

Reproducción Asistida

## **Parámetros que afectan a los resultados de la inseminación artificial con semen de donante**

### *Parameters affecting the outcome in artificial donor insemination*

Zuzuarregui Gironés JL<sup>1</sup>, Garrido Puchalt N<sup>1</sup>, Meseguer Escrivá M<sup>1</sup>, Simón Vallés Carlos<sup>1,2</sup>, Pellicer Martínez A<sup>1,2,3</sup>, Remohí Giménez J<sup>1,2</sup>.

<sup>1</sup>Instituto Valenciano de Infertilidad, <sup>2</sup>Departamento de Pediatría, Obstetricia y Ginecología Facultad de Medicina Universidad de Valencia, <sup>3</sup>Hospital Universitario Dr. Peset Valencia España

#### **Resumen**

*La inseminación artificial con el uso de semen de donantes anónimos es una opción terapéutica ampliamente utilizada en reproducción asistida.*

*A pesar de que el desarrollo y mejora de las técnicas existentes en la actualidad, ha hecho que su uso haya disminuido, todavía hay un importantísimo número de casos que justifica los esfuerzos para mejorar en lo posible la eficacia de la técnica y establecer con certeza, dependiendo del caso concreto, las actitudes a tomar y las probabilidades de éxito que se pueden ofrecer.*

*Para ello, hemos investigado de manera retrospectiva nuestra experiencia al respecto de más de una década, con casi 2000 ciclos y más de 500 pacientes, para ver la influencia de diversos factores como la estimulación ovárica, la edad de las mujeres, diferentes características del semen, etc... sobre los resultados, y ofrecer una visión tanto general como pormenorizada de la técnica.*

*Los resultados demuestran que una edad inferior a 35 años, una suave estimulación ovárica y una cantidad de espermatozoides móviles progresivos inseminados superior a 5 millones totales son las mejores actitudes para conseguir buenos resultados. Además, se demuestra que el tiempo que ha permanecido el semen congelado en nuestros bancos no afecta a los resultados, y presentamos las expectativas que caben esperar de este tipo de tratamientos según la etiología masculina y femenina.*

**Palabras clave:** Inseminación artificial. Semen donante. Enfermedades transmisión sexual.

---

**Correspondencia:** Dr. J.L. Zuzuarregui  
Instituto Valenciano de Infertilidad  
Plaza de la Policía Local, nº 3,  
45015 Valencia España.  
e-mail: zuzu@ivi.es

## Summary

*The artificial insemination with the use of donated sperm is a widely employed therapeutic option in assisted reproduction.*

*Even thinking the development and improvement of the currently employed techniques, there are still an important number of cases that are justifying all the efforts devoted to the improvement of the efficacy of the technique and to certainly establish, depending on the concrete case, the attitudes to take as well as the success probabilities that we can offer.*

*To this end, we retrospectively investigated our experience of more than a decade, with almost 2000 cycles and more than 500 patients, to analyze the influence of diverse factors such as patient's age, ovarian stimulation, different characteristics of the semen, etc... on the results and to offer a detailed as well as a general overview of the technique.*

*The results demonstrated that being aged less than 35, a soft ovarian stimulation and a total number of progressive motile sperm greater than 5 million are the best attitudes to reach good results.*

*In addition, it has been demonstrated that the time of storage of the samples in our banks do not affect to the results, and we presented the expectative that these treatments offer depending on the male and female etiology.*

**Key words:** Artificial insemination. Donor sperm. Sexual transmitted diseases.

## INTRODUCCIÓN

La inseminación artificial con semen de donante (IAD) ha sido una técnica de reproducción asistida de baja complejidad empleada durante los últimos años muy comúnmente para tratar a mujeres con deseos gestacionales en casos concretos.

Entre las indicaciones para la utilización de semen de donante se encuentran: el factor masculino severo (tanto en casos de alteraciones graves del semen como la ausencia de espermatozoides en el eyaculado o azoospermia), en varones con enfermedades infecciosas y que deben mantener relaciones sexuales protegidas para evitar el contagio a la pareja, como es el caso del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), en varones con presencia de alteraciones genéticas transmisibles a la descendencia y en mujeres homosexuales o sin pareja.

La incorporación de la inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI) al laboratorio de fecundación in vitro ha reducido notablemente el número de IADs que se llevan a cabo en los últimos años, sobre todo en aquellos casos de alteraciones severas de la espermatogénesis.

