UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

FACULTAD DE MEDICINA

HOSPITAL ÁNGELES MÉXICO
DEPARTAMENTO DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

"Factores Pronóstico de Embarazo en Inseminación Intrauterina, Experiencia en el Hospital Ángeles México."

T E S I S D E P O S G R A D O
Q U E P A R A O B T E N E R E L G R A D O D E
E S P E C I L I A S T A E N :

T

GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

PRESENTA:

DR. MARIO SERGIO CRISTO AGUIRRE

PROFESOR TITULAR DEL CURSO:
DR. CLAUDIO SERVIERE ZARAGOZA
PROFESOR ADJUNTO:
DR. FRANCISCO J. BORRAJO CARBAJAL
ASESOR DE TESIS:
DRA. MARIA TERESA MÁRQUEZ CRISTINO

MÉXICO, DF. OCTUBRE DEL 2007

Universidad Nacional Autónoma de México
UNAM
Biblioteca Central
Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

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. INTRODUCCIÓN	8
2. MARCO TEÓRICO	12
2.1 Fertilidad Humana y Reproducción Asistida	12
2.2 Historia	13
2.3 Inseminación Intrauterina	15
2.3.1 Selección de Pacientes	17
2.3.2 Factores Masculinos	17
2.3.3 Factores Femeninos	22
3. JUSTIFICACIÓN	28
4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	28
5. HIPÓTESIS	28
6. OBJETIVOS	29
7. MATERIAL Y MÉTODOS	29
7.1 Tipo de Estudio	29
7.2 Universo y Muestra del Estudio	30
7.3 Criterios de Inclusión	30
7.4 Criterios de Exclusión	30
7.5 Variables	30
7.5.1 Independientes	30
7.5.2 Dependientes	31
7.6 Análisis de Datos	31
7.7 Aspectos Éticos	31
8. RESULTADOS	32
9. DISCUSIÓN	33
10. CONCLUSIONES	34
11. TABLAS Y GRÁFICOS.	35
12. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	43
13. ANEXOS	46

RESUMEN

La inseminación intrauterina con o sin hiperestimulación ovárica, es uno de los tratamientos de primera línea y más ampliamente utilizados en la medicina reproductiva. La técnica consiste en el depósito de espermatozoides en el conducto genital femenino sin contacto sexual con la finalidad de lograr el embarazo. Este tema ha sido revisado en múltiples ocasiones en la literatura, y aunque se ha mejorado su tasa de éxito gracias a los avances tecnológicos, la interrogante con respecto a si la inseminación intrauterina debe o no ser la opción de primera elección en parejas con infertilidad de origen no determinado continúa sin respuesta.

OBJETIVO. Evaluar la participación de factores pronósticos en el éxito del programa de inseminación intrauterina en el Centro de Esterilidad y Reproducción Humana del Hospital Ángeles México.

MATERIAL Y METODOS: Se realizó un estudio retrospectivo, transversal, comparativo y observacional entre enero 2005 y enero 2007 en mujeres con diagnóstico de infertilidad, sometidas a inseminación intrauterina. Los factores pronósticos evaluados fueron la edad, tipo de infertilidad, las causas, el número de folículos, el grosor endometrial, el número de ciclos y el día del ciclo en que se realizó la inseminación intrauterina. Se utilizaron variables independientes comparadas con una variable dependiente, a las que se les realizó estadística descriptiva, estimando promedio, desviación estándar y frecuencias expresadas en porcentajes.

RESULTADOS: Se realizó un total de 120 ciclos a 79 parejas. Se obtuvo una tasa de embarazo de 17.5% por ciclo y de 26.58% por paciente, dentro de los limites referidos por la literatura. De acuerdo al factor edad, se encontró que el porcentaje de embarazos fue de 14.2% (17 casos) para el grupo de 35 años o menos, en comparación con solo el 3.3 % (4 casos) del grupo de 36 años o más, lo que muestra una diferencia estadísticamente significativa.

DISCUSION: Acorde a la literatura, la inseminación intrauterina con hiperestimulación ovárica, mejora las tasas de nacimientos vivos en pacientes con infertilidad de origen no determinado. Los valores obtenidos en nuestros resultados, demuestran que solamente en el caso de la edad, para las pacientes con menos de 35 años, existe una diferencia estadísticamente significativa para un mejor pronóstico de embarazo, y en el caso del resto de los factores, solamente existen mayores tendencias para lograr una mayor tasa de embarazo.

Hace falta investigación y se ha observado que el adecuado estudio de la pareja con infertilidad, determina si la inseminación intrauterina es o no la mejor opción para cada pareja.

CONCLUSIONES: El mayor éxito en inseminación intrauterina en esta revisión se observó en pacientes menores de 35 años,

1. INTRODUCCIÓN.

Tener éxito para lograr un embarazo en la edad reproductiva puede parecer un evento sencillo, lógico y esperado, pero cuando no es posible lograrlo, la pareja se enfrenta a un serio obstáculo para lograr su felicidad, ya que ve amenazada la posibilidad de procrear como lo ha hecho el hombre en el transcurso de la historia de la humanidad. El deseo de tener un hijo y trascender en la especie forma parte de nuestros valores fundamentales, y no poder lograrlo, puede provocar serios conflictos internos en el ánimo y el futuro de una pareja.

La esterilidad implica una deficiencia que no compromete la integridad física de los individuos ni amenaza su vida; sin embargo, este problema puede tener un impacto negativo sobre su desarrollo personal, lo cual produce frustración y debilita la personalidad, ya que la mayoría de las parejas, considera como uno de sus principales objetivos el tener un hijo.

En un año, de cada cien parejas que tienen relaciones sexuales dos o tres veces por semana, setenta y cinco, concebirán siempre y cuando no usen métodos anticonceptivos. Diez parejas más lograrán el embarazo el año siguiente, pero las otras quince presentarán un problema de fertilidad. A estas últimas es a las que, en la actualidad, se les pueden ofrecer otros recursos tecnológicos como la inseminación intrauterina (IIU), para lograr un embarazo. (1)

Hoy en día, con los avances tecnológicos de la medicina reproductiva, entendemos a la pareja como una unidad con capacidad gestatoria. Por ello, antes recurrir al uso de la alta tecnología, se realiza un estudio extensivo de la pareja para adecuar las técnicas reproductivas disponibles a las necesidades individuales de cada pareja, ya que estas son ascendentes en complejidad, costos y además no son adecuadas para todos los casos.

En la actualidad, a pesar del éxito obtenido con la tecnología de la reproducción asistida, la IIU continúa siendo utilizada a nivel mundial. Esto se debe probablemente a que aunque existen otros tratamientos más avanzados para la esterilidad, la IIU es una exitosa alternativa de bajo costo a la Fertilización Invitro (FIV) o la Inyección intracitoplasmática de esperma (ICSI) por sus siglas en inglés. (2) La IIU es una técnica de reproducción asistida que consiste en el depósito de espermatozoides (con previa preparación) en el conducto genital femenino sin contacto sexual, con la finalidad de lograr el embarazo. (3) La IIU es una técnica de la medicina de la reproducción que requiere de una infraestructura determinada, un manejo multidisciplinario por

sub-especialistas y se debe reservar para pacientes previamente valorados en los que no sea posible encontrar otra causa razonable de esterilidad, antes de utilizar tratamientos más avanzados.

Al iniciar la década de los sesentas, los médicos intentaban mejorar las posibilidades de éxito de embarazo al inyectar una pequeña cantidad de semen no preparado directamente en el útero en el momento esperado de la ovulación. Sin embargo cuando se inseminaba una cantidad mayor de 0.2ml de semen al útero, se presentaba una reacción seria que incluso podía amenazar la vida de la paciente. Subsecuentemente se determinó que la razón por la que se presenta esta reacción es la presencia de prostaglandinas en el líquido seminal. Esto llevó como consecuencia a la aplicación de cantidades menores a 0.2ml de semen no preparado. Así surgieron las primeras Inseminaciones intrauterinas, que serían las precursoras de las nuevas técnicas de reproducción asistida (FIV e ICSI). (4)

El procedimiento de la IIU consiste en lo siguiente:

a) Estimulación ovárica para inducir desarrollo folicular múltiple, ya que se ha demostrado mayor efectividad en la IIU. (5)

b) Obtención y capacitación de semen para mejorar la calidad y concentración de espermatozoides móviles.

c) En el momento apropiado, cerca de la ovulación, se coloca en el tercio superior del útero a través de un catéter la cantidad necesaria de semen para facilitar el embarazo. Sobrepasando así cualquier efecto barrera que pueda presentar el moco cervical.

d) La implantación del embrión se inicia en los siguientes 2 a 3 días; la detección del embarazo será posible dentro de las 2 semanas que siguen a la inseminación.

Cuando se habla de inseminación artificial se debe hacer referencia a las técnicas de capacitación del semen, que permiten obtener un mayor número de espermatozoides móviles y de morfología normal para depositarse en el interior de la cavidad uterina, así como el uso de diversos tratamientos hormonales que ayuden al desarrollo folicular múltiple para obtener un mayor número de ovocitos para su fecundación.

Se han observado algunos factores que influyen negativamente en el resultado de la IIU como: la incapacidad para depositar el semen en la vagina, la oligoastenoteratozoospermia no aguda, anatomía no apta del cuello uterino, endometriosis, disfunción ovulatoria, esterilidad inmunológica o de origen desconocido.(3)

La IIU representa solamente la aplicación de una técnica sofisticada en la medicina reproductiva, sin embargo, el hecho de que se relacione con la fertilización, algo tan significativo y fundamental para la continuidad de la especie humana, ha despertado inquietudes y cuestionamientos éticos importantes en varios sectores de la sociedad. Desafortunadamente, no todas estas interrogantes se pueden resolver de una manera uniforme y satisfactoria, de manera tal que todos los sectores interesados queden satisfechos, ya que dentro de las diversas sociedades existen marcadas diferencias en sus escalas de valores éticos y morales. En el consenso general, entendemos a la IIU como una alternativa terapéutica en reproducción asistida que implica procedimientos técnicos aceptables y justificados para el tratamiento de ciertas formas de esterilidad, bajo estrictos criterios de inclusión y el detallado análisis de la pareja a tratar.

En la actualidad, la tasa de éxito con empleo de técnicas de reproducción asistida varía entre un centro y otro, pero por lo general oscila entre el 10-18% por ciclo de tratamiento, cifra que lleva a una tasa acumulativa de embarazo de aproximadamente 50-60% después de 4 intentos (1).

