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Allen NC, Herbert CM, Masón WS, Rogers BJ, Diamond MP, Wentz AC. Intrauterine insemination a critical review. *Fertil Steril* 1985;44:569-80.
2. Cohlen BJ, te Velde ER, van Kooij RJ, Looman CW, Habbema JD. Controlled ovarian hyperstimulation and intrauterine insemination for treating male sub-fertility: a controlled study. *Hum Reprod* 1993;13:1553-8.
3. Hughes EG. The effectiveness of ovulation induction and intrauterine insemination in the treatment of persistent infertility: a meta-analysis. *Hum Reprod* 1997;12:1865-72.
4. Mitwally M, Abdel-Razeq S, Casper R. Human chorionic gonadotropin administration is associated with high pregnancy rates during ovarian stimulation and timed intercourse of intrauterine insemination. *Reprod Biol Endocrinol* 2004;2:1-8.
5. Dickey RP, Olar TT, Taylor SN, Curole DN, Rye PH, Matulich EM. Relationship of follicle number, serum estradiol, and other factors to birth rate and multiparity in human menopausal gonadotropin induced intrauterine insemination cycles. *Fertil Steril* 1991;5:89-92.
6. Burr RW, Sieberg R, Flaherty SP, Wang XJ, Mathews CD. The influence of sperm morphology and the number of motile sperm inseminated on the outcome of intrauterine insemination combined with mild ovarian stimulation. *Fertil Steril* 1996;65:127-32.
7. Berger T, Marrs RP, Moyer DL. Comparison of techniques for selection of motile spermatozoa. *Fertil Steril* 1985;43:268-73.
8. Ransom MX, Blotner MB, Bohrer M, Corsan B, Kemmann E. Does increasing of intrauterine insemination improve pregnancy rates significantly during superovulation cycles? *Fertil Steril* 1994;61:303-7.
9. Khalifa Y, Redgment CJ, Tsirigotis M, Grudzinkas JG, Craft IL. The value of single versus repeated insemination in intrauterine donor insemination cycles. *Hum Reprod* 1995;10:153-4.
10. Collins JA, Crosignani PG. Unexplained infertility: a review of diagnosis, prognosis, treatment efficacy and management. *Int J Gynaecol Obstet* 1992;39:267-75.

11. Dodson WC, Haney AF. Controlled ovarian hyperstimulation and intrauterine insemination for treatment of infertility. *Fertil Steril* 1991;55:457-67.
12. Testart J, Frydman R. Minimum time lapse between luteinizing hormone surge of human chorionic gonadotropin administration and follicular rupture. *Fertil Steril* 1982;37:50-3.
13. Zeyneloglu HB, Arici A, Olive DL, Duleba AJ. Comparison of intrauterine insemination with timed intercourse in superovulated cycles with gonadotropins: a meta-analysis. *Fertil Steril* 1998;69:486-91.
14. Martinez AR, Bernardus RE, Voorhorst FJ, Vermeiden JP, Schoemaker J. Intrauterine insemination does and clomiphene citrate does not improve fecundity in couples with infertility due to male or idiopathic factors: a prospective, randomized, controlled study. *Fertil Steril* 1990;53:847-53.
15. Karlstrom PO, Bergh T, Lundkvist O. A prospective randomized trial of artificial insemination versus intercourse in cycles stimulated with human menopausal gonadotropin or clomiphene citrate. *Fertil Steril* 1993;59:554-9.
16. Melis GB, Paoletti AM, Strigini F, Fabris FM, Canale D, Fioretti P. Pharmacologic induction of multiple follicular development improves the success rate of artificial insemination with husband's semen in couples with male-related or unexplained infertility. *Fertil Steril* 1987;47:441-5.
17. Dickey RP, Olar TT, Taylor SN, Curolle DN, Rye PH. Relationship of follicle number and other factors to fecundability and multiple pregnancy in clomiphene citrate-induced intrauterine insemination cycles. *Fertil Steril* 1992;57:613-9.
18. Serbal PF, Katz M, Little V, Woronowski H. Unexplained infertility the value of pergonal superovulation combined with intrauterine insemination. *Fertil Steril* 1988;49:602-6.
19. Kemmann E, Bohrer M, Shelden R, Fiasconaro G, Beardsley L. Active ovulation management increases the monthly probability of pregnancy occurrence in ovulatory women who receive intrauterine insemination. *Fertil Steril* 1987;48:916-20.
20. Navot D, Bergh PA, William MA. Poor oocyte quality rather than implantation failure as a cause of age-related decline in female fertility. *Lancet* 1991;337:1375-7.