En las otras indicaciones también se espera una reducción del uso de semen de donante a medida que se avance en el desarrollo de nuevas técnicas, o de que se establezcan definitivamente otras ya contrastadas. Estas podrían ser tanto el diagnóstico preimplantacional para las enfermedades genéticas o el lavado de semen para parejas serodiscordantes, aunque toda-

vía es muy elevado el número de ciclos realizado por cualquier centro.

Por ello, es de vital importancia el hecho de determinar los factores que tienen relevancia sobre los resultados de la IAD, para poder tener un buen criterio a la hora de aconsejar sobre ella y de exponer las probabilidades de éxito, así como para mejorar estas.

Diferentes estudios han descrito la influencia de varios parámetros, como la edad materna, la etiología masculina, la femenina, el tipo de estimulación etc. con resultados controvertidos en un número de pacientes más o menos adecuado.

Aquellos estudios con tamaños muestrales suficientemente amplios incluyen los resultados de varios centros, siendo, por tanto, estudios multicéntricos, donde fácilmente los criterios de selección, control y tratamiento de las pacientes sean distintos, añadiendo entonces heterogeneidad a la muestra.

Mediante este estudio, nuestra intención es revisar nuestra experiencia de más de 12 años y casi 2000 ciclos de inseminación realizados en cerca de 500 mujeres en un único centro para determinar los factores que tienen influencia en el éxito de ésta técnica.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se revisaron los historiales clínicos y los registros informáticos de todos los ciclos de IAD realizadas en el Instituto Valenciano de Infertilidad en Valencia, desde Enero de 1990 hasta Junio de 2002.

Los factores analizados fueron los siguientes:

edad de la mujer, número de ciclo, diagnóstico de la infertilidad masculina, tipo de estimulación ovárica, presencia/ausencia de gestación, embarazos múltiples, multifetales y ectópicos, abortos, tiempo que ha permanecido congelada la muestra de semen de donante y el número de espermatozoides móviles inseminados.

Un total de 1858 ciclos en 710 pacientes fueron incluidos en el estudio. Es importante destacar que los datos de todas las pacientes no han sido incluidos para todos los parámetros estudiados, dada la existencia de datos perdidos, o registros incompletos. Respecto a la edad, cada paciente fue incluida en una categoría dependiendo de ella en el momento de la inseminación. Se realizaron un número de ciclos por paciente de entre 1 y 6. Se consideraron azoospermicos aquellos varones que no presentaban espermatozoides en el eyaculado en al menos tres espermiogramas.

Los varones con enfermedades infecciosas o aneyaculatorios no se consideraron azoospermicos, a pesar de que probablemente la pareja no haya tenido exposición a espermatozoides.

Las diferentes estimulaciones ováricas realizadas en estos ciclos pueden ser agrupadas en ciclos naturales (CN), citrato de clomifeno (CC) gonadotropina humana menopáusica (hMG) y hormona folículo-estimulante (FSH).

Se utilizó para la inseminación en todos los casos semen congelado, en cuarentena hasta descartar la presencia de enfermedades infecciosas en el donante (confirmándose este hecho con una analítica 6 meses después), y descongeladas tras su selección en función de las características fenotípicas de la pareja receptora y sus grupos sanguíneos, tal y como queda descrito en la Ley de Reproducción Asistida Española.

Las características del semen fueron analizadas en las muestras tras descongelar según los métodos descritos en el manual de la OMS.

Todos los donantes fueron oportunamente estudiados en sus periodos de donación, en el propio centro, para descartar la presencia de las enfermedades de transmisión sexual y genética.

El listado de determinaciones, así como la frecuencia con la cual se hallaron positivos en ellas ha sido analizado en detalle por nuestro grupo, demostrándose que la frecuencia no es mayor que aquella presentada en las parejas infértiles o en la población general (1).

Durante estos años, diferentes protocolos de congelación fueron empleados, principalmente basados en glicerol y yema de huevo, y para los que hemos

demostrado previamente que no existen diferencias en cuanto a los resultados post-descongelación ni a las tasas de embarazo (2).

Así mismo, para la capacitación del semen, por lo general se han empleado gradientes de densidad de diferentes casas comerciales, incluyendo Percoll(r) y PureSperm(r), aunque también fueron realizados ciclos con swim-up. Datos propios no publicados demuestran que tampoco existe influencia de este aspecto en los resultados finales.