En la literatura se reporta que en las parejas diagnosticadas con esterilidad por factor masculino, la IIU duplica la tasa de embarazo, comparada con la inseminación intracervical o el coito programado. Se reporta que en pacientes con esterilidad por factor masculino, la tasa de embarazo por ciclo para IIU con respecto al coito programado es de 6.5 a 3.1 % respectivamente. (6)

Se ha demostrado que la adición de la estimulación ovárica a la IIU, mejora las tasas de nacidos vivos en parejas con esterilidad inespecífica. Se ha encontrado una tasa de embarazo mayor que es estadísticamente significativa en pacientes sometidas a la IIU con respecto al coito programado. Por lo que se puede concluir que existe suficiente evidencia para demostrar que la IIU con estimulación ovárica es más efectiva que no tener un tratamiento y se puede considerar un tratamiento efectivo para parejas con esterilidad inespecífica. (7)

Acorde con la literatura, para incluir a una paciente dentro del grupo de FIV, debió de someterse a cuatro o más ciclos de IIU. En nuestro medio debido a los costos prácticamente inalcanzables que tiene el acceso a alta tecnología y la edad cada vez mayor de las pacientes sometidas a estas técnicas, su estudio completo está indicado con, antecedentes de perdida gestacional recurrente o perdida tardía de embarazos previos (8).

2. MARCO TEÓRICO

2.1 FERTILIDAD HUMANA Y REPRODUCCIÓN ASISTIDA.

La curiosidad del ser humano lo ha llevado a tratar de entender y controlar todo aquello que no conoce y por consiguiente, ha intentado alterar su potencial reproductivo desde tiempos inmemorables. La investigación científica sobre la fisiología de la reproducción data de los tiempos de Aristóteles.

La concepción de un ser humano es un fenómeno trascendental, que afecta a la sociedad en todos los niveles, ya que involucra a los intereses de los padres, de la comunidad en que viven, la religión que profesan y el estado al que pertenecen. Es un suceso único que cuando llega a término, cambia para siempre la vida de una familia.

La inseminación intrauterina representa una faceta de la ciencia médica en la reproducción humana y abre las puertas de nuevas líneas de investigación científica. Esto genera muchas interrogantes éticas, las cuales, deben ser escrupulosamente analizadas por comités éticos bien conformados, para así, tomar decisiones clínicas prácticas y moralmente aceptables (8).

La esterilidad se ha definido tradicionalmente como la incapacidad temporal o definitiva que tiene una pareja para lograr un embarazo después de un año de tener una adecuada exposición a éste, es decir, tener relaciones sexuales por la vía natural y sin ningún método anticonceptivo. Esperar un año se relaciona con la tasa de fertilidad, o sea la oportunidad que tiene una pareja de embarazarse por mes si no existe algún problema. Aproximadamente el 90% de las parejas logran el embarazo el primer año; visto de otra manera, si se estudia a estas parejas antes del año, 90% de los estudios resultarían normales.

La esterilidad se puede definir como primaria cuando nunca se ha tenido una gestación, y secundaria cuando después de un embarazo no se puede lograr de nuevo una gestación.

En la literatura de habla hispana se reconoce la diferencia entre la incapacidad de concebir (esterilidad) y la incapacidad de llevar un embarazo a término (infertilidad). En la literatura anglosajona infertilidad (*infertility*) es un término médico que significa tanto esterilidad como infertilidad con posibilidad de tratamiento, y esterilidad (*sterility*) cuando es irreversible. (1)

El potencial de fertilidad es medido por la capacidad de una pareja para lograr un embarazo en cada ciclo menstrual, o mejor dicho, fecundabilidad. En una pareja sana este es del 25%, si este embarazo llega a término y se obtiene un producto vivo, se llama, fecundidad.

La fecundabilidad en una pareja con capacidad fértil disminuida varía desde 0% a 15%. Este grupo de pacientes son las que eventualmente solicitaran atención por un medico especialista en reproducción.

Desafortunadamente, no todos los embarazos terminan con un producto vivo. Muchos de estos, se pierden rápidamente después de la implantación. Para estas pérdidas tempranas, con frecuencia se utilizan los términos embarazo oculto y embarazo químico. De todos los embarazos, no finaliza en promedio el 30%, incluyendo a los antes descritos (8).

Hay múltiples causas por las que una pareja no puede lograr un embarazo, sin embargo, por lo general, se puede decir que existen 6 factores determinantes que alteran la fecundabilidad en una pareja:

- Factor masculino 35-40%.
- Factor Cervical 5-10%
- Factor Uterino 5-8%
- Factor tubo-peritoneal 30-50%
- Factor endócrino-ovárico 40-60%
- Esterilidad de causa no determinada 5-10%

(1)

2.2 HISTORIA.

El desarrollo de técnicas de reproducción asistida ha progresado con la historia de la humanidad. Los médicos en la edad media veían a la esterilidad como un castigo de Dios por no tomar el sacramento del matrimonio con seriedad, o por disfrutar del sexo. Después de todo, el sexo tenía la finalidad únicamente de la reproducción y no de recreación. Arnaud de Villeneuve (Paris 1512) utilizó

una técnica que se había ya referido previamente por los egipcios, que consistía en insertar ajo en la vagina de una paciente, y si este podía ser percibido en el aliento de la paciente, se infería que su sistema reproductivo funcionaba normalmente y que sería fértil. Identificó varias causas aparentes de esterilidad, como la obesidad, que "sofocaba a la semilla del hombre". Fue Andreas Vesalio (1543) con su atlas de anatomía *Humani Corporis Fabrica* quién identificó por primera vez adecuadamente toda la anatomía del tracto genital femenino. Bartolomeo Eustachio, su pupilo, 9 años después delineo al útero y sus vasos. Fue él quién recomendó que los esposos debían colocar un dedo en la vagina de la mujer después del coito para facilitar la concepción. Este fue el ancestro de la idea de la inseminación artificial.

Amboise Paré (Paris 1585) Fue el primero en sugerir la dilatación del cervix como tratamiento para la infertilidad, y fue el primero en incidir un septum vaginal en una mujer estéril. De Graaf (1672) refutó a Aristóteles y sus teorías de la fertilización y describió al ovario y la función folicular. Se le recuerda con el término de "Folículo de Graaf", aún que cometió el error de suponer que este folículo era en sí el óvulo. Von Leeuwenhoek (1677) inventó el microscopio y descubrió al espermatozoide. Morgani (1769) Identificó varias causas de infertilidad incluyendo la ausencia o agenecia folicular, las anormalidades de la vagina internas y en los genitales externos, la aplasia uterina y algunas alteraciones uterinas.

En 1780, Lázaro Spallanzan sacerdote y científico italiano, desarrollo técnicas para la inseminación artificial de perros. Identificó apropiadamente el proceso reproductivo en animales, descubriendo la necesidad de que hubiera por un lado semen que tuviera espermatozoides y por otro un óvulo. Los primeros intentos de lograr la inseminación en humanos se llevaron a cabo por John Hunter (1785) un cirujano escocés, que resultaron en el nacimiento de un bebé en este mismo año. En 1866, Marion Sims, considerado uno de los padres de la ginecología norteamericana, describió en sus obras la relación entre la dismenorrea y la esterilidad. Describió la estenosis cervical y su manejo. También describió que la mala posición anatómica del útero, contribuía a la esterilidad. Llevó al cabo las primeras inseminaciones artificiales homólogas en humanos en los Estados Unidos, teniendo los primeros resultados exitosos en esta época. El Primer caso de Inseminación heteróloga confirmado se realizó por William Pancoast (1884) en Jefferson Medical Collage en Philadelphia. Y no es sino hasta 1984, cuando Sher reporta el primer caso de IIU con una hiperestimulación ovaria controlada utilizando gonadotropina menopáusica humana. (9)

La historia de la reproducción asistida ha continuado pasando por la fertilización in Vitro tradicional, transferencia intratubaria de gametos, transferencia intratubaria de cigotos, inseminación subzonal de espermatozoides, disección parcial de la zona prelucida, la inyección espermática intracitoplasmática, cultivo secuencial asistido, criopreservación o vitrificación de gametos y tejido germinal, de embriones y recientemente el diagnóstico genético preimplantación. (1)

De las técnicas antes mencionadas y bajo el escrutinio de sus resultados, solo algunas de ellas son de práctica común en la actualidad. La inseminación intrauterina utilizando diferentes métodos para la capacitación espermática, es una alternativa de tratamiento más económica y menos invasiva que otras de las antes citadas. Usualmente se selecciona como la primera opción de tratamiento en parejas con esterilidad por factor cervical, endometriosis leve a moderada, o como un tratamiento empírico para la esterilidad de causa no determinada.

2.3 INSEMINACIÓN INTRAUTERINA.

La inseminación artificial se puede realizar al depositar espermatozoides en el canal cervical o directamente en el útero, sin embargo en la actualidad la IIU se realiza de manera universal por varias razones. En primer lugar para tratar de sobrepasar las limitaciones de una densidad o motilidad espermática disminuida, al manejar factores masculinos de infertilidad, encontramos que la inseminación cervical no ofrece una ventaja significativa sobre lo que se puede lograr con el coito normal. En segundo lugar, existe un mayor riesgo de que se presenten reacciones a proteínas, prostaglandinas y bacterias en el semen, lo que limita importantemente la cantidad de espermatozoides que llega a la región superior del tracto genital femenino. La IIU con una muestra de semen adecuadamente capacitada, logra depositar a la mayoría de los espermatozoides en el lugar adecuado. En tercer lugar y talvez el más importante, la IIU ofrece resultados generales significativamente mayores a los que ofrece la inseminación cervical. (25)
Se refiere a la introducción de semen en el útero, por un medio diferente a la relación sexual. Se conocen dos tipos principalmente:

- Inseminación terapéutica de donador (Heteróloga).- Se utiliza esperma diferente al del esposo de la paciente.

- Inseminación Conyugal (Homologa).- Se utiliza esperma del esposo de la paciente.

A lo largo de la historia, la inseminación artificial se ha utilizado para tratar a las parejas infértiles por cerca de 200 años y es una forma aceptada de tratamiento para varones con hypospadias severas, eyaculación retrograda, impotencia neurológica y disfunciones sexuales. También se ha utilizado como alternativa para la oligospermia, la astenospermia, bajos volúmenes eyaculatorios, anticuerpos antiespermatozoides y factores cervicales.

Fue creada para resolver casos en donde no existe ningún proceso patológico a nivel endócrino ni tubario, sino mas bien para casos en los que la pareja es estéril por que el varón presenta dificultades para depositar el semen en el tracto genital femenino, por el coito normal, o por alteraciones leves o moderadas en los parámetros del semen, particularmente, densidad espermática y motilidad. (10) Sus indicaciones son las siguientes: (11)

- Factor Masculino.
    - Que se define como la presencia de por lo menos 2 análisis de semen anormales, de acuerdo a los parámetros establecidos por la OMS, o menos de 10 millones pero más de 1 millón de espermatozoides móviles después de su capacitación.