21. Campana A, Sakkas D, Stalberg A, Bianchi PG, Comte I, Pache T, et al. Intrauterine insemination evaluation of the results according to the woman's age, sperm quality, total sperm count per insemination and life table analysis. *Hum Reprod* 1996;11:732-6.
22. Mathieu C, Ecochard R, Bied V. Cumulative conception rate following intrauterine artificial insemination with husband's age. *Hum Reprod* 1995;10:1090-7.
23. Barros JC, Rojas JC, Molina AC, Villalobos S, Sanchez V, Barroso G, et al. Factores pronósticos de embarazo en inseminación intrauterina. *Ginecol Obstet Mex* 2006;74:611-25
24. Kossoy LR, Hill GA, Parker RA. Luteinizing hormone and ovulation timing in a therapeutic donor insemination program using frozen semen. *Am J Obstet Gynecol* 1988;158:980-9.
25. Khalil RM, Emil RP, Karin E, Broch LS, Sven R, Grabow WL. Homologous intrauterine insemination. An evaluation of prognostic factors based on a review of 2473 cycles. *Scandinavian Societies of Obstetrics and Gynecology* 1998;80:74-81.
26. Martinez AR, Bernardus RE, Voorhorst FJ, Vermeiden JPW, Schoemaker J. Pregnancy rates after timed intercourse or intrauterine insemination after human menopausal gonadotropin stimulation of normal ovulatory cycles: a controlled study. *Fertil Steril* 1991;55:258-65.
27. Martinez AR, Bernardus RE, Vermeiden JPW. Factors affecting pregnancy results after intrauterine insemination. *Hum Reprod* 1988; 4th meeting of the ESHRE:35-42.
28. Urry RL, Middleton RG, McGavin S. A simple and effective technique for increasing pregnancy rates in couples with retrograde ejaculation. *Fertil Steril* 1986;46:1124-8.
29. Cruz RI, Kemmann E, Brandeis BT. A prospective study of intrauterine insemination of processed sperm from men with oligoasthenospermia in superovulated women. *Fertil Steril* 1986;46:673-8.
30. Check JH, Adelson H, Lurie D, Jamison T. Effect of the short follicular phase on subsequent conception. *Gynecol Obstet Invest* 1992;34:180-3.
31. Manual de laboratorio de la OMS para el examen del semen humano y de la interacción entre el semen y el moco cervical. 4ta edición. Editorial médica panamericana, OMS 2002.

32. Biljan MM, Mahutte NG, Tulandi T, Tan SL. Prospective randomized double-blind trial of the correlation between time of administration and antiestrogenic effects of clomiphene citrate on reproductive end organs. *Fertil Steril* 1999;71:633-8.
33. Stanger JD, Yovich JL. Reduced in vitro fertilization of human oocytes from patients with raised basal luteinizing hormone levels during the follicular phase. *Br J Obstet Gynaecol* 1985;92:385-93.
34. Melis GB, Paoletti AM, Ajossa S, Guerriero S. Ovulation induction with gonadotropins as sole treatment in infertile couples with open tubes: a randomized prospective comparison between intrauterine insemination and timed vaginal intercourse. *Fertil Steril* 1995;64:1088-93.
35. Zikopoulos K, West CP, Thong PW, Kacser EM, Morrison J, Wu FCW. Homologous intra-uterine insemination has no advantage over timed natural intercourse when used in combination with ovulation induction for the treatment of unexplained infertility. *Hum Reprod* 1993;8:563-7.
36. Helmerhorst FM, Van Vliet HAAM, Gornas T, Finken MJJ, Grimes DA. Intrauterine insemination vs. timed intercourse for cervical hostility in subfertile couples (review). *Cochrane data base of systematic reviews* 2005; Issue 4. Art. No.: CD002809. DOI: 10.1002/14651858. CD002909.pub2.