Se realizaron dos inseminaciones intrauterinas transcervicales consecutivas con diferentes cánulas dependiendo del momento estudiado, (Vygon(r), Gynetics(r), etc...), aproximadamente a las 12 horas y a las 36 horas tras la inyección de 5000 UI de hCG. Estudios realizados por nuestro grupo han demostrado que variaciones en el tiempo entre la inyección de la hCG y las inseminaciones dentro de un rango entre 12 y 42 horas no afectan a la tasa de gestación (3). Tampoco el uso de diferentes cánulas parece afectar a los resultados generales (datos propios de los autores).

Las pruebas de embarazo se realizan a los 14 días por la determinación de la fracción beta de la hCG, y se confirmaron entre la 5ª y 6ª semana mediante ultrasonografía. Se consideraron abortos aquellos embarazos interrumpidos de manera espontánea antes de la vigésima semana.

Los tests estadísticos realizados fueron Chi cuadrado de Mantel-Cox, donde se comparan las tasas acumuladas de gestación entre los grupos estudiados.

También fue realizado el Test de la T de student, con ANOVA y pruebas post-hoc de Bonferroni, Scheffé y DMS, en los casos apropiados.

## RESULTADOS

Un total de 1858 ciclos en 710 pacientes fueron realizados en 12 años, lo que representa una tasa anual aproximada de más de 154 IAD/año. De todas ellas, se consiguieron un total de 364 gestaciones, resultando una tasa de gestación por ciclo global de 19,7%, y por paciente de 51,3%. La tasa acumulada de gestación al 6º ciclo fue del 72,3%. La edad de las pacientes estaba comprendida entre los 22 y los 46 años.

Asimismo, un total de 168 abortos supusieron una tasa de aborto del 9,1% por ciclo. Además, hubo, en los ciclos estimulados, 36 gestaciones múltiples (2,6% por ciclo y 10,2% por gestación) y 27 multifetales (1,9% por ciclo y 7,6% por gestación).

Solamente se hallaron 6 casos de embarazo ectópico, lo que supone una tasa del 0,6% por embarazo, y del 0,03% por ciclo.

Las tasas de gestación por ciclo y acumuladas vienen detalladas en la Tabla 1. No existen diferencias estadísticamente significativas entre el número del ciclo y los resultados.

Respecto a la estimulación ovárica, para todas las pacientes en las que se utilizó un solo tipo de estimulación (excluyendo para ello a las mujeres con estimulación mixta resultante de la combinación de distintas gonadotrofinas), los resultados vienen reflejados en las Tablas 2 y 3.

En la primera de ellas, se observa como para la IAD, se obtienen significativamente mucho mejores resultados, casi el doble de tasa de gestación cuando el ciclo es estimulado en lugar de natural (21,5% frente 12,0%), siendo estas diferencias confirmadas estadísticamente ( $p < 0,001$ ). Así pues la tasa de gestación acumulada en el primer caso es superior al 80% en 6 ciclos mientras que solamente se alcanza un 52,5% si no se ha llevado a cabo la estimulación moderada de los ovarios. Además, también podemos percibir diferencias importantes dependiendo de la sustancia empleada para la estimulación.

Cuando se compararon, las tasas de gestación obtenidas gracias al uso de la FSH en la estimulación fueron superiores a las obtenidas al utilizar hMG (25,2% frente a 19,7%;  $p < 0,01$ ), y éstas, a su vez, a las alcanzadas con el CC (13,4%;  $p < 0,01$ ). Las tasas acumuladas al 6º ciclo, son notablemente superiores en este grupo donde se utilizó FSH, alcanzando el 82,5%. En cambio, no se apreciaron diferencias al comparar los resultados de estimular con hMG o CC.

Además, otra interpretación de los resultados puede llevarse a cabo comparando respecto al resultado de los ciclos naturales, los resultados de los ciclos es-

timulados. Esto viene reflejado en la Tabla 4, de donde se interpreta que las tasas de gestación son de hasta más de 1,7 veces superiores en ciclos estimulados frente a los ciclos naturales. De todo ello, cabe deducir que la estimulación ovárica mediante FSH es la mejor opción terapéutica en los tratamientos de inseminación artificial con el uso de semen de donante.