- Factor Tubario Incompleto.
    - Que se define como la interrupción total o parcial de la permeabilidad tubaria de un lado, con o sin signos de adherencias peritoneales, pero en donde se conserva la permeabilidad normal en por lo menos una de las salpinges.

- Factor Endócrino–Ovárico.
    - Definida como un ciclo con duración mayor a 32 días o ciclos anovulatorios irregulares.

- Esterilidad de causa no determinada.

La IIU se debe programar para que coincida con el momento de la ovulación espontánea o inducida. Los espermatozoides normales pueden sobrevivir en el tracto reproductivo femenino y mantener la habilidad de fertilizar al óvulo por lo menos durante 3 días, pero el ovocito solo puede ser exitosamente fertilizado en el transcurso de 12 a 24 horas después de su liberación. En parejas normales la probabilidad de que se lleve al cabo el embarazo aumenta progresivamente en un intervalo de 5 – 6 días y tiene su clímax cuando el coito se realiza un día antes de la ovulación.

La ovulación generalmente se espera que se presente un día antes de la elevación de temperatura corporal basal de la mitad del ciclo menstrual o 14 – 26 horas después de la primera detección de LH en orina.

Inmediatamente antes de realizar la IIU, se recomienda limpiar cualquier exceso de moco cervical que pueda ocluir la punta del catéter. La punta del catéter para inseminación simplemente se inserta al canal cervical y se introduce lentamente hacia la cavidad uterina. Existe una gran variedad de catéteres con varios grados de rigidez están disponibles aún que se considera más versátil utilizar aquellos con un recubrimiento externo más rígido y firme, con un catéter interno más suave y a-traumático (2). Se debe inseminar idealmente un volumen de aproximadamente 0.5 mL lentamente en un lapso de 10 a 30 segundos.

2.3.1 Selección de pacientes

El resultado de este procedimiento, depende en gran medida, de que los pacientes incluidos cumplan con las características necesarias que les permitan ser candidatos a esta técnica.

En la actualidad y en nuestro medio, debido a los altos costos en el acceso a la alta tecnología, se justifica iniciar un abordaje diagnostico mas amplio de forma mas temprana, para indagar sobre las causas antes mencionadas, guiados por la historia particular de cada pareja.

Una buena alternativa para el análisis de las parejas es estudiar los factores masculinos y los factores femeninos por separado.

2.3.2. Factores Masculinos.

El análisis del semen es la piedra angular de la evaluación por laboratorio del varón estéril, y ayuda a definir la severidad del factor masculino. Los diversos métodos para analizar el semen, se han

discutido ampliamente en la literatura, y se ha establecido un consenso de los protocolos de laboratorio por la OMS. (12)

Los médicos deben ser capaces de proveer a los pacientes con las instrucciones apropiadas para la recolección de muestras de semen. Estas instrucciones deberían incluir un período de abstinencia de por lo menos dos a tres días. El semen se puede recolectar por masturbación o a través de una relación sexual, utilizando un condón especializado para la recolección de muestras que no contienen substancias que alteren la condición del semen. La muestra puede ser obtenida en casa o en el laboratorio, debe mantenerse a temperatura ambiente o a temperatura corporal durante el transporte y debe ser analizada dentro de la primera hora después de su obtención. Para asegurar resultados adecuados, el laboratorio debe contar con un programa de control de calidad para el análisis del semen, que esté conforme a lo establecido por el *Clinical Laboratory Improvement Amendments* (CLIA), cuya información puede encontrarse en la página de la CLIA. (13)

El análisis del semen provee información acerca del volumen, así como de la concentración espermática, la motilidad y la morfología. Para definir un semen como normal, se deben utilizar los siguientes parámetros (12):

INDICADOR	**NORMAL (OMS)**
Volumen eyaculado	> 2.0 ml
PH	7.2 a 7.8
Densidad	> 20 millones /ml
Recuento total de espermas	> 40 millones
Movilidad	> 50%
Progresión lineal	> 2 en escala de 0 a 4
Morfología	> 30% normales

Parámetros en el análisis del semen.

El análisis del semen es puramente descriptivo, es decir, no determina la función espermática, por lo que es importante complementar este análisis con otro tipo de pruebas como la penetración en ovocito de hámster, el análisis de hemizona y el de unión de manosa. (1) Las pruebas sobre la

presencia de anticuerpos contra espermatozoide representan aún un tema de controversia por que no se ha definido un tratamiento óptimo, aún que existe suficiente evidencia para decir que los anticuerpos contra espermatozoide juegan un papel importante en algunas parejas con esterilidad de causa no determinada. Pueden presentarse resultados confusos debido a los diversos métodos de preparación de las muestras de semen, las diferentes pruebas realizadas y sus interpretaciones subjetivas, y variaciones biológicas naturales. Por lo que resulta importante la necesidad de estandarizar los métodos utilizados para la detección, interpretación y el reporte de los anticuerpos contra espermatozoide. Es necesario identificar apropiadamente una clara relación entre un resultado positivo para anticuerpos contra espermatozoide y su correlación clínica. (14)

En los laboratorios de andrología se realizan pruebas avanzadas del semen en busca de anormalidades del líquido seminal y de anormalidades de la función de los espermatozoides como:

- Cuantificación de leucocitos en el semen
- Especies de oxígeno reactivo
- Prueba de anticuerpos antiespermatozoides
- Morfología estricta
- Prueba de hinchazón hiposmótica
- Análisis de viabilidad con tinción
- Reacción acrosomal
- Análisis de penetración

Las alteraciones a las que se puede llegar, son de tipo numérico (cuenta baja, oligospermia; cuenta alta, polispermia o azoospermia); disminución de la motilidad (astenozoospermia) y disminución de formas normales (teratozoospermia), ya sea en forma individual o mixta. (1)

La azoospermia no se debe diagnosticar hasta que la muestra de semen no se haya centrifugado a una velocidad máxima de 3000g por 15 minutos y sea examinado. Los criterios actuales de la OMS para el análisis del semen consideran con morfología normal a relativamente pocos espermatozoides, incluso en semen de hombres fértiles (15).

- Pruebas Clínicas Especializadas para Semen y Espermatozoides.

En algunos casos, el análisis de semen falla para determinar apropiadamente la fertilidad del paciente, por lo que se han realizado otros estudios para mejorar la evaluación del varón estéril. Por lo general el empleo de estas técnicas especializadas, se debe reservar para aquellos casos en los que la identificación de la causa de la esterilidad del varón guiará el tratamiento.

- Cuantificación de Leucocitos en Semen.

Un número elevado de glóbulos blancos en el semen se ha asociado con deficiencias en la función y motilidad espermáticas. A la evaluación microscópica, tanto los leucocitos y las células germinales inmaduras parecen similares y se denominan "células redondas". Muchos laboratorios reportan indebidamente todas las células redondas como "Leucocitos" El médico debe asegurarse de que estos dos tipos de células se distingan apropiadamente. Existen muchos ensayos acerca de la adecuada distinción entre los leucocitos y las células germinales inmaduras, que van desde la tinción citológica tradicional, hasta técnicas de inmunohistoquímica. (14) Aquellos pacientes con una verdadera piospermia (más de 1millon de leucocitos /ml) deberán ser evaluados por infección o inflamación del tracto genital.

- Anticuerpos Antiespermatozoides.

Las tasas de embarazo se pueden reducir por la presencia de anticuerpos antiespemratozoides en el semen. Los factores de riesgo para la presencia de anticuerpos antiespermatozoides incluyen la obstrucción ductal por un proceso infeccioso previo, un trauma testicular o el antecedente de una vasovasostomía o vasoepididimostomía. Se deben realizar pruebas para la detección de anticuerpos antiespermatozoide cuando exista astenozoospermia aislada con una concentración espermática normal. Aglutinación de espermatozoides o alguna otra prueba postcoital. Muchos médicos recomiendan realizar los anticuerpos antiespermatozoides en parejas con esterilidad de causa no determinada. El hallazgo de anticuerpos antiespermatozoides en la superficie del espermatozoide por prueba directa es más significativo que el encontrarlos en suero o en plasma seminal por prueba indirecta. (14)

- Pruebas de Viabilidad Espermática

La viabilidad espermática se puede valorar utilizando la prueba de hinchazón hiposmótica, (12) que determina si es que los espermatozoides inmóviles son viables o no al identificar que espermatozoides poseen membranas íntegras. Aquellos espermatozoides inmóviles que tengan membranas íntegras después de realizar la prueba de hinchazón hiposmótica, pueden ser utilizados para técnicas de reproducción asistida de alta complejidad (ICSI)(15)

- Pruebas de Interacción Espermatozoide-Moco Cervical.

El estudio post-coital consiste en el análisis microscópico del moco cervical realizado un poco antes de la ovulación esperada y dentro de las primeras horas después del coito, para identificar la presencia de espermatozoides móviles en el moco cervical. Este es el método tradicional para identificar factores cervicales que contribuyan a la infertilidad. El análisis del moco cervical, puede revelar datos francos de cervicitis que requiere tratamiento. Sin embargo el moco cervical anormal, o la interacción anormal entre el moco cervical y el esperma, rara vez es la causa única o principal de la esterilidad de una pareja. Inclusive existen controversias con respecto a la técnica, los tiempos y la interpretación de los resultados de esta prueba. Los resultados de la prueba postcoital son subjetivos y presentan una importante variación intra e inter-observador. Aún que su valor predictivo y su utilidad se han cuestionado considerablemente, algunos autores aún la consideran útil, ya que puede ayudar a identificar una técnica coital inefectiva o algún otro factor cervical que no se habría sospechado solamente con la historia clínica y el examen físico. Como en otros estudios, esta prueba se puede obviar a menos que se piense que su resultado puede determinar positivamente una nueva estrategia de tratamiento. (15)

- Análisis de Penetración.

El retirar la zona pelúcida de los ovocitos de hámster permite a los espermatozoides humanos fusionarse con los óvulos de hámster. Esta prueba debe reservarse también a los pacientes en los que el resultado influencíe a una nueva estrategia de tratamiento. Para que se lleve al cabo la penetración, el espermatozoide debe ser sometido a capacitación para lograr la reacción acrosomal y la adecuada fusión e incorporación con el ovocito. Se han

utilizado muchas variantes de esta misma prueba, pero el resultado depende en parte de la habilidad y la experiencia de cada laboratorio. (15)

- Análisis de Espermatozoides Asistido por Computadora.

