

Grupo de trabajo para normatizaciones SAMeR

Coordinadora: Dra. Susana Kopelman,
Dras. Silvina Bozzini, Silvia Ciarmatori, Laura Elberger, Adriana Grabia, Marisa Geller, Laura Kanzevolsky, y el Dr. Martín Vilela

Reproducción Asistida de Baja Complejidad

INSEMINACION HOMOLOGA (IIU)

Es la colocación de espermatozoides previamente capacitados en la cavidad uterina, utilizando semen de la pareja, a través de una cánula de inseminación, con el fin de lograr un embarazo.

Indicaciones:

PRIMARIAS

La IIU es la terapéutica de elección inicial:

- Factor cervical (Test postcoital insuficiente: menos de 10 espermatozoides translativos rápidos/campo 400X)
- Factor coital
- ESCA
- Factor masculino leve a moderado
- Paternidad diferida (con semen homólogo criopreservado): Enfermedades que requieren de quimioterapia, enfermedades crónicas.
- Parejas HIV: serodiscordantes, o ambos infectados (para evitar sobreinfecciones)

OTRAS INDICACIONES

La IIU no necesariamente es la terapéutica inicial:

Anovulación normogonadotrófica: amenorrea, oligomenorrea, PCO.
Defectos de fase lútea (DFL)
Endometriosis
Obstrucción tubárica unilateral

INTRAUTERINA

Estudios previos:

Los mismos se realizarán tal cual fue descrito en la Guía de “Enfoque de la Pareja Infértil”:

- Control ginecológico completo
- Basal hormonal (día 2ª a 5)
- Ecografía TV basal
- Cultivo de flujo y moco endocervical
- Histerosalpingografía con prueba de Cotte
- Espermograma completo

Condiciones necesarias:

- Integridad de al menos una de las dos trompas de Falopio.
- Cavidad uterina normal.
- Condiciones espermáticas: se requiere de una concentración de espermatozoides postcapitación de al menos 5×10^6 translativos rápidos.

La morfología estricta no debe dejar de ser tenida en cuenta para decidir realizar IIU, debiendo ser mayor de 4%.

A su vez, la tasa de embarazo es significativamente mayor cuando los valores de morfología estricta son mayores o iguales a 14% (TE/ciclo entre 15-24%), versus valores de morfología estricta entre el 5-14% (TE/ciclo entre 7-11,4%).

No obstante, se debe asesorar a los pacientes que con valores de Kruger menores a 7% las chances de éxito disminuyen.

Utilizando valores de morfología de OMS también se han establecido criterios predictivos, siendo la TE/ciclo de 18,2% con valores de OMS mayores al 10%, esta tasa disminuye al 4,3% si la OMS es menor al 10% ⁽¹⁾.

Pasos de la IIU:

1. Hiperestimulación Ovárica Controlada (HOC):

El objetivo de la HOC es el de aumentar la efectividad del método en unos casos y el de lograr la ovulación en otros, y se puede realizar utilizando Citrato de Clomifeno (CC) o Gonadotrofinas (gn), como ya fue desarrollado en la guía de "Inducción de la ovulación".

En pacientes con infertilidad ovulatoria, la tasa de embarazo por ciclo es mayor cuando se utiliza CC que si se programa un ciclo natural, pero a su vez esta es superior si se utilizan GN ⁽²⁾.

La estimulación debe ser moderada, ya que todos los óvulos producidos se liberarán en las trompas. A diferencia de la tendencia actual en ciclos de alta complejidad (FIV/ICSI) de limitar el número de embriones a transferir, existe aún disparidad en los ciclos de IIU con respecto al número de folículos que se desarrollan, dado que el embarazo múltiple sigue siendo alto en estos procedimientos. Por lo tanto sería importante dirigir una conducta hacia el mismo objetivo, disminuyendo el grado de estimulación ovárica ⁽³⁾.

Si bien la HOC aumenta la tasa de embarazo, en algunos casos específicos, se debe evaluar la posibilidad de realizar la IIU con un ciclo natural para evitar el riesgo de embarazo múltiple. En este sentido, en casos de ESCA, el Royal College de Obstetricia y Ginecología en 1998 otorgó un Grado A de evidencia a la IIU con ciclos estimulados, pero dada la estricta atención para limitar el número de folículos se puso en cuestionamiento la validez de esta medida ⁽⁴⁾.