Otra incógnita que se pretendía desvelar era la influencia de la patología masculina en los resultados, es decir, según el motivo de la IAD, los resultados que podemos obtener.

En la tabla 5, pueden verse las diferencias obtenidas. Los factores masculinos que mejor pronóstico ofrecían al ser tratados con IAD fueron la presencia de alteraciones genéticas susceptibles de ser transmitidas a la descendencia, y los casos de parejas que eran tratadas con IAD, al fallar sucesivos tratamientos de ICSI utilizando para ello semen de la pareja, con tasas de gestación por ciclo de entre el 75 y 80% (ambos estadísticamente diferentes de los demás:  $p < 0,01$  entre fallo de ICSI y varones seropositivos, y  $p < 0,001$  entre las dos con mejor tasa de gestación por paciente y el resto). En los demás casos, los resultados eran semejantes a la media general.

Se analizó de forma más profunda la diferencia entre las parejas cuyo varón presentaba una afuncionalidad espermatogénica, o bien en los que la espermatogénesis se encontrara gravemente alterada, dando en los eyaculados valores de movilidad, morfología o recuento muy por debajo de la normalidad. Los resultados pueden observarse en las Tablas 6 y 7, también en función, además, del tipo de tratamiento hormonal recibido por la mujer.

Al comparar entre las parejas con varones azoos-

**Tabla1**

*Resultados globales. ciclos naturales y estimulados*

Nº de Intentos	Nº de Ciclos	Nº de gestaciones	% de gestaciones (A)	Tasa acumulada de gestación % (C)
1	654	129	20,1	20,1
2	480	97	20,7	36,6
3	295	58	20,4	49,6
4	216	33	16,2	57,8
5	128	21	16,5	64,8
6	85	18	21,1	72,3
TOTAL	1858	356	19,1	
p> 0.05				

**Tabla 2***Tasa de gestación por paciente en un programa de IAD, con y sin estimulación ovárica.*

N° de Intent.	Ciclos naturales			N° de Intent.	Estimulados (CC, HMG, FSH)		
	Ciclos (Gestaciones)	Tasa Gestación (%)	Tasa Acumulada Gestacion		Ciclos (Gestaciones)	Tasa Gestación	Tasa Acumulada Gestacion
1	153 (21)	13,7	13,7	1	489 (105)	30,1	30,1
2	119 (12)	10,1	22,4	2	349 (85)	24,4	47,1
3	84 (11)	13,1	32,6	3	242 (49)	20,3	57,8
4	52 (6)	11,5	40,4	4	163 (29)	17,8	65,3
5	29 (2)	6,9	44,5	5	94 (18)	29,8	75,7
6	21 (3)	11,1	52,5	6	63 (15)	23,8	81,5
TOTAL	458 (55)	12,0		TOTAL	1400 (301)	21,5*	

p > 0.05 entre ciclos  
\*p < 0.001

**Tabla 3***Tasa de gestación por paciente en un programa de iad con estimulación ovárica*

Ciclo	Estimulación ovárica con Citrato de Clomifeno			Estimulación ovárica con HMG			Estimulación ovárica con FSH		
	N° de ciclos (Gestaciones)	Tasa de gestación	Tasa gestación Acumulada	N° Ciclos (Gestaciones)	Tasa de gestación	Tasa gestación Acumulada	N° de ciclos (gestaciones)	Tasa de gestación	Tasa gestación Acumulada
1	32 (5)	15,6	15,6	179 (36)	20,1	20,1	270 (65)	24,1	24,1
2	26 (3)	11,5	25,4	131 (33)	25,2	40,2	195 (50)	25,6	43,5
3	21(2)	9,5	32,5	89 (15)	16,9	50,3	130 (32)	24,6	57,4
4	16 (2)	12,5	40,9	50 (6)	12,0	56,2	94 (20)	21,3	66,5
5	13(2)	15,4	50,0	38 (5)	13,2	62,0	47 (12)	25,5	75,1
6	11(2)	18,2*	59,1	18 (3)	16,7**	68,3	30 (9)	30,0	82,5
	119 (16)	13,4		495 (98)	19,7		746 (188)	25,2*	

p > 0,05 entre ciclos  
\*p < 0,01  
\*\*p < 0,001

pérmicos y aquellas con FMS, las tasas de gestación por ciclo, si tenemos en cuenta únicamente ciclos naturales, son superiores en los casos de azoospermia p < 0,01. Evidentemente son también superiores, en cada caso (azoospermia o FMS) en los ciclos estimulados que en los ciclos naturales (p < 0,01).