Este análisis requiere de equipo sofisticado para la valoración cuantitativa de los espermatozoides desde una imagen microscópica. Se puede utilizar para valorar objetivamente el número, la motilidad y la morfología. Este equipo resulta muy útil al valorar la motilidad y los patrones de movimiento como la velocidad y el movimiento de la cabeza, que se consideran importantes factores asociados al potencial de fertilidad de un espermatozoide. (14,15)

2.3.3 Factores Femeninos

Dentro de los avances más significativos para la inseminación intrauterina, encontramos a la inducción de ovulación que no es más que la corrección farmacológica de los síndromes anovulatorios. La anovulación es la condición que se caracteriza por la ausencia de liberación del ovocito secundario por el ovario, que origina una falta de producción de progesterona por el cuerpo lúteo. La mayoría de las pacientes que presentan estos síndromes caen en alguna de las siguientes categorías: (16, 17)

- Hipogonadismo Hipogonadotrópico.- La secreción de gonadotropinas es inferior en las pacientes con este trastorno, comparados con pacientes que ovulan de manera regular.

- Disfunción Ovulatoria Euestrogénica.- Las mujeres afectadas presentan niveles séricos de gonadotropinas en rangos normales u ocasionalmente altos niveles séricos de LH.

- Hipogonadismo Hipergonadotrópico.- Las mujeres afectadas, tienen la función ovárica severamente comprometida o incluso ausente.

Tradicionalmente la inducción ovárica, consiste en la estimulación para la secreción de un solo ovulo, mientras que la hiperestimulación ovárica controlada, busca el desarrollo de óvulos competentes para ser utilizados en técnicas de reproducción asistida.

Se han propuesto diferentes protocolos de inducción de ovulación, para lograr el crecimiento folicular múltiple que sumado a la inseminación intrauterina, mejora la tasa de nacimientos vivos en parejas con esterilidad. (5)

Comparado con la inseminación intrauterina y la inyección intracitoplasmática de espermatozoides, la hiperestimulación ovárica, es una opción menos invasiva y más económica. Continúa existiendo controversia con respecto al fármaco y el protocolo óptimos para lograr la concepción y disminuir los efectos secundarios y los costos. (5)

La tasa de éxito se ha incrementado mediante el uso de fármacos destinados a este propósito. Entre los que encontramos al citrato de clomifeno, gonadotropinas menopáusicas humanas, y más recientemente, FSH recombinante y purificada de orina, LH recombinante y GnRH pulsátil. Existe además otra serie de fármacos que funcionan como adyuvantes a estos tratamientos como la dexametasona, los agentes sensibilizantes a la insulina (Metformin).

Los esquemas actuales incluyen a los análogos agonistas y antagonistas de GnRH, para evitar los picos no deseados de LH y por consiguiente cancelar el menor numero de ciclos posible.

- Citrato de Clomifeno.- Se trata de un antiestrógeno esteroideo utilizado como primera línea de tratamiento para inducción de ovulación en mujeres con niveles normales de estrógenos, FSH y prolactina. El CC ocupa los receptores de estrógenos por semanas más que por horas, lo que interfiere con la reocupación del receptor estrogénico dentro del hipotálamo y lo hace incapaz de reconocer los niveles de estrógenos endógenos, provocando que el hipotálamo lo interprete como una falsa depresión de los niveles estrogénicos. En respuesta el, hipotálamo altera la pulsatilidad de la secreción de la GnRH, lo que provoca un incremento en la secreción de gonadotropinas hipofisiarias (FSH y LH). El objetivo del mecanismo de acción del CC es principalmente su efecto a nivel del hipotálamo sin embargo, existe evidencia que sugiere que también se puede unir a los receptores de estrógenos presentes en la hipófisis, con lo que estimularía en forma directa la secreción de gonadotropinas hipofisiarias. Estos dos mecanismos trabajan de manera conjunta y sinérgica, facilitando la liberación de FSH y promoviendo así el

desarrollo folicular ovárico. La terapia de CC se inicia en la fase folicular temprana del ciclo menstrual. Puede ser utilizado al principio del tratamiento con una dosis de 50mg al día durante 5 días, los incrementos en la dosis deben realizarse en los ciclos subsecuentes siempre que no se obtenga el resultado deseado. En pacientes con un índice de masa corporal (IMC) mayor de 25Kg/m2 s.c. pueden necesitar dosis mayores desde el inicio para lograr la ovulación. Los incrementos en las dosis deben hacerse de 50mg cada vez hasta un máximo de 250mg por 5 días. El tratamiento con CC induce ovulación en el 60% a 85% de los casos, pero solo cerca de la mitad de estas mujeres que ovulan consiguen un embarazo 40% en 3 meses y del 50 al 60% en 6 meses aproximadamente.(19) La actividad final del CC puede ser influenciada por múltiples factores tales como la edad de la mujer, metabolismo, régimen de tratamiento y dosis, periodo de administración relacionado al ciclo menstrual, causa de anovulación estado estrogénico, efectos de la farmacocinética y efectos de metabolitos no conocidos. La eficacia del fármaco se ve disminuida en presencia de obesidad, hiperandrogenemia, elevadas concentraciones de testosterona y resistencia a la insulina severa. Las bajas tasas de embarazo en relación a las tasas de ovulación, se han atribuido los efectos antiestrogénicos del citrato de clomifeno y sus metabolitos en el moco cervical, en el endometrio a nivel del ovocito. (20) También se ha sugerido que en algunas mujeres con marcada elevación de andrógenos y niveles de insulina, la proliferación endometrial puede no estar comprometida por el CC sino por el efecto mismo de estas alteraciones hormonales, que ocasionan un medioambiente hormonal anormal. (19) Existen algunas diferencias clínicas de los ciclos estimulados con CC en comparación con ciclos espontáneos. Las pacientes que utilizan CC pueden tener una fase folicular más larga. Cuando se inicia el tratamiento en el 5º día, del ciclo menstrual, el pico de la LH puede identificarse a través de pruebas urinarias hasta después de al menos 5 días de la última dosis (dia14-17 del ciclo). En consecuencia, la media del diámetro del folículo dominante en el momento del pico de la LH es mayor, aproximadamente de 25mm, en comparación con ciclos espontáneos en donde el diámetro del folículo dominante es de 19mm en promedio. El objetivo es obtener por lo menos 2 folículos que midan entre 16 a18mm de diámetro, idealmente acompañados de algunos otros más pequeños de entre 14 a 16mm. que además coincida con una concentración sérica de estradiol determinada para el número de folículos que se observen. (aproximadamente 200pg/mL por cada folículo con un diámetro de 14mm o más. (18) El grosor endometrial se define como el máximo grosor del endometrio evaluado en el plano sagital medio del útero y se

mide a lo largo de la línea blanca que se extiende del canal endocervical hasta el fondo del útero. Esta área puede dividirse en tres líneas blancas limitadas por dos regiones hipoecóicas. Se ha sugerido por algunos autores, que uno de los efectos adversos de la terapia con CC es la disminución en el grosor endometrial, debido al efecto antiestrogénico que ejerce el medicamento. Aún que muchos estudios han evaluado el valor pronóstico del grosor endometrial y la ecotextura en los ciclos de reproducción asistida, el asunto continúa en controversia. Se ha sugerido que el resultado es mejor cuando el grosor endometrial está entre 8-10mm, y es menor de 14mm, sin embargo, muchos otros estudios han fallado en determinar alguna correlación clara entre el grosor endometrial y los resultados obtenidos.

- Gonadotropinas.- Han sido ampliamente utilizadas en pacientes que no responden adecuadamente al citrato de clomifeno. Se han propuesto el uso de preparaciones de FSH pura, rFSH o gonadotropina menopáusica humana (hMG) con el objeto de incrementar las tasas de embarazo y disminuir las complicaciones en estas pacientes. La administración del antiestrógeno a dosis de 50mg o 100mg se inicia en el día 3 o 5 del ciclo menstrual. La hMG puede agregarse al tercer día del tratamiento con el CC o bien inmediatamente después de la última dosis de éste. La dosis de hMG se puede iniciar desde 75 UI con incrementos diarios hasta un máximo de 225 UI. La evaluación ultrasonográfica endovaginal seriada es requisito indispensable para la adecuada valoración del desarrollo folicular. El primer examen ultrasonográfico, puede desarrollarse el cuarto día del inicio de la hMG (día 8). Después de evaluar la respuesta ovárica se ajusta la dosis subsecuente de hMG hasta el día del disparo; cuando al menos un folículo ha alcanzado 16mm a 18mm de diámetro. El uso combinado ocasiona que con el empleo de menotropinas a la terapia de inducción de ovulación se disminuya o evite el efecto antiestrogénico del CC sobre el endometrio y la fase lútea; consiguiendo un mayor desarrollo folicular por ciclo con mayores tasas de embarazo. Existe un grupo de pacientes con infertilidad y anovulación que son resistentes a las terapias mencionadas. Estas pacientes requieren de la administración de gonadotropinas como tratamiento para conseguir ovulación y embarazo. Esta técnica ha sido referida en la literatura como Hiperestimulación ovárica controlada o superovulación (21). Las gonadotropinas actúan directamente sobre el ovario, derivando el mecanismo normal de retroalimentación homeostática del hipotálamo y la hipófisis. Por lo que existe un riesgo mayor de embarazo múltiple y del

síndrome de hiperestimulación ovárica. Los resultados óptimos dependen de la experiencia y juicio del clínico más que del protocolo en sí. Dos de los protocolos que se utilizan con mayor frecuencia en las clínicas de fertilidad, son los que emplean gonadotropinas con dosis ascendentes (step up), o dosis descendentes (step down). En el primero, la FSH exógena se administra a dosis bajas de 37.5 a 75 UI al día, durante 4 ó 5 días. Si la respuesta folicular no es adecuada, las dosis se incrementan al doble durante 2 ó 3 días más y luego se realiza una nueva valoración. En el segundo, la mecánica es similar pero se inicia con dosis altas, de 150 a 225 UI al día y se realizan disminuciones graduales en base al desarrollo folicular. Para que se lleve al cabo una implantación adecuada, se deben presentar cambios proliferativos y secretores adecuados en el endometrio. Se refieren en la literatura diferentes grosores endometriales, pero en términos generales se acepta un grosor endometrial mayor de 8mm. (26) Al tiempo que se valora el crecimiento y desarrollo de los folículos ováricos, se debe valorar el crecimiento del grosor endometrial para determinar su madurez al momento de concluir el tratamiento. El desarrollo de ambos parámetros debe ser sincrónico y adecuado para aumentar las posibilidades de éxito.

- Fármacos coadyuvantes a la inducción de la ovulación.- La combinación de la terapia con CC con otros fármacos como coadyuvantes en la inducción de la ovulación para mejorar la respuesta ovulatoria ha demostrado ser eficaz en algunas situaciones cínicas, como pacientes con síndrome de ovario poliquístico (SOP) y resistencia a la insulina. Los fármacos utilizados como coadyuvantes principalmente son los glucocorticoides, bromocriptina, inhibidores de la aromatasa y gonadotropina coriónica humana utilizada para disparar la ovulación en estas pacientes. Se ha sugerido que las mujeres anovulatorias con SOP que no responden a la terapia con CC, pueden presentar resistencia a la insulina. La metformina es un agente sensibilizador de la insulina que ha sido utilizado como coadyuvante para aumentar la respuesta al CC en este tipo de pacientes.(16).