2. Monitoreo ecográfico transvaginal:

Este tipo de monitoreo ecográfico es mandatorio en ciclos estimulados, dado que sin un estricto control es imposible predecir el número de folículos que se desarrollan en cada ciclo.

Se realiza un monitoreo basal (día 3) para descartar la presencia de imágenes quísticas o residuales ováricas, y para evaluar la reserva ovárica (número de microfolículos), esto último orienta al grado de HOC que se indicará.

Luego se realizan monitoreos periódicos, hasta observar un tamaño folicular adecuado para la descarga con hCG.

Lo ideal es no tener más de 3 folículos dominantes mayores de 14 mm el día de la hCG.

3. Indicación de la hCG:

La aplicación de uhCG 5.000 o 10000 UI (por vía intramuscular), o 250 mcg de rhCG (por vía subcutánea), se indica con folículos dominantes entre 18 mm (con citrato de clomifeno hasta 23mm).

Se estima que en ciclos naturales, el tiempo promedio de ovulación luego del pico de LH es de 32 hs., siendo en ciclos estimulados 36 hs. después de aplicada la hCG y es secuencial durante varias horas. El riesgo de que ocurra un pico prematuro de LH en pacientes estimuladas con GN es del 24% ⁽⁵⁾.

4. IIU (con semen previamente capacitado):

El momento en el que se debe programar la IIU posterior a la hCG es discutido, los mejores resultados se obtienen cuando esta se realiza dentro de las 32-38 hs. posteriores a la administración de hCG, momento en el que ocurre la ovulación.

Algunos autores proponen realizar dos IIU a las 12 y 36 hs. como estrategia para abarcar con más eficacia la ovulación. Actualmente no se ha demostrado que la doble inseminación tenga beneficios sobre la inseminación única ⁽⁶⁾, incluso en meta-análisis con estudios prospectivos randomizados no se demostró diferencia ⁽⁷⁾.

Desde el punto de vista técnico, la IIU puede realizarse con catéteres de tipo rígidos o flexibles. Es controvertido si el tipo de catéter utilizado influye sobre los resultados. Estudios prospectivos no hallaron diferencias significativas entre estos tipos de catéteres en cuanto a tasa de embarazo ^(8,9) pero si encuentran importante utilizar una técnica cuidadosa, que incluya no tocar el fondo uterino con el catéter ⁽⁹⁾.

La capacitación se realiza mediante técnicas de recuperación espermática como el Swim-up o similar, siendo el volumen a inseminar de 0,4 ml.

Son controvertidos los beneficios de realizar la IIU con vejiga llena bajo control ecográfico, lo cual confirmaría la colocación intrauterina de la cánula sin que llegue a tocar el fondo, tal como se hace en los procedimientos de alta complejidad.

Si bien, algunos autores sugieren que el reposo por algunos minutos luego de la IIU también sería beneficioso ⁽¹⁰⁾, la IIU no requiere de indicaciones posteriores que impidan el desarrollo de las actividades habituales de la paciente.

5. **Suplementación de la fase lútea:**

Se discuten los beneficios de utilizar dicha suplementación.

Cuando se realiza HOC, puede indicarse progesterona post-IIU hasta el test de embarazo, que de dar positivo, se continuará durante el primer trimestre. Algunas de estas pacientes podrían presentar DFL, por lo que se pueden ver beneficiadas en su conjunto por la HOC y la administración de progesterona.

Suele darse en su forma natural micronizada, vía vaginal, en dosis de 200 a 400 mg/día.

6. **Test de embarazo:**

Se programa catorce días luego de realizada la IIU. Dos semanas más tarde, si el resultado fue positivo, se realiza la primera ecografía transvaginal.

Resultado deseado:

Generalmente es definido como la presencia de latidos fetales positivos en la ecografía. Sin embargo, esto no refleja el número de sacos gestacionales, ni la tasa final de nacidos vivos.

Se ha sugerido que el resultado deseado debería ser el de un nacido vivo único de término, y que los centros de reproducción deberían reportar los resultados por ciclo de nacidos vivos únicos. Algunos autores consideran a los embarazos gemelares y triples como complicaciones, y sugieren que deberían reportarse en forma separada ⁽¹¹⁾.