En cambio, parece que la estimulación ovárica tiende a igualar los resultados entre los grupos, siendo estadísticamente comparables (p < 0,05). Las diferencias, por tanto, son mucho más pronunciadas en los ciclos naturales que en los estimulados (16,5% frente a 6,5% en un caso y 22,0 % frente a 20,1% en el otro, respectivamente).

Cuando los ciclos no son estimulados, existen mejores resultados en el caso de los pacientes azoospermicos en comparación con los pacientes con factor masculino severo, desde un 16,5% hasta un 6,5%. En cambio, y sorprendentemente, en los ciclos estimulados, el desarrollo de más de un folículo, tiende a equilibrar esta situación (22,3% por ciclo en azoospermia frente a 20,1% en factor masculino severo).

Otro factor importante estudiado, la edad, también ha demostrado ser de vital importancia para el resultado de éste tratamiento, lo que se desprende del análisis de los resultados en función del grupo de edad en el que las pacientes fueron incluidas. De nuevo,

**Tabla 4**

Tasas relativas de gestación en un programa de iad. resultados obtenidos con estimulación ovárica con C.C., hMG Y FSHhp con respecto a ciclos naturales (C.N.).

Grupo	Tasa relativa de gestación Después de 3 ciclos (*)	Tasa relativa de gestación Después de 6 ciclos (*)
C.C.	0,996	1,132
hMG	1,543	1,302
FSHhp	1,760	1,571
Estím. ovarica	1,773	1,552

(\*) Cociente entre la tasa de gestación acumulada después de 3 ó 6 ciclos del grupo con estimulación y la tasa de gestación del grupo de ciclo natural.

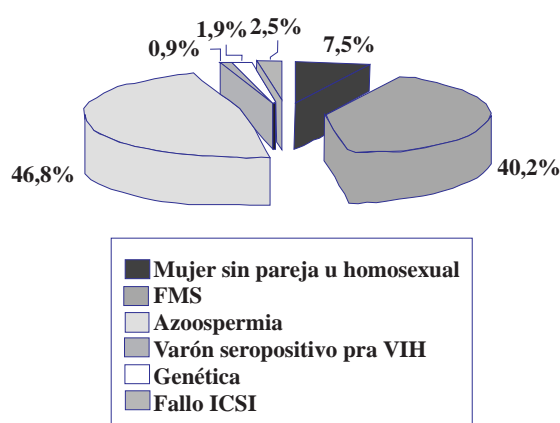
**Tabla 5**

Resultados de la IAD según la indicación

Indicación	Casos	Embarazos	Tasa gestación
Mujer sin pareja u homosexual	139	27	19,1
FMS	744	121	16,5
Azoospermia	866	180	21,1
Varón seropositivos para VIH	17	3	23,0
Genética	36	22	75,0*
Fallo ICSI	47	35	80,8 **, **

\*p< 0.001 entre Genética o Fallo de ICSI y el resto.

\*\*p< 0.01 entre Varón seropositivo para VIH y Fallo de ICSI.

**Indicaciones IAD**

también se tuvo en consideración si los ciclos eran estimulados o naturales, y los resultados vienen detallados en las Tabla 8 y 9.

En función de la edad, las pacientes fueron distribuidas en tres grupos diferentes, hasta 31 años, desde 31 hasta 35 años y a partir de 36 años, límite a partir del cual la mayoría de estudios está de acuerdo en que la capacidad reproductiva femenina se halla disminuida.

De la Tabla 8, se aprecia que existe una clara reducción en los resultados globales de las mujeres mayores de 36 años, aunque, sorprendentemente, no muy distinta a la obtenida en menores de 30 años. Los mejores resultados se obtienen en mujeres de la franja de edad intermedia, siendo estos estadísticamente significativos ( $p < 0,001$ ), cuando se comparan con cualquiera de los otros dos grupos.

Al considerar el tipo de ciclo, la tasa de gestación por ciclo en cualquier edad es superior en los ciclos estimulados, siendo más evidente a medida que las pacientes van aumentando su edad (Tabla 9). De nuevo, parece que la estimulación ovárica es capaz de mejorar el peor grupo hasta hacer comparables los resultados.

