Trabajos Originales

COMPARACIÓN DE LOS PARÁMETROS SEMINALES EN LA PREDICCIÓN DEL RESULTADO DE LA INSEMINACIÓN INTRAUTERINA EN EL FACTOR MASCULINO

Drs. *Patricio Donoso P., Rodrigo Enríquez R., Patricio González S., René Salinas S., Luis Roblero S., Isabel Carrasco F., Gonzalo Duque A.*

Unidad de Medicina Reproductiva. Clínica Alemana de Santiago

RESUMEN

Se presenta un análisis retrospectivo de ciclos de inseminación intrauterina efectuados por factor masculino entre Enero de 1998 y Marzo de 2002. El objetivo fue evaluar el valor predictivo de los parámetros seminales en el resultado de la inseminación intrauterina tanto en la muestra nativa como en la separación espermática. Se analizaron 423 ciclos de inseminación intrauterina por factor masculino en 193 pacientes, con una tasa de embarazo por ciclo de un 14,2%. Sólo el tiempo de infertilidad y la morfología espermática resultaron ser variables con diferencias significativas entre el grupo con y sin embarazo. Concluimos que los parámetros espermáticos no constituyen por sí solos elementos predictores del resultado de la inseminación intrauterina.

PALABRAS CLAVES: *Inseminación intrauterina, factor masculino*

SUMMARY

The aim of this study is to establish the predictive value of the seminal parameters in the result of intrauterine insemination in couples with male factor infertility.

A retrospective study of cycles in couples with male factor between January 1998 and March 2002 is analyzed.

A total of four hundred twenty three intrauterine insemination cycles for male factor on 193 patients were studied. The overall pregnancy per cycle was 14,2%. Time of infertility and sperm morphology showed a good predictive value for a successful pregnancy.

In conclusion seminal parameters by themselves have no predictive value on the result of intrauterine insemination.

KEY WORDS: *Intrauterine insemination, male factor*

INTRODUCCIÓN

La inseminación intrauterina constituye una herramienta terapéutica comúnmente utilizada en el manejo de la pareja infértil por factor masculino leve a moderado con tasas de embarazo por ciclo entre 10 a 20% (1).

Este procedimiento consiste en la transferencia de espermatozoides dentro de la cavidad uterina a través de un catéter. La separación espermática para la inseminación intrauterina se realiza a través de técnicas de gradiente, las cuales permiten la selección de los espermatozoides con mejor movilidad y morfología, junto con la

eliminación de desechos celulares, anticuerpos y mediadores inflamatorios.

Múltiples publicaciones (2-6) han intentado identificar los factores predictores de su resultado tanto en la historia clínica como en el análisis de semen, siendo los más relevantes la edad de la mujer, el tiempo de infertilidad y la severidad del factor masculino. Del mismo modo, la separación espermática constituye un elemento importante en la decisión de efectuar inseminaciones intrauterinas o proceder directamente a una fertilización asistida, sin embargo, no existe consenso en la literatura sobre el mejor punto de corte para discriminar que pacientes se beneficiaran de esta terapia (7-10).

El objetivo del estudio es comparar los parámetros seminales tanto en la muestra nativa como en la separación espermática, para establecer el mejor predictor del resultado en pacientes subfértiles sometidas a inseminación intrauterina por factor masculino.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó una evaluación retrospectiva de los ciclos de inseminación intrauterina efectuados entre Enero de 1998 y Marzo de 2002 en la Unidad de Medicina Reproductiva de Clínica Alemana de Santiago. Todas las parejas fueron sometidas a un estudio básico que incluyó: historia clínica y examen físico, perfil hormonal (prolactina, pruebas tiroideas), seguimiento folicular ecográfico y/o progesterona en día 21 del ciclo, histerosalpingografía y análisis de semen con separación espermática. La separación espermática se efectuó mediante centrifugación en gradiente de Percoll al 40% y 80%, obteniendo la muestra a inseminar en un volumen de 0,5 ml de medio de cultivo.

El grupo estudio incluyó aquellas parejas en las que la inseminación intrauterina se realizó por la existencia de un factor masculino definido por la OMS (11) como una concentración de espermatozoides menor a 20 millones/ml, una movilidad progresiva (A+B) menor a 50% y/o una morfología normal menor a 30%. Excluimos del análisis aquellas pacientes en que se efectuaron inseminaciones por infertilidad de causa inexplicada y las mujeres mayores de 40 años.

Se definieron 2 variables de análisis en la separación espermática: el recuento de espermatozoides móviles separados (REMS) y el recuento de espermatozoides móviles normales separados (REMNS). Estos valores se establecieron multipli-

cando la concentración de espermatozoides por la movilidad progresiva (A+B), ajustando al volumen a inseminar (0,5 ml) para el caso de REMS y agregando la morfología normal para el REMNS.