- Agentes sensibilizadores de la insulina.- Se ha mencionado que la hiperinsulinemia tiene un papel importante en la fisiopatología del SOP. Los fármacos sensibilizadores de la insulina han sido coadyuvantes en la terapia de las pacientes en esta condición, con el objeto de mejorar la disfunción ovulatoria relacionada a resistencia a la insulina e hiperandrogenismo. La metformina

es el agente más estudiado, y se cree que juega un papel por sí mismo o en combinación con CC y con gonadotropinas para inducir ovulación y conseguir un embarazo en mujeres seleccionadas. La metformina puede ser utilizada en pacientes con evidencia clínica de resistencia a la insulina que fallaron en conseguir un embarazo seguido de pérdida de peso y tratamiento con CC. La rosiglitasona ha sido recientemente sugerida como una alternativa a la metrormina como indicación en obesidad o pacientes con sobrepeso.

- Dexametasona.- El empleo de esteroides como fármacos inductores de la ovulación data de tiempo atrás, cuando la cortisona se administraba para producir una supresión adrenal y era la primera medida médica que se empleaba como tratamiento para la anovulación crónica. Se dice que los andrógenos adrenales, el sulfato de dehidroepiandrosterona y androstenediona junto con sus metabolitos estrona y testosterona, tienen influencia directa sobre las funciones del eje Hipotálamo-Hipófisis-Ovario, por lo que la supresión de la producción adrenal de estos andrógenos puede actuar en forma sinérgica, aumentando la acción del CC sobre el hipotálamo y la hipófisis. Algunos estudios con mujeres que tenían niveles elevados de sulfato de dehidroepiandrosterona mostraron tasas de ovulación del 100% y de embarazo de 60% cuando se sometieron a tratamientos para inducción de ovulación con fármacos como CC más agentes esteroideos coadyuvantes como la dexametasona. A pesar de ello, se ha demostrado que los glucocorticoides no solo suprimen la producción de andrógenos adrenales, sino que también exacerban la resistencia a la insulina en algunas pacientes. Por ello es incierto que los glucocorticoides representen un adecuado agente coadyuvante a la terapia de CC para inducir ovulación en todas las pacientes.

- Inhibidores de la aromatasa.- La aromatasa es una enzima que sirve como un buen blanco para crear una selección selectiva, ya que la producción de estrógenos es su faceta final en la secuencia biosintética, esta enzima es un miembro microsomal del complejo enzimático citocrómo P450 aromatasa, hemoproteína que pertenece a la superfamilia del citocromo P450, que es regulada por el gen CYP19. Su tarea es catalizar la producción de estrógenos, o sea, la conversión de androstenediona y testosterona vía 3-hidroxilación en estrona y estradiol respectivamente. Estos agentes en el transcurso de los años se han clasificado en primera, segunda y tercera generación, así como en esteroideos y no esteroideos, reversibles e

irreversibles. Los agentes de tercera generación que se encuentran disponibles se absorben completamente después de su administración oral. Su vida media relativamente corta en comparación con el CC, los convierte en el fármaco ideal, si el propósito es eliminarlos del cuerpo en forma rápida. El mecanismo de acción de los inhibidores de la aromatasa, utilizados como fármacos inductores de la ovulación deriva de su hipótesis central y periférica. La primera se refiere al bloqueo en la producción de estrógenos, sin esperar efectos adversos sobre sus órganos blancos ya que no se produce una *down regulation* sobre los receptores de estrógenos en contraste con la depleción observada en los ciclos tratados con CC. La hipótesis periférica explica otro mecanismo de acción de los inhibidores de la aromatasa en la estimulación ovárica, actuando localmente en el ovario, incrementando la sensibilidad folicular a la FSH. Esto puede provocar una acumulación de andrógenos intraováricos, debido a que la conversión de los mismos, a su sustrato estrogénico, está bloqueada por la acción del fármaco inhibidor de la aromatasa. Existe evidencia de que los andrógenos juegan un papel importante en el crecimiento folicular, promoviendo su desarrollo y la biosíntesis de estrógenos e indirectamente amplifican los efectos de la FSH. Los inhibidores de la aromatasa pueden utilizarse solos como agentes inductores de la ovulación, o pueden utilizarse como coadyuvantes, junto con otros fármacos como FSH incrementando el número de folículos preovulatorios y mejorando el resultado del tratamiento. Esto puede ayudar a reducir la dosis de FSH requerida para obtener una estimulación ovárica óptima. La dosis administrada es similar a la utilizada con el CC, dependiendo del tipo de inhibidor, se inicia con una dosis de 2.5mg/dl al día del día 3 al 7 del ciclo, y la monitorización puede hacerse igual a la utilizada en el tratamiento con citrato de clomifeno.(16)

4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

La inseminación intrauterina es muchas veces la última esperanza, previo a las técnicas reproductivas de alta complejidad o la adopción, para muchas parejas que desean ver realizado su proyecto de familia. El no lograrlo mediante esta técnica es frustrante, costoso y finalmente favorece al peor enemigo de la reproducción; el tiempo.

La realización de un estudio que nos ayude a determinar que factores pueden estar asociados a una mayor tasa de embarazo, puede contribuir a que muchas mujeres tengan mejores posibilidades de lograr un embarazo exitoso.

Este estudio estará basado en literatura actualizada de las principales publicaciones y en el análisis comparativo de los factores pronósticos asociados a una mayor tasa de embarazo en el Centro de Esterilidad y Reproducción Humana del Hospital Ángeles México en un período de 2 años

5. HIPÓTESIS.

Si se desarrolla un estudio de los factores pronósticos: edad materna menor de 35 años, tipo de esterilidad secundaria, origen de esterilidad por factor masculino, inseminación en el día 14, presencia de entre 2 y 4 folículos con un diámetro de 16-18mm, así como un eco endometrial menor de 8mm de grosor un día previo a la inseminación y no más de 2 ciclos por paciente están asociados a una mayor tasa de embarazo, entonces se podrá demostrar la existencia de una mayor tasa de embarazo en las pacientes de nuestra población.

6. OBJETIVO.

Analizar de qué manera los factores pronósticos: edad materna menor de 35 años, tipo de esterilidad secundaria, origen de esterilidad por factor masculino, inseminación en el día 14, presencia de entre 2 y 4 folículos con un diámetro de 16-18mm de diámetro, así como un eco endometrial menor de 8mm de grosor un día previo a la inseminación y no más de 2 ciclos por paciente, se encuentran asociados a una mayor tasa de embarazo.

7. MATERIAL Y MÉTODOS.

7.1 TIPO DE ESTUDIO

Se realizó un estudio retrospectivo, transversal, comparativo y observacional (transversal comparativo).

7.2 UNIVERSO Y MUESTRA DEL ESTUDIO.

Parejas con diagnóstico de esterilidad primaria o secundaria, con deseos de embarazo y que se presentaron para valoración, estudio y manejo en el Centro de Esterilidad y Reproducción Humana del Hospital Ángeles México.

7.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN.

Pacientes del Centro de Esterilidad y Reproducción Humana del Hospital Ángeles México con diagnóstico de esterilidad primaria o secundaria cuya edad se encuentra entre los 20 y los 45 años; cuentan con estudios completos necesarios; están bajo tratamiento con inseminación intrauterina homóloga y han acudido al centro entre el 1 de enero 2005 y hasta el 28 de febrero de 2007.

7.4 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.

Pacientes que presenten cualquier otra patología sistémica que deteriore la fertilidad. Pacientes cuyo registro en el Centro de Esterilidad y Reproducción Humana del Hospital Ángeles México estuviera incompleto. Pacientes con inseminación intrauterina heteróloga.

7.5 VARIABLES

7.5.1 Independientes

- Edad materna menor o igual a 35 años o mayor o igual a 36 años, escala de intervalo.
- Tipo de esterilidad primaria o secundaria, escala nominal.
- Origen de esterilidad ya sea por factor masculino, femenino o desconocido, escala ordinal.
- Inseminación antes o durante el día 14 o durante y después del día 15 del ciclo, escala de intervalo.
- Presencia de 4 o menos folículos con un diámetro de 16-18mm de diámetro, o de 5 o más folículos con un diámetro de 16-18mm encontrados por USG transvaginal un día previo a la inseminación, escala de intervalo
- Presencia de un eco endometrial menor o igual a 8mm, o mayor o igual a 8.1mm de grosor visualizado por USG transvaginal un día previo a la inseminación, escala de intervalo
- La realización de hasta 2 ciclos o de 3 o más ciclos de inseminación por paciente, escala de intervalo

7.5.2 Dependientes

- La presencia de un embarazo, escala nominal.

7.6 ANÁLISIS DE DATOS.

Se realizó estadística descriptiva estimando promedio, desviación estándar y frecuencias expresadas en porcentajes de las variables: edad materna menor o igual a 35 años o mayor o igual a 36 años. Tipo de esterilidad primaria o secundaria. Origen de esterilidad ya sea por factor masculino, femenino o desconocido. Inseminación antes o durante el día 14, o durante y después del día 15 del ciclo. Presencia de 4 o menos folículos con un diámetro de 16-18mm de diámetro, o de 5 o más folículos con un diámetro de 16-18mm encontrados por USG transvaginal un día previo a la inseminación. Presencia de un eco endometrial menor o igual a 8mm, o mayor o igual a 8.1mm de grosor visualizado por USG transvaginal un día previo a la inseminación. La realización de hasta 2 ciclos o de 3 o más ciclos de inseminación por paciente. Y la presencia o ausencia de embarazo.

Se realizó un análisis bivariado utilizando Xi cuadrada y considerando significativo cualquier valor de $p<0.005$.

Se estimaron los valores pronósticos a través de una regresión logística múltiple así como el intervalo de confianza del 95%.

7.7 ASPECTOS ÉTICOS.

Se trata de una investigación sin riesgo, un estudio retrospectivo, transversal, comparativo y observacional en el que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas o sociales de los pacientes que participan en el estudio. En todo momento se conservo la confidencialidad de los pacientes, por lo que no tiene implicaciones que requieran la aprobación de un comité de ética.

8. RESULTADOS.

Se estudió a un total de 79 parejas con diagnóstico de esterilidad primaria o secundaria, entre los 20 y los 45 años, en quienes se contaba con todos los estudios, que se encontraban bajo tratamiento con inseminación intrauterina homóloga, y que acudieron al Centro de Esterilidad y Reproducción Humana del Hospital Ángeles México entre el 1 de enero 2005 y hasta el 28 de febrero de 2007. Se realizó un total de 120 ciclos a estas 79 parejas. Se obtuvo una tasa de embarazo de 17.5% por ciclo y de 26.58% por paciente, dentro de los limites referidos por la literatura (16).