Otro análisis realizado fue llevado a cabo para determinar la influencia que el paso del tiempo tiene en la capacidad del semen (Tabla 10). Para ello, solamente se tuvieron en cuenta los datos de 416 inseminaciones, de las que solamente se utilizó la muestra de un donante de un día concreto, y no se utilizó parte de la muestra del mismo donante de dos congelaciones diferentes.

Los resultados (y la prueba estadística) claramente indican que, mientras eran comparables el número total de espermatozoides inseminados y la edad media de las mujeres, no existían diferencias estadísticamente significativas entre los grupos establecidos, ni en las tasas de gestación ni en las tasas de aborto, y a pesar de que la variabilidad entre los grupos existe, no observamos ninguna correlación evidente entre el tiempo que han permanecido las muestras de donante congeladas y un descenso en las tasas de gestación o un aumento en las de aborto.

Además, también se tuvo en cuenta el número total de espermatozoides móviles progresivos inseminados el primer día y el segundo, tanto por separado como conjuntamente, demostrando claramente que se necesitan más de 5 millones de móviles progresivos tantas veces como sea posible (en uno o en los dos días) para aumentar las tasas de gestación significativamente (Tabla 11).

De cualquier modo, estos datos deben corroborarse más aun, ya que el bajo número de casos hasta el momento incluidos hacen que sólo sea estadísticamente creíble en el caso de el primer día de inseminación y en el segundo, mientras que cuando se compara-

**Tabla 6***Tasa de gestación por ciclo y acumulada en pacientes azoospermicos o con factor masculino severo y ciclos naturales*

Azoospermia y ciclos naturales					Factor masculino severo y ciclos naturales			
Nº de Intentos	Nº de ciclos	Nº de gestaciones	% de gestaciones	Tasa acumulada %	Nº de ciclos	Nº de gestaciones	% de gestaciones	Tasa acumulada de gestación %
1	83	15	18,7	18,7	61	4	6,6	6,6
2	64	9	14,1	29,6	51	3	5,9	12,2
3	44	8	18,2	42,4	36	3	8,3	19,4
4	21	3	14,3	50,6	29	2	6,9	25,0
5	16	2	12,5	56,8	12	0	0,0	25,0
6	12	2	16,7	64,0	10	1	10,0	32,5
TOTAL	240	39	16,5*		199	13	6,5*	

p> 0,05 entre el número de ciclo  
\* p<0,01

**Tabla 7***Tasa de gestación por ciclo y acumulada en pacientes con factor masculino severo o azoospermia en un programa de iad con estimulación ovárica.*

Azoospermia y ciclos estimulados					Factor masculino severo y ciclos estimulados			
Nº DE intentos	Nº de ciclos	Nº de gestaciones	% de gestaciones (A)	Tasa acumulada de gestación (C)	Nº de ciclos	Nº de gestaciones	% de gestaciones	Tasa acumulada (C)
1	213	46	22,4	22,4	196	36	20,6	20,6
2	157	37	24,7	41,6	136	38	29,7	44,1
3	120	28	26,4	57,0	90	16	20,8	55,7
4	75	14	22,2	66,6	63	11	21,6	65,3
5	46	12	26,7	75,5	38	4	15,4	70,6
6	35	7	20,0	80,4	22	5	22,7	77,3
TOTAL	646	144	22,3		545	110	20,1	

p> 0,05 entre el número de ciclo y entre grupos

ba que ocurría cuando ambos días inseminaban números semejantes de espermatozoides, los resultados no eran definitivos a pesar de la clara diferencia inicial, y solo era significativo cuando se comparaban menos de 3 millones de espermatozoides móviles progresivos inseminados frente a más de 5.

## DISCUSIÓN

La inseminación artificial es la técnica más empleada en reproducción asistida. El uso de semen de donante para la inseminación, sin embargo, ha ido disminuyendo paulatinamente con los años gracias al

desarrollo de las técnicas de reproducción que permiten solventar los casos más graves con el uso del propio material genético del varón, sin riesgos y con tasas de éxito razonables.

Estas técnicas comprenden especialmente la ICSI, para varones con alteraciones graves en el semen, y, en menor medida, el diagnóstico preimplantacional para las enfermedades genéticas y el lavado seminal para los pacientes seropositivos.

No obstante, la IAD sigue siendo una técnica ampliamente utilizada. En España, según los datos de la Sociedad Española de Fertilidad (SEF), en el año 1999 solamente, se realizaron más de 2500 ciclos (4).