En algunos casos se efectuaron dos inseminaciones intrauterinas por ciclo. La inseminación intrauterina se realizó 24 a 36 horas después de la administración de 5.000 UI de gonadotrofina coriónica (HCG) mediante un catéter Genitor o Cook y 48 horas después en caso de inseminación doble. El criterio para la administración de HCG fue la presencia de al menos 1 folículo de 18 mm de diámetro en la ecografía. En ausencia de menstruación, se indicó una subunidad beta cuantitativa considerándose positivo un valor ≥ 10 UI/ml.

Para el análisis estadístico, se construyeron curvas ROC (Receiver Operating Characteristic Curve) con el objetivo de determinar el valor predictivo de las diferentes variables, siendo significativa el área bajo la curva ubicado por sobre el valor 0,5. Las comparaciones de porcentajes se hicieron mediante chi-cuadrado y las de promedios usando test de Student para muestras independientes. Se consideró significativo todo valor $p \leq 0,05$.

RESULTADOS

El análisis consideró 423 ciclos de inseminación intrauterina (193 pacientes) que cumplieron con los criterios de inclusión. La edad promedio de las pacientes fue de 32 años (R: 23-39) y el tiempo de infertilidad 31,7 meses (R: 10-120). Un 85,3% correspondió a infertilidad primaria y 14,7% a infertilidad secundaria. Setenta y tres pacientes presentaban una patología concomitante al factor masculino (Tabla I). En un 96,5 % de los ciclos se utilizó hiperestimulación ovárica con citrato de clomifeno asociado a gonadotrofina menopausica humana. La tasa de embarazo por ciclo fue de un 14,2%.

En el análisis de las curvas ROC el tiempo de infertilidad demostró ser un parámetro clínico predictor del resultado de la inseminación con un punto de corte significativo a los 18 meses (Área bajo la curva= 0,59; IC 95% (0,51-0,67)). Al agrupar esta variable en periodos de 1 año (Figura 1) observamos una disminución en la tasa de embarazo después de los 25 meses lo cual no alcanzó significancia estadística.

Las Figuras 2 y 3 muestran que tanto la concentración espermática como la movilidad progresiva en la muestra nativa no revelaron valores predictores del resultado del procedimiento. Sin

Tabla I
DISTRIBUCIÓN DE LOS DIAGNÓSTICOS CONCOMITANTES CON FACTOR MASCULINO EN PACIENTES SOMETIDAS A INSEMINACIÓN INTRAUTERINA

Diagnóstico	n (%)
Anovulación	24 (32,9)
Endometriosis mínima o leve	39 (53,4)
Factor tuboperitoneal operado	6 (8,2)
Mioma uterino	4 (5,5)
Total	73 (100)

embargo, al evaluar la morfología espermática se observó que para un valor de 25% existía una diferencia significativa en la tasa de embarazo por ciclo con un área bajo la curva de 0,61; (IC 95% 0,53-0,68).

Para las variables estudiadas en la separación espermática (REMS y REMNS) no se observó un punto de corte significativo ya que el área bajo la curva en ambos casos fue de 0,54; IC 95% (0,47-0,62).

Las Tablas II y III muestran las tasas de embarazo por ciclo para las variables estudiadas tanto en la muestra nativa como en la separación espermática.

DISCUSIÓN

El análisis de semen con separación espermática constituye el examen diagnóstico que aporta mayor información en la evaluación del factor masculino, entregando además orientación con respecto a las alternativas terapéuticas (6, 12). La inseminación intrauterina ha demostrado buenos resultados en casos de factor masculino leve y moderado, sin embargo, en los casos severos se obtienen mejores tasas de embarazo con inyec-

Figura 1. Correlación entre el tiempo de infertilidad y la tasa de embarazo por ciclo.

Figura 2. Correlación entre concentración espermática y probabilidad de embarazo (Curva ROC).

ción intra citoplasmática de espermio (ICSI) (6, 8, 10, 12). Nuestros resultados muestran que exceptuando la morfología espermática, los parámetros seminales en la muestra nativa no poseen un adecuado valor predictivo como variables únicas para decidir el tratamiento. Es así como incluso en ca-

Figura 3. Correlación entre movilidad progresiva y probabilidad de embarazo (Curva ROC).

Tabla II

TASA DE EMBARAZO POR CICLO SEGÚN LAS VARIABLES EN LA MUESTRA SEMINAL NATIVA

Concentración (millones/ml)	n ciclos	Tasa embarazo/ciclo (%)
< 5	51	9,8
5-10	29	20,7
10-20	62	21,0
20-40	73	14,0
> 40	206	12,6
<i>Movilidad progresiva (%)</i>		
< 20	18	16,7
20-30	0	0
30-40	15	33,3
40-50	30	13,3
> 50	356	13,5
<i>Morfología normal (%)</i>		
< 5	6	0
5-10	12	25,0
10-20	109	9,1
20-30	184	14,1
>30	112	19,0

sos de oligospermia severa (<5 millones/ml) obtuvimos una tasa de embarazo por ciclo de 9,8%, y en astenospermia moderada a severa (movilidad progresiva < 20%) de 16,7% (Tabla II). Sólo la morfología espermática demostró una adecuada correlación con la tasa de embarazo por ciclo con un valor de 25%.

Con respecto a la separación espermática, la mayoría de las publicaciones han demostrado que el mejor predictor lo constituye el REMS con un valor mínimo de 1 millón de espermatozoides (5, 9, 10). No obstante, nuestros resultados no revelaron una diferencia significativa en la tasa de embarazo cuando se analizó esta variable, lo cual podría ser consecuencia del número de casos evaluados (Tabla III). Del mismo modo el REMNS no logró predecir un resultado adverso observando una tasa de embarazo por ciclo de 13,1% con valores < 1 millón. En el estudio de Ombelet y cols la morfología en la separación espermática sólo fue relevante en el resultado cuando el recuento de espermatozoides móviles era menor de 1 millón, grupo en el cual no se lograban embarazos si la morfología resultaba inferior a un 4% (8).

Además de los parámetros seminales se analizó el tiempo de infertilidad, dado que ha demostrado ser una importante variable en la decisión de efectuar ciclos de inseminación intrauterina (5, 8).

Tabla III

TASA DE EMBARAZO POR CICLO DE ACUERDO CON LAS VARIABLES EN LA SEPARACIÓN ESPERMÁTICA

<i>Espermatozoides móviles separados (millones)</i>	n ciclos	Tasa embarazo/ciclo (%)
< 1	45	8,9
1-2	22	18,2
2-3	15	20
3-4	19	15,8
4-5	12	33,3
5-10	73	17,8
10-20	81	12,3
>20	146	11
<i>Espermatozoides móviles normales separados (millones)</i>		
< 1	99	13,1
1-2	53	17
2-3	49	26,5
3-4	29	17,2
4-5	19	10,5
5-10	84	10,7
10-20	57	10,5
> 20	17	11,7

En esta serie la tasa de embarazo disminuyó significativamente cuando el tiempo de infertilidad superó los 18 meses. Otros autores que también han dado importancia a esta variable han encontrado quiebres significativos en los resultados con infertilidad de más larga data (30 meses y 6 años) (5, 8).

En conclusión, nuestros datos revelan que sólo el tiempo de infertilidad y la morfología espermática en la muestra nativa constituyen variables relevantes en la predicción del éxito de la inseminación intrauterina por factor masculino.

BIBLIOGRAFÍA

1. Duran H, Morshedi M, Kruger T, Oehninger S. Intrauterine insemination: a systematic review on determinants of success. Hum Rep Update 2002; 8: 373-84.
2. Hughes E. The effectiveness of ovulation induction and intrauterine insemination in the treatment of persistent infertility: a meta-analysis. Hum Rep 1997; 12: 1865-72.
3. Guzick D, Carson S, Coutifaris C y cols. Efficacy of superovulation and intrauterine insemination in the treatment of infertility. N Engl J Med 1999; 340: 177-83.
4. Goverde A, McDonell J, Vermeiden J, Schats R, Rutten F, Schoemaker J. Intrauterine insemination

- or in vitro fertilization in idiopathic subfertility and male subfertility: A randomized trial and cost-effectiveness analysis. *Lancet* 2000; 355: 12-8.
5. Nuojua-Huttusen S, Tomas C, Bloigu R, Tuomivaara L, Martikainen H. Intrauterine insemination treatment in subfertility: an analysis of factors affecting outcome. *Hum Rep* 1999;14: 698-703.
 6. Dickey R, Pyrzak R, Lu P, Taylor S, Rye P. Comparison of the sperm quality necessary for successful intrauterine insemination with World Health Organization threshold values for normal sperm. *Fertil Steril* 1999; 71: 684-89.
 7. Horvath P, Bohrer M, Shelden R, Kemmann E. The relationship of sperm parameters to cycle fecundity in superovulated women undergoing intrauterine insemination. *Fertil Steril* 1989; 52: 288-94.
 8. Ombelet W, Vandeput H, Van de Putte G y cols. Intrauterine insemination after ovarian stimulation with clomiphene citrate: predictive potential of inseminating motile count and sperm morphology. *Hum Rep* 1997; 12: 1458-63.
 9. Campana A, Sakkas D, Stalberg A. y cols. Intrauterine insemination: evaluation of the results according to the woman's age, sperm quality, total sperm count per insemination and life table analysis. *Hum Rep* 1996; 11: 732-6.
 10. Van Voorhis B, Barnett M, Sparcks A, Syrop C, Rosenthal G, Dawson J. Effect of the total motile sperm count on the efficacy and cost-effectiveness of intrauterine insemination and in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2001; 75:661-8.
 11. Organización Mundial de la Salud. Manual de Laboratorio de la OMS para el examen del semen humano y de la interacción entre el semen y el moco cervical Segunda Edición. Buenos Aires. Editorial Medica Panamericana, 1992.
 12. Van Waart J, Kruger T, Lombard C, Ombelet W. Predictive value of normal sperm morphology in intrauterine insemination: a structured literature review. *Hum Rep Update* 2001; 7: 495-500.
-