De acuerdo al factor edad, se encontró que el porcentaje de embarazos fue de 14.2% (17 casos) para el grupo de 35 años o menos, en comparación con solo el 3.3 % (4 casos) del grupo de 36 años o más, lo que muestra una diferencia estadísticamente significativa (X= 9.23, p=0.002) (grafica 1) (tabla 1).

En relación al tipo de esterilidad, se observa que las pacientes con esterilidad primaria tienden a tener una mayor tasa de embarazo, con 13.3% (16 casos) en comparación con las pacientes con esterilidad secundaria, quienes presentaron una tasa de embarazo de 4.2% (5 casos), lo que no es estadísticamente significativo (X2= 1.039, p=0.308) (grafica 2, tabla 2).

En relación al origen de la infertilidad, tenemos que las pacientes que presentaban factor masculino, presentaron una tasa de embarazo de 7.5% (9 casos), siendo esta la mayor tas de los 3 factores. Las que presentaban un factor femenino, una tasa de embarazo de 4.2% (5 casos) y las que presentaban un factor desconocido o mixto, una tasa de embarazo de 5.8% (7 casos) lo que no es estadísticamente significativo (X2= 1.684, p=0.431). (gráfica 3, tabla 3).

Con respecto al día del ciclo en el que se realizó la inseminación, encontramos que en el grupo de pacientes en las que la inseminación se realizó el día 14 o antes, tienden a tener una mayor tasa de embarazo, con 13.3% (16 casos) en comparación con el grupo de pacientes en las que la inseminación se realizó el día 15 o después, en las que observamos una tasa de embarazo menor de 4.2% (5 casos), lo que no es estadísticamente significativo (X2= 0.510, p= 0.475) (grafica 4, tabla 4).

En cuanto al número de folículos observados por ultrasonografía transvaginal un día previo a la inseminación, podemos decir que el grupo de pacientes en el que se observaron 4 o menos folículos de 16-18mm de diámetro, tiende a presentar una tasa de embarazo mayor, de 16.7% (20 casos), mientras que en el grupo de pacientes en el que se observaron 5 o más folículos de 16-18mm de

diámetro, se presentó una tasa de embarazo de sólo .8% (1 caso), lo que no es estadísticamente significativo (X2= 0.593, p= 0.441) (gráfica 5, tabla 5).

En relación al número de ciclos realizados por paciente, tenemos que en el grupo en el que se realizaron 2 o menos intentos, se presentó una tendencia a una mayor tasa de embarazo de 15.8% (19 casos) del total de ciclos realizados, mientras que en el grupo de pacientes en el que se realizaron 3 o más intentos, se presentó una tasa de embarazo de solo el 1,7% (2 casos), lo que no es estadísticamente significativo (X2= 0.045, p= 0.832) (gráfica 6, tabla 6).

Por último con respecto al grosor endometrial medido un día previo a la inseminación, por ultrasonografía transvaginal, encontramos que en el grupo de pacientes en las se encontró un eco endometrial de 8mm o menos, se presentó una tasa de embarazo de 8.3% (10 casos), mientras que en el grupo de pacientes en las que se encontró un eco endometrial de 8.1mm o más, se presentó una tasa de embarazo de 9.2% (11 casos), lo que no es estadísticamente significativo (X2= 0.058, p= 0.810) (gráfica 7, tabla 7).

9. DISCUSIÓN.

Este estudio muestra una tasa de embarazo por ciclo de 17.5%, lo que es muy parecido a lo que se reporta actualmente en la literatura. Esto es significativo, debido a que en nuestro medio existe una importante limitación económica y de acceso a técnicas reproductivas de esta naturaleza, por lo que el buen empleo de esta tecnología debe ser bien aprovechado en pacientes en las que se tengan buenas posibilidades.

Dickey, (22) menciona en una serie mucho mayor una tasa de embarazo de 9.2% a diferencia de Moon Kang, (23) quien la reporta de 13.5%, un estudio con una muestra similar a la nuestra, lo que nos indica que probablemente con una muestra mayor, la tasa de embarazo podría disminuir. Sin embargo, teniendo correctamente estudiadas a los pacientes que son candidatos a este manejo, se puede conservar una tasa de embarazo por ciclo razonable. Es necesario descartar todas las causas probables de falla de IIU y estudiar correctamente todos los antecedentes médicos y gineco-obstétricos que nos pueden hacer sospechar de la posibilidad que tiene nuestra paciente de lograr un embarazo. Es igualmente importante explicar detalladamente a nuestra paciente las posibilidades que tiene en el momento de terminar su valoración. En nuestro estudio la edad materna resultó el factor pronóstico más importante asociado al embarazo, siendo estadísticamente significativo para el grupo de 35 años y menores, que aún que es un dato ya conocido, y ampliamente referido en la literatura, resulta interesante al ser estudiado en población de nuestro hospital. Dentro del resto de los factores estudiados, es importante considerar que de haber tenido una muestra mayor, probablemente habríamos obtenido otros resultados estadísticamente significativos. El número de folículos, y el número de ciclos realizados, tuvieron una mayor importancia, según lo reportado por Dickey. En nuestro estudio, la tendencia fue a obtener una mayor tasa de embarazo en pacientes en las que se tenían 4 o menos folículos un día previo a la inseminación, y en las que se habían realizado hasta 2 intentos. Si bien otros autores como E. Kalu, (24) han reportado otros hallazgos interesantes, como la posibilidad de una mejor tasa de embarazo en pacientes de más de 37 años en ciclos de IIU sin hiperestimulación ovárica, es conveniente, continuar estudiando estos y otros posibles factores pronósticos con una muestra mayor y en una serie de casos y controles, en la que se haga una adecuada separación de factores adjuntos que puedan alterar el poder estadístico de nuestros resultados.

Por el momento no existe un consenso en cuanto a la relación de cada uno de los factores pronósticos para la inseminación intrauterina aquí mencionados y el embarazo. Se han descrito algunos con tendencias a una mayor tasa de embarazo, como la edad menor de 35 años, como lo reflejado en nuestro estudio. Sin embargo, En otros estudios se habla del número de folículos, el grosor endometrial, la duración de la infertilidad y la motilidad espermática, factores que al ser sumados con la edad materna, pueden crear un modelo ideal a seguir para lograr inseminaciones intrauterinas exitosas. Parece indispensable entonces por el impacto que puede tener en el resultado final, una adecuada valoración de los factores pronósticos en cada pareja así como la realización de estudios con una n mayor y con variables más controladas, para excluir aquellos factores que confunden los resultados finales.

10. CONCLUSIONES.

Los resultados obtenidos nos indican que las pacientes en el grupo de edad de 35 y menores, presentan una mayor tasa de embarazo con respecto a las pacientes de edad mayor. Esto apoya lo bien referido en la literatura en cuanto al detrimento de la fertilidad femenina con el avance de la edad. Según lo reportado por Speroff (18), la fertilidad en las mujeres alcanza su pico máximo entre la edad de los 20 y los 24, disminuyendo un poco hasta aproximadamente los 30 a 32 años, cuando comienza un detrimento progresivo que se acentúa aún más después de los 40.

En resumen, los resultados nos demuestran que la edad continúa siendo uno de los factores pronósticos más importantes para la inseminación intrauterina, y aún que otros factores pueden tener una asociación importante con el resultado final. Se requiere de estudios prospectivos, randomizados, controlados y con una n mayor, para determinar con precisión la participación de estos y otros factores pronósticos, y así poder establecer medidas terapéuticas precisas.

11. TABLAS Y GRAFICOS.

Gráfica 1

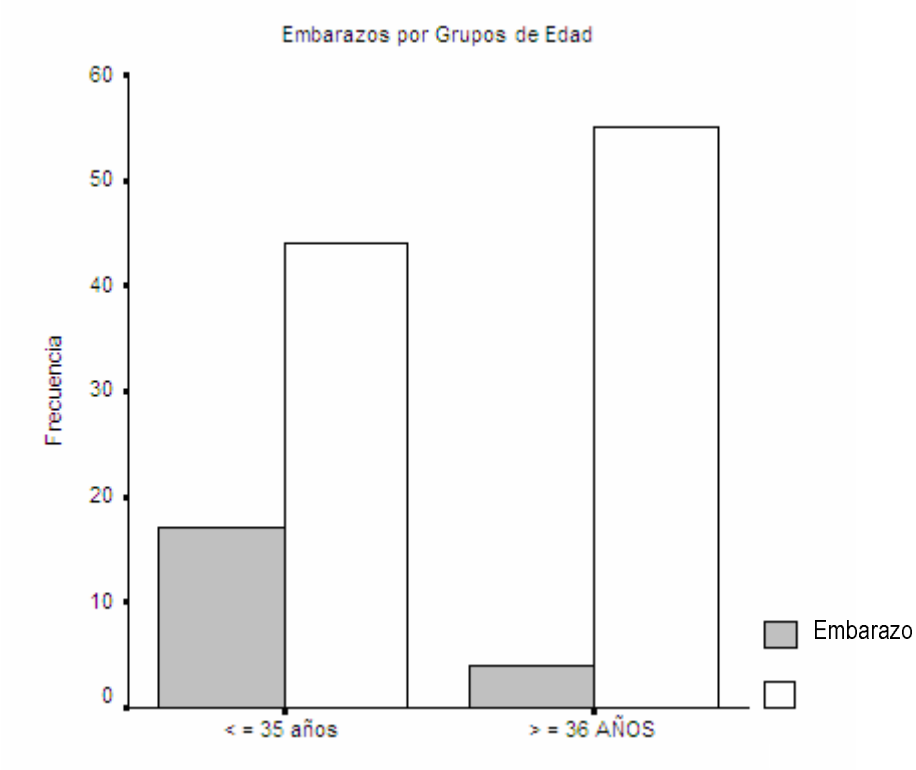

Tabla 1

			EMBARAZO S=0 N=1		Total
			0	1	
EDAD ≤35=0, ≥36=1	0	Cuenta	17	44	61
		% en EDAD ≤35=0, ≥36=1.	27.9%	72.1%	100.0%
		% en EMBARAZO S=0 N=1	81.0%	44.4%	50.8%
		% del Total	14.2%	36.7%	50.8%
	1	Cuenta	4	55	59
		% en EDAD ≤35=0, ≥36=1	6.8%	93.2%	100.0%
		% en EMBARAZO S=0 N=1	19.0%	55.6%	49.2%
		% del Total	3.3%	45.8%	49.2%
Total		Cuenta	21	99	120
		% en EDAD ≤35=0, ≥36=1	17.5%	82.5%	100.0%
		% en EMBARAZO S=0 N=1	100.0%	100.0%	100.0%
		% del Total	17.5%	82.5%	100.0%

Gráfico 2.

Embarazos por grupos de esterilidad primaria o secundaria.