**Tabla 8***Influencia de la edad sobre las tasas de gestación por paciente en IAD en el conjunto de ciclos estimulados y naturales*

Edad	Ciclos (Pacientes)	Gestaciones	Tasa de gestación por ciclo %	Gestaciones Paciente %
< 30 años	776 (247)	132	17,0*	53,5
31 - 35 años	657 (270)	149	22,6*,+	57,0
>35 años	378(148)	61	16,1+	43,9
TOTAL	1811 (665)	342	19,0	

\* p<0,01  
+ p>0,05

**Tabla 9***Influencia de la edad sobre las tasas de gestación por ciclo y paciente en IAD en ciclos estimulados y naturales*

Edad	Ciclos estimulados				Ciclos naturales			
	Ciclos (PACIENTES)	Gestaciones	Tasa gestación /ciclo	Tasa Gestación /paciente	Ciclos (pacientes)	Gestaciones	Tasa gestación /ciclo	Tasa gestación /paciente
< 30 años	630(197)	113	17,9	57,0	146(50)	19	13,0	38,0
31 - 35 años	452(158)	125	27,6*	79,1	205(69)	24	11,7	34,7
>35 años	274(58)	50	18,2	86,2	104(35)	11	9,5	31,4
TOTAL	1356(413)	288	21,2	69,7	455 (154)	54	11,8	35,0

\* p<0,001

Estos datos indican que es fundamental el establecimiento de unos criterios claros de actuación sobre las pacientes que sean candidatas a estos tratamientos, y, para ello, no cabe duda de que el análisis cuidadoso de los resultados obtenidos nos proporcionará una información extremadamente valiosa.

Así pues, de nuestros resultados podemos extrapolar el perfil de las pacientes que mayores posibilidades de éxito tendrían con el uso de ésta técnica, y, además, ofrecer las expectativas claras que su caso concreto permite.

El análisis de los resultados de la IAD van a proporcionar una información todavía más valiosa acerca de la técnica de inseminación artificial en general, a causa del empleo de muestras de semen de donante, normalizando de ese modo el factor masculino, que en el análisis de los ciclos con semen del marido en una pareja infértil puede proporcionarnos una información sesgada, a causa de alteraciones ocultas en el semen (precisamente, aquellas que han evitado que tengan descendencia por el método natural).

En términos generales, las tasas de gestación por ciclo, paciente y acumuladas, son superiores con dife-

rencia a lo anteriormente publicado por diversos grupos, donde las tasas descritas van desde un 6,4% por ciclo a un 16,5%, al menos en los datos de los que la literatura internacional permite disponer (5).

En el registro de la SEF (4), las tasas conjuntas de 43 centros españoles llegan al 18% por intento, lo que indica que la calidad del servicio en nuestro país actualmente está a la altura de los mejores resultados mundiales.

En el primer análisis, respecto al tipo de estimulación, parece haber un acuerdo generalizado de nuestros resultados con la bibliografía disponible, según la cual se consiguen mejores resultados con una suave estimulación ovárica para el desarrollo de más de un folículo, que en un ciclo natural (6, con semen de marido y 7, con semen de donante).

Además, entre las diferentes posibilidades de estimulación, el uso de FSH es el que ofrece unos mejores resultados, en comparación con el uso de CC y HMG, aunque éstas últimas siguen siendo, a su vez mejores que el CN.

En los registros de la SEF, en cambio, las tasas con CC son las que ofrecen mayores garantías de éxi-

**Tabla 10**  
Influencia del tiempo que ha estado el semen del donante congelado en los resultados de la IAD

Tiempo	Entre 6 meses y 1 año (n=118)	1-1,5 años (n=109)	1,5-2 años (n=96)	2-2,5 años (n=45)	Más de 2,5 años (n=48)	Total (n=416)
Edad de la mujer (años)	33,3±0,5	32,3±0,5	34,0±0,5	33,4±0,5	31,3±0,5	33,0±0,5
Total a+b (millones)	6,1±0,6	7,2±0,5	7,4±0,7	5,8±0,3	6,8±0,9	6,8±0,3
Tasas embarazo	32,2%	25,7%	37,5%	24,4%	39,6%	31,7%
Tasas de aborto	16,2%	14,8%	11,4%	27,3%	5,3%	14,0%
p>0,05						

**Tabla 11**  
Numero total de espermatozoides móviles progresivos inseminados

	Primer día				Segundo día				Ambos días		
	<2 mill	2-3 mill	3-5 mill	>5 mill	<2 mill	2-3 mill	3-5 mill	>5 mill	<3 mill	3-5 mill	>5 mill
Numero de ciclos	23	83	114	97	22	86	111	92	49	49	44
Gestaciones	3	13	24	40	4	15	26	31	5	11	16
Tasa de gestación (%)	13,0**	15,6*	21,0+	41,2*,+,**	18,2	17,4**	23,4	33,6**	10,2+	22,4	36,3+

En este estudio se han analizado solamente los datos de los dos últimos años, ya que es desde esta fecha cuando se realizan sistemáticamente las inseminaciones en ciclos estimulados, y de este modo poder ser más comparables los resultados en función del semen, pues las estimulaciones son más uniformes, y el número de datos es estadísticamente suficiente.

+ p<0,01  
\*p<0,001  
\*\* p<0,025

to en IAD, seguramente debido al bajo número de ciclos realizados (4).

En otras publicaciones, sorprendentemente los autores son incapaces de demostrar ninguna diferencia entre los ciclos estimulados con CC o HMG y los ciclos naturales, si bien cabe destacar que las tasas de gestación presentadas son notablemente inferiores (entre 7% con HMG y 12,2% con CC) a las obtenidas en este trabajo. Esto podría deberse a diferentes factores, como mala administración de los fármacos, deficiencias en la selección o procesamiento de las muestras de semen de donante, o el hecho de utilizar inseminaciones únicas, frente a las dos inseminaciones que son realizadas en nuestro centro (8).

La decisión de realizar dos inseminaciones consecutivas esta basada en datos propios, en un estudio prospectivo randomizado que llega a las mismas conclusiones que otros disponibles en la literatura (9).

Existen otros estudios en que estas situaciones no son comparables, por no coincidir en el tiempo o por el hecho de que solamente se realizaban ciclos esti-

mulados en las pacientes que no concebían en ciclo natural (5).

Cabe destacar el trabajo multicéntrico realizado en Francia por la Federación CECOS, donde de un total de 6.083 casos, la tasa de gestación por ciclo se sitúa en un 8%. Así mismo, otros autores consiguen una tasa de gestación, sin realizar estimulación ovárica del 5 al 11%, observándose que realizando la estimulación, se incrementan las tasas de gestación en IAD y se consigue un mejor control y predicción del momento de la ovulación, junto con una mayor producción ovocitaria, siendo todo ello, sin duda, altamente beneficioso en pacientes que pudiesen presentar alguna disfunción ovárica, aumentando el número de ovocitos disponibles para que se dé la fecundación, y por tanto el número de embriones dispuestos para la implantación.

El segundo aspecto considerado es la diferencia entre los resultados obtenidos en mujeres cuya pareja está aquejada de azoospermia, o por el contrario, presenta graves alteraciones en el semen.

Al respecto nuestros resultados claramente demuestran que en mujeres con parejas azoospermicas, las posibilidades de conseguir gestaciones son ligeramente superiores, hecho que se confirma en los casos en los que se utiliza la estimulación ovárica suave. En los casos en los que se recurrió a la estimulación ovárica, en cambio, se encuentra una tendencia a equilibrar los resultados. En la bibliografía podemos encontrar trabajos con metodología diferente que alcanzan conclusiones semejantes (11, 12).

Los motivos radican en la posibilidad, aunque baja, de que varones con semen patológico consigan gestaciones de manera natural. En esta situación, dejando a un lado la intervención de un tercer compañero, la incidencia de un embarazo espontáneo procedente de sémenes patológicos, se explicaría por una exposición prolongada y/o una fertilidad femenina aumentada.

Esta situación nos induce a pensar que los casos dotados de una alta fertilidad femenina desaparecerían de la población de casos sin hijos, del grupo de factor masculino severo, y que de otra forma recurrirían a la IAD por la subfertilidad masculina.

Así en una población femenina existen mujeres fértiles, subfértiles e infértiles. La diferencia entre el grupo de azoospermia con relación al grupo de factor masculino severo es debida al hecho de la presencia de espermatozoides habiendo en este último posibilidades de conseguir gestación, con alguna de las mujeres fértiles. Este hecho hace que la población femenina correspondiente al grupo de