Porcentaje de éxito:

La TE por ciclo estimulado de IIU reportada es variable, y oscila entre el 10-20% (5,12), dependiendo del tipo de HOC, siendo significativamente menor con CC solo (7,6%) que con CC más GN (12,2%) y que con GN solas (17,4%) ⁽¹³⁾.

A su vez, la TE acumulada por paciente varía entre un 30,6% si se utiliza CC solo (en la suma de 3 ciclos) ⁽¹⁴⁾, hasta un 43% si se utilizan GN ⁽¹⁵⁾.

La tasa de nacido vivo por pareja es del 21,1% con HOC con CC solo, en un promedio de 3 ciclos (14), y con CC más GN es del 27,2% en un promedio de 2,8 ciclos ⁽¹³⁾.

Luego del cuarto intento la TE se estabiliza ⁽¹³⁾, y por lo tanto es aconsejable intentar hasta 3-6 ciclos por pareja, aunque siempre teniendo en cuenta cada caso en particular y la edad de la paciente.

Cabe destacar que, a su vez, los resultados obtenidos en términos de porcentajes de éxito, también dependen de ciertos factores pronósticos que se describen a continuación.

Factores pronósticos:

Edad de la mujer: La TE es significativamente mayor en aquellas pacientes con una edad menor o igual a 35 años (TE clínico 23,1%, tasa de nacido vivo 21,8%) vs pacientes entre 35 y 40 años (TE clínico 10,3%, tasa de nacido vivo 8,6%) y mayores de 40 años (TE clínico 5,9%, tasa de nacido vivo 3,5) ⁽¹⁶⁾.

Esta diferencia se incrementa si se comparan mujeres antes y después de cumplir los 40 años (TE 9,3% vs. 2,4% respectivamente) ⁽¹⁷⁾.

Causa de Infertilidad: algunas causas como la anovulación y la ESCA son de mejor pronóstico⁽¹³⁾, si bien no todos los autores hallaron diferencias significativas entre los diferentes factores de infertilidad ⁽¹⁶⁾.

Duración de la infertilidad: el tiempo de infertilidad de la pareja también es un factor a considerar, siendo una infertilidad menor

o igual a 3 años de mejor pronóstico que si esta supera los 3 años (TE 9% vs. 2,2% respectivamente) ⁽¹⁷⁾.

Número de intentos: La TE es mayor en el primer ciclo, y la TE acumulativa aumenta levemente hasta un máximo de 4 intentos ⁽¹³⁾.

Número de folículos maduros: la obtención no más de 3 folículos dominantes da mejor pronóstico que si se desarrollan menos de 3 folículos dominantes ⁽¹³⁾, siendo la TE de 9,1% si se tiene igual o más de 3 folículos vs. 4,6% si se tiene menos de 3 folículos ⁽¹⁷⁾. Al mismo tiempo, es importante tener en cuenta que a mayor número de folículos, mayor es el riesgo de embarazo múltiple.

Concentración de espermatozoides: una muestra de semen con una recuperación mayor a 5 millones de espermatozoides móviles es de mejor pronóstico que si recupera por debajo de dicho valor ⁽¹³⁾.

Complicaciones:

Respuesta folicular excesiva:

Se considera una respuesta folicular excesiva cuando se desarrollan más de 3 folículos mayores de 14 mm. En este caso, se puede considerar cancelar el ciclo (evitando mantener relaciones sexuales), convertir a FIV ⁽¹¹⁾, o aspirar los folículos sobrantes previo a realizar la IIU.

• Síndrome de Hiperestimulación Ovárica (SHEO):

Si bien en los tratamientos de baja complejidad suele tener baja incidencia (0,2%) ⁽¹⁶⁾, hay que tener en cuenta este cuadro, sobre todo en pacientes con PCO.

• Embarazo múltiple (EM):

La incidencia del EM en ciclos estimulados con GN oscila entre el 12 y 27% ⁽¹⁸⁾, siendo menor con CC solo, de hasta un 10% ⁽¹¹⁾.

Dentro de los EM, el riesgo por ciclo de IIU de embarazo triple o mayor es de 4 por mil ⁽¹⁹⁾. Este riesgo está relacionado al

número de folículos desarrollados, dado que la incidencia de embarazo triple o cuádruple aumenta marcadamente con 5 o más folículos maduros ⁽¹³⁾.

Debe tenerse en cuenta que todas las complicaciones descritas, en cierta medida, se pueden prevenir realizando un manejo médico adecuado y cuidadoso en cuanto al esquema y dosis que se indica en cada paciente.

También es importante tener presente los signos de alarma ante una sobre-estimulación para actuar en consecuencia, según lo descrito anteriormente.

Otros tipos de Inseminación:

• Inseminación cervical (Cup):

El Cup puede considerarse en los casos de factor coital, o en casos con semen heterólogo, y eventualmente puede no utilizarse HOC en la mujer.

Sin embargo, estudios de meta-análisis prospectivos randomizados, evidenciaron mayor tasa de embarazo acumulada con IIU y semen congelado de donante que con inseminación cervical ⁽²⁰⁾.

Desde el punto de vista técnico, el Cup se realiza con semen fresco, 12 hs. posteriores al pico de LH, dado que luego el moco cervical comienza a ser hostil para los espermatozoides. El mismo debe retirarse 8 hs. post-inseminación.

• Perfusión Tubárica:

Esta técnica consiste en bañar ambas trompas con semen previamente capacitado, con un volumen de 4 ml.

A diferencia de la IIU, esta se realiza antes del momento de la ovulación, es decir, antes de las 36 hs. de aplicada la hCG, para no producir el desplazamiento en sentido contrario de los óvulos, dado el mayor volumen inseminado.

Tampoco con este método se han observado ventajas sobre la IIU ⁽²¹⁾.

SUGERENCIAS

Las siguientes son sugerencias acerca del manejo de la IIU:

- Realizar la HOC con gonadotrofinas, diseñado en cuenta el esquema a utilizar según la edad de la paciente, la reserva ovárica, y los distintos factores pronósticos.
- Estricto monitoreo ecográfico transvaginal.
- Programar la administración de hCG con folículos dominantes entre 18 mm, si se utilizan gonadotrofinas.
- No obtener más de 3 folículos mayores de 14 mm el día de la hCG. De no ser así considerar medidas (cancelación, convertir a FIV, aspirar folículos sobrantes).
- Realizar la IIU 32 a 38 hs. posteriores a la hCG.
- Realizar una única IIU por ciclo.
- Realizar hasta 3-4 ciclos de IIU por paciente.

Referencias

1. Van Waart J. Predictive value of normal sperm morphology in intrauterine insemination (IUI): a structured literature review. *Hum Reprod Update* 2001 7 (5): 495-500
2. Costello MF. Systematic review of the treatment of ovulatory infertility with clomiphene citrate and intrauterine insemination. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2004, 44 (2):93-102
3. Cooke ID. Randomized studies in intrauterine insemination. *Fertil Steril* 2004, 82 (1): 27-29
4. Stewart JA. Stimulated intra-uterine insemination is not a natural choice for the treatment of unexplained subfertility. Should the guidelines be changed? *Hum Reprod* 2003 18 (5):903-7
5. Ragni G. Timing of intrauterine insemination: where are we? *Fertil Steril* 2004, 82 (1): 25-26
6. Cantineau AE. Single versus double intrauterine insemination in stimulated cycles for subfertile couples: a systematic review based on a Cochrane review. *Hum Reprod* 2003, 18 (5): 941-6
7. Osuna C. One versus two inseminations per cycle in intrauterine insemination with sperm from patient's husband: a systematic review of the literature. *Fertil Steril* 2004, 82 (1): 17-24
8. Miller PB. Flexible versus rigid intrauterine insemination catheters: A prospective, randomized, controlled study. *Fertil Steril*. 2005, 83 (5):1544-6
9. Smith KL. Does catheter type effect pregnancy rate in intrauterine insemination cycles? *J Assist Reprod Genet.* 2002 Feb;19(2):9-52.
10. Saleh A. A randomized study of the effect of 10 minutes of bed rest after intrauterine insemination. *Fertil Steril* 2000, 74 (3): 509-11
11. Multiple gestation pregnancy. The ESHRE Capri Workshop Group. *Hum Reprod* 2000 15 (8): 1856-64
12. Claman P. Simplifying superovulation and intrauterine insemination treatment: evidence and clinical decision making. *Fertil Steril* 2004, 82 (1): 32-33
13. Khalil MR. Homologous intrauterine insemination. An evaluation of prognostic factors based on a review of 2473 cycles. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001, 80 (1): 74-81
14. Ombelet W. Intrauterine insemination after ovarian stimulation with clomiphene citrate: predictive potential of inseminating motile count and sperm morphology. *Hum Reprod* 1997, 12 (7):1458-63
15. Papageorgious TC. Low dose recombinant FSH treatment may reduce multiple gestations caused by controlled ovarian hyperstimulation and intrauterine insemination. *BJOG* 2004, 111 (11): 1277-82
16. Brzeceffa PR. Sequential clomiphene citrate and human menopausal gonadotrophin with intrauterine insemination: the effect of patient age on clinical outcome. *Hum Reprod* 1998, 13 (8): 2110-4
17. Houmard BS. Factors influencing pregnancy rates with a combined clomiphene citrate/gonadotropin protocol for non-assisted reproductive technology fertility treatment. *Fertil Steril* 2002, 77 (2): 384-6.
18. Remohi J. Inseminación artificial con semen homólogo. *Reproducción Humana*. McGraw-Hill/ Interamericana de España S.A. 1997: 306-318

19. Lenton EA. Stimulated intrauterine insemination: efficient, cost-effective, safe? Hum Fertil (Camb). 2004, 7 (4): 253-65
20. Goldberg JM. Comparison of intrauterine and intracervical insemination with frozen donor sperm: a meta-analysis. Fertil Steril 1999, 72 (5): 792-5

21. Karande VC. A randomized prospective comparison between intrauterine insemination and fallopian sperm perfusion for the treatment of infertility. Fertil Steril 1995, 64 (3): 638-40



CEGYR
CENTRO DE ESTUDIOS EN GINECOLOGIA Y REPRODUCCION
Institución afiliada a la Facultad de Medicina
de la Universidad de Bs. As.

Director Médico
Dr. Sergio Papier

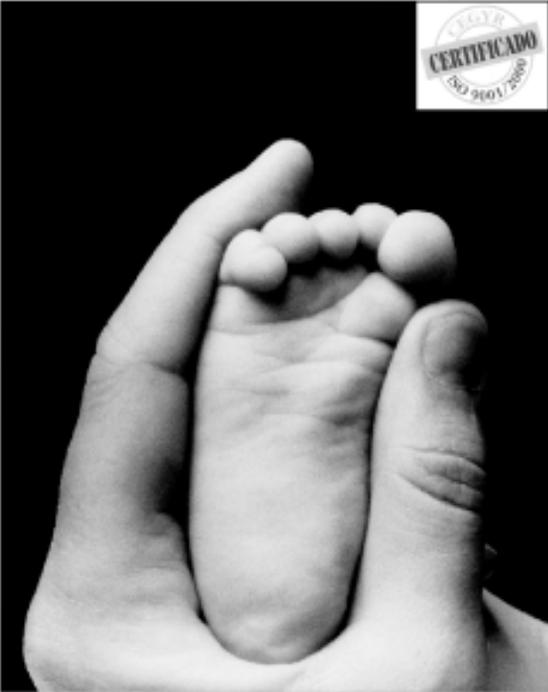
Sub Directora Médica
Dra. Susana Kopelman

Consultor Médico
Dr. Claudio Chillik

Director Científico
Dr. Carlos Sueldo

Directores Asociados
Dr. Mario Borghi
Dr. Gabriel Fiszbajn
Lic. Florencia Nodar

Profesionales Asociados
Dr. Mariano Baronio
Dr. Juan Calamera
Dr. Jorge Hamer
Dr. Luis Uktveris



Institución Pionera en Medicina Reproductiva
Viamonte 1438 (1055), Buenos Aires, Argentina
Tel.: (54-11) 4372-8289 - Fax: (54-11) 4371-7275.
E-mail: cegyr@cegyr.com
Home Page: www.cegyr.com