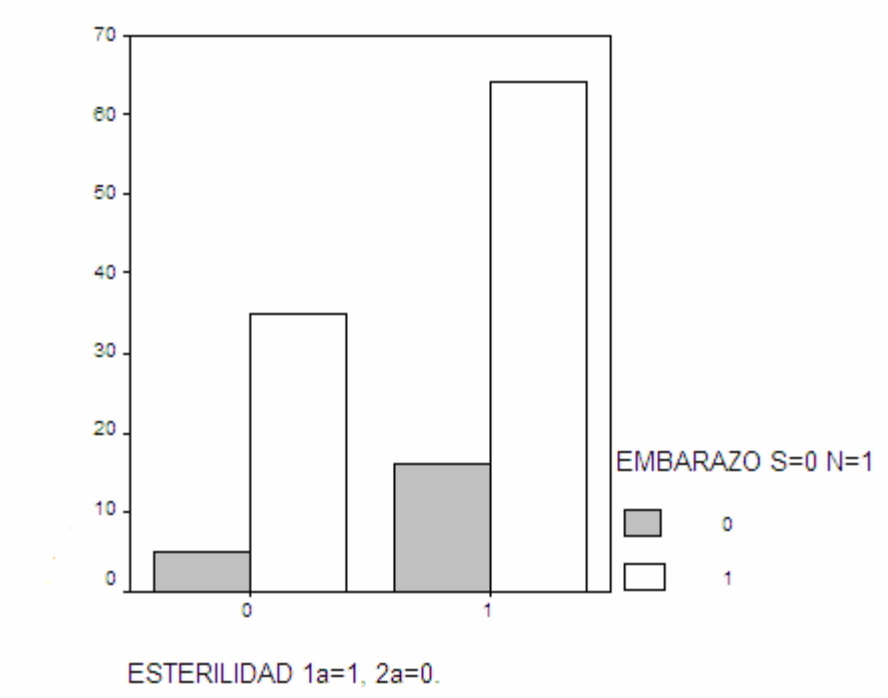

Tabla 2

			EMBARAZO S=0 N=1		Total
			0	1	
ESTERILIDAD 1a=1, 2a=0.	0	Cuenta	5	35	40
		% en ESTERILIDAD 1a=1, 2a=0.	12.5%	87.5%	100.0%
		% en EMBARAZO S=0 N=1	23.8%	35.4%	33.3%
		% del Total	4.2%	29.2%	33.3%
	1	Cuenta	16	64	80
		% en ESTERILIDAD 1a=1, 2a=0.	20.0%	80.0%	100.0%
		% en EMBARAZO S=0 N=1	76.2%	64.6%	66.7%
		% del Total	13.3%	53.3%	66.7%
Total		Cuenta	21	99	120
		% en ESTERILIDAD 1a=1, 2a=0.	17.5%	82.5%	100.0%
		% en EMBARAZO S=0 N=1	100.0%	100.0%	100.0%
		% del Total	17.5%	82.5%	100.0%

Gráfica 3

Embarazos por grupos de factor de origen de esterilidad.

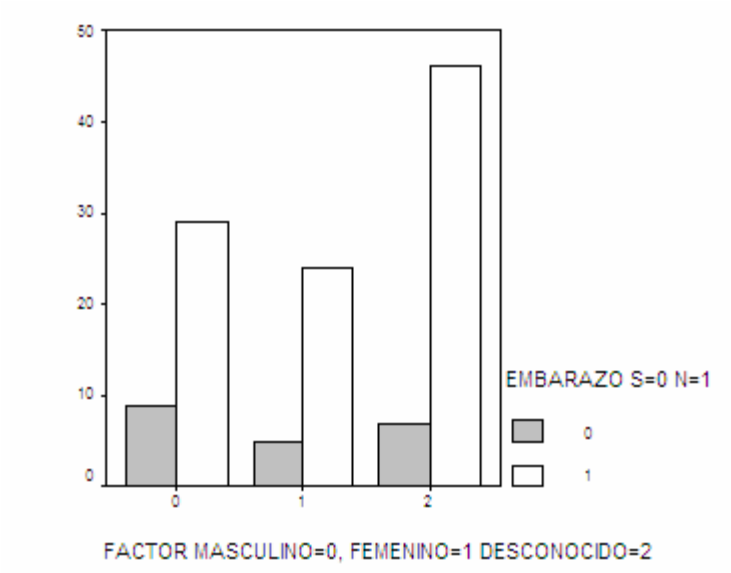

Tabla 3

			EMBARAZO S=0 N=1		Total
			0	1	
FACTOR MASCULINO=0, FEMENINO=1 DESCONOCIDO=2	0	Cuenta	9	29	38
		% en FACTOR MASCULINO=0, FEMENINO=1 DESCONOCIDO=2	23.7%	76.3%	100.0%
		% en EMBARAZO S=0 N=1	42.9%	29.3%	31.7%
		% del Total	7.5%	24.2%	31.7%
	1	Cuenta	5	24	29
		% en FACTOR MASCULINO=0, FEMENINO=1 DESCONOCIDO=2	17.2%	82.8%	100.0%
		% en EMBARAZO S=0 N=1	23.8%	24.2%	24.2%
		% del Total	4.2%	20.0%	24.2%
	2	Cuenta	7	46	53
		% en FACTOR MASCULINO=0, FEMENINO=1 DESCONOCIDO=2	13.2%	86.8%	100.0%
		% en EMBARAZO S=0 N=1	33.3%	46.5%	44.2%
		% del Total	5.8%	38.3%	44.2%
Total		Cuenta	21	99	120
		% en FACTOR MASCULINO=0, FEMENINO=1 DESCONOCIDO=2	17.5%	82.5%	100.0%
		% en EMBARAZO S=0 N=1	100.0%	100.0%	100.0%
		% del Total	17.5%	82.5%	100.0%

Gráfica 4

Embarazos por grupos de pacientes en quienes la inseminación se realizó en el día 14 o antes, o el día 15 o después, del ciclo menstrual.

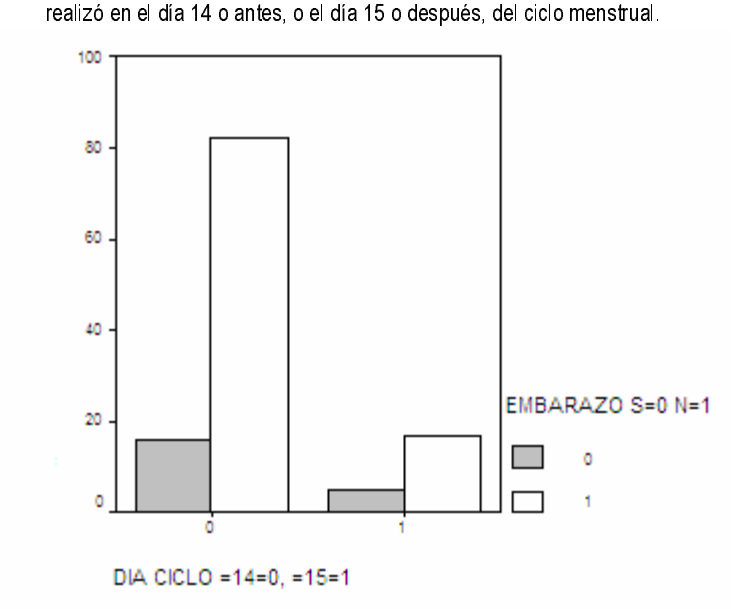

Tabla 4

			EMBARAZO S=0 N=1		Total
			0	1	
DIA CICLO ≤14=0, ≥15=1	0	Cuenta	16	82	98
		% en DIA CICLO ≤14=0, ≥15=1	16.3%	83.7%	100.0%
		% en EMBARAZO S=0 N=1	76.2%	82.8%	81.7%
		% del Total	13.3%	68.3%	81.7%
	1	Cuenta	5	17	22
		% en DIA CICLO ≤14=0, ≥15=1	22.7%	77.3%	100.0%
		% en EMBARAZO S=0 N=1	23.8%	17.2%	18.3%
		% del Total	4.2%	14.2%	18.3%
Total		Cuenta	21	99	120
		% en DIA CICLO ≤14=0, ≥15=1	17.5%	82.5%	100.0%
		% en EMBARAZO S=0 N=1	100.0%	100.0%	100.0%
		% del Total	17.5%	82.5%	100.0%

Gráfica 5

Embarazos por grupos de pacientes con 4 ó menos folículos ó 5 ó más folículos.

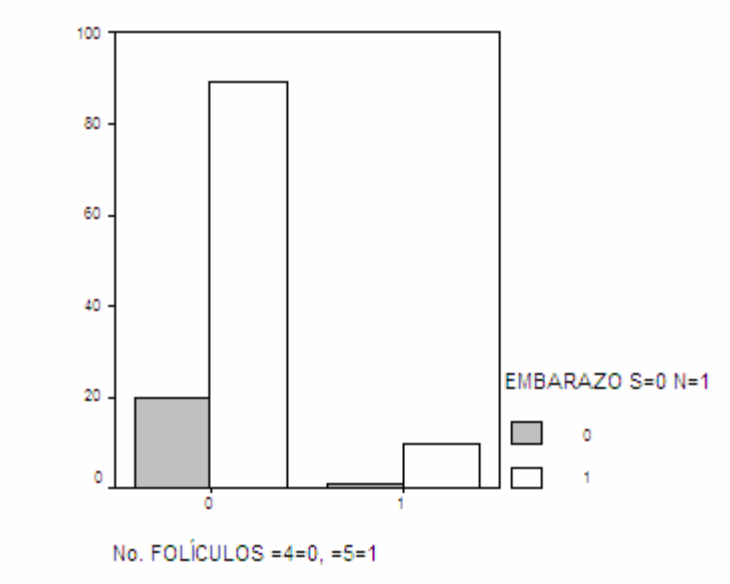

Tabla 5

			EMBARAZO S=0 N=1		
			0	1	Total
No. FOLÍCULOS ≤4=0, ≥5=1	0	Cuenta	20	89	109
		% en No. FOLÍCULOS ≤4=0, ≥5=1	18.3%	81.7%	100.0%
		% en EMBARAZO S=0 N=1	95.2%	89.9%	90.8%
		% del Total	16.7%	74.2%	90.8%
	1	Cuenta	1	10	11
		% en No. FOLÍCULOS ≤4=0, ≥5=1	9.1%	90.9%	100.0%
		% en EMBARAZO S=0 N=1	4.8%	10.1%	9.2%
		% del Total	.8%	8.3%	9.2%
Total		Cuenta	21	99	120
		% en No. FOLÍCULOS ≤4=0, ≥5=1	17.5%	82.5%	100.0%
		% en EMBARAZO S=0 N=1	100.0%	100.0%	100.0%
		% del Total	17.5%	82.5%	100.0%

Gráfica 6

Embarazos divididos en 2 grupos. Aquellos en los que se hicieron 2 ó menos intentos y aquellos en los que se hicieron 3 o más intentos.

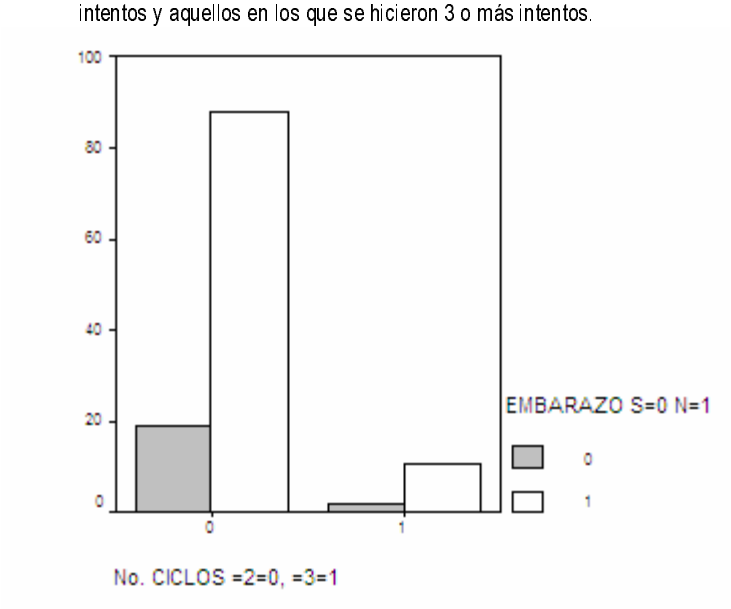

Tabla 6

			EMBARAZO S=0 N=1		Total
			0	1	
No. CICLOS ≤2=0, ≥3=1	0	Cuenta	19	88	107
		% en No. CICLOS ≤2=0, ≥3=1	17.8%	82.2%	100.0%
		% en EMBARAZO S=0 N=1	90.5%	88.9%	89.2%
		% del Total	15.8%	73.3%	89.2%
	1	Cuenta	2	11	13
		% en No. CICLOS ≤2=0, ≥3=1	15.4%	84.6%	100.0%
		% en EMBARAZO S=0 N=1	9.5%	11.1%	10.8%
		% del Total	1.7%	9.2%	10.8%
Total		Cuenta	21	99	120
		% en No. CICLOS ≤2=0, ≥3=1	17.5%	82.5%	100.0%
		% en EMBARAZO S=0 N=1	100.0%	100.0%	100.0%
		% del Total	17.5%	82.5%	100.0%

Gráfica 7

Embarazos por grupos de pacientes. Aquellas con un grosor endometrial de 8mm ó menos.
Y aquellas con un grosor endometrial de 8.1mm o más.

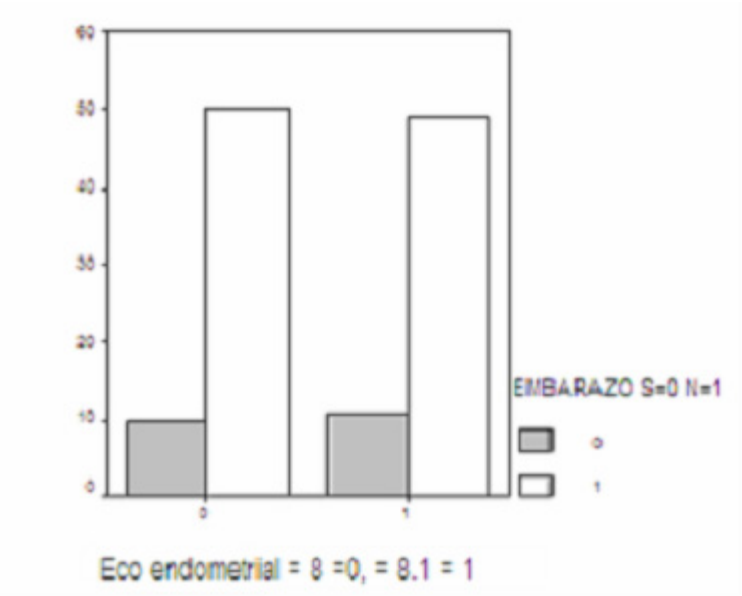

Tabla 7

			EMBARAZO S=0 N=1		Total
			0	1	
ECO ENDOMETRIAL ≤8=0, ≥8.1=1	0	Cuenta	10	50	60
		% en ECO ENDOMETRIAL ≤8=0, ≥8.1=1	16.7%	83.3%	100.0%
		% en EMBARAZO S=0 N=1	47.6%	50.5%	50.0%
		% del Total	8.3%	41.7%	50.0%
	1	Cuenta	11	49	60
		% en ECO ENDOMETRIAL ≤8=0, ≥8.1=1	18.3%	81.7%	100.0%
		% en EMBARAZO S=0 N=1	52.4%	49.5%	50.0%
		% del Total	9.2%	40.8%	50.0%
Total		Cuenta	21	99	120
		% en ECO ENDOMETRIAL ≤8=0, ≥8.1=1	17.5%	82.5%	100.0%
		% en EMBARAZO S=0 N=1	100.0%	100.0%	100.0%
		% del Total	17.5%	82.5%	100.0%

12. REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA.

1. Carranza-Lira S, et al (1 ed) (2003). **Fundamentos de Endocrinología Ginecológica y Reproductiva.** MDM.
2. Abou-Setta AM, Al-Inany HG, Hornstein MD, Richard-Davis G. **Technical aspects of intrauterine insemination catheters.** (Protocol) of: Cochrane protocol published in *The Cochrane Library* 2007, Issue 2.
3. Barros Delgadillo JC, Rojas Ruiz JC, **Factores pronóstico de embarazo en inseminación intrauterina.** Ginecol Obstet Méx 2006; 74 (12): 611-625.
4. Martha Orta MD, Elena Ordoqui Md. **Anaphylactic reaction after artificial insemination. Annals of Allergy, Asthma and Immunology.** 2003; 90: 446-451.
5. Cantienau AEP, Cohlen BJ, Heineman MJ. **Ovarian stimulation protocols (anti-oestrogens, gonadotrophins with and without GnRH agonists/antagonists) for intrauterine insemination (IUI) in women with subrertility.** (Review) Cochrane Review published in *The Cochrane Library* 2007, Issue 2.
6. Robert L Barbieri, Mark D Hornstein. **Treatment of unexplained infertility**. Up to Date, 2006, Ver. 15.1.
7. Verhulst SM, Cohlen BJ, Hughes E, te Velde E, Heineman MJ. **Intra-uterine insemination for unexplained subrertility.** (Review) of: Cochrane Review published in *The Cochrane Library* 2007, Issue 2.
8. Edwards G, Brody S (1995) **Principles and Practice of Assisted Human Reproduction.** Saunders Co.
9. Morice, P et al, '**History of Infertility**'. Human Reproduction Update, 1995, Vol. I, No. 5, 497-504.
10. Gilberto Ibérico, M.D., Jesús Vioque, M.D. et al, **Analysis of factors influencing pregnancy rates in homologous intrauterine insemination.** Fertility and Sterility. Vol. 81, No.5, May 2004, 1308 – 1313.
11. Mohammed Rohi Khalil et al. **Homologous intrauterine insemination. An evaluation of prognostic factors based on a review of 2473 cycles.** Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica 2001; 80: 74-81.

12. World Health Organization. **WHO laboratory manual for the examination of human semen and sperm-cervical mucus interaction.** 4th ed. New York: Cambridge University Press, 1999.
13. **Clinical Laboratory Improvement Amendments.** CLIA website: www.hcfa.gov/medicaid/clia/cliahome.htm.
14. Setu Mazumdar, M.D., Adam S. Levine, M.D. **Antisperm antibodies: etiology, pathogenesis, diagnosis and treatment.** Fertility and Sterility. Vol. 70, No.5, November 1998, 799 – 810.
15. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. **Report on optimal evaluation of the infertile male**. Fertility and Sterility. Vol. 86, Suppl. 4, November 2006, s202 – s209.
16. Delgado Urdapilleta, Fernández del Castillo, et al (1ed) (2006). **Ginecología y Reproducción Humana**, Temas Selectos.
17. Meter T.D. Chan, M.D. et al (2004) **Reproductive Medicine Secrets.**
18. Leon Speroff M.D., Marc A.Fritz M.D. (7th ed) (2005). **Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility.**
19. Saleh A, Bijan MM, Tan SL. Et al, **Effects of tamoxifen Tx on endometrial thickness and pregnancy rates in women undergoing superovulation with clomiphene citrate CC and intrauterine insemination IUI.** Fertility and Sterility 2000; 74: S90.
20. Branigan EF, Estes MA. **A randomized clinical trial of treatment of clomiphene citrate-resistant anovulation with the use of oral contraceptive pill suppression and repeat clomiphene citrate treatment.** American Journal Obstetrics and Gynecology. 2003; 1188: 1424-30.
21. Pieternel Steures M.D. Et al, **The additional value of ovarian hyperstimulation in intrauterine insemination for couples with an abnormal postcoital test and poor prognosis: a randomized clinical trial.** Fertility and Sterility. July, 2007. (Article in Press).
22. Richard P. Dickey MD, Stever N. Taylor. Et al, **Effect of diagnosis, age, sperm quality, and number of preovulatory follicles on the outcome of multiple cycles of clomiphene citrate-intrauterine insemination.** Fertility and Sterility 2002; 78: 1088-1095.
23. B.Moon Kang, Md, Tsung-Chieh J PhD, **Effect of Age on Intrauterine Insemination with frozen donor sperm.** American Journal of Obstetrics and Gynecology. 1996; 88: 93-98.

24. E.Kalu, M.Y. Thum Et al, **Intrauterine insemination in natural cycle may give better results in older women.** Journal of Assisted Reproductive Genetics. 2007; 24: 83-86.
25. Goldberg JM, Mascha E, Falcone T, Attaran M, **Comparison of intrauterine and intracervical insemination with frozen donor sperm: a meta-analysis,** Fertility and Sterility 1999; 72:792.
26. Seddigheh Esmailzadeh, M.D. Et al, Endometrial thickness and pregnancy outcome after intrauterine insemination. Fertility and Sterility. July, 2007. (Article in Press).

13. ANEXOS

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

- FECHA DE INSEMINACIÓN
- EDAD MATERNA
- TIPO DE ESTERILIDAD
- FACTOR MASCULINO
- FACTOR FEMENINO
- FACTOR DESCONOCIDO
- DÍA DEL CICLO
- NÚMERO DE FOLÍCULOS MAYORES A 16mm
- CICLOS REALIZADOS
- ECO ENDOMETRIAL
- RESULTADO DEL EMBARAZO

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

-NO NECESARIA POR LAS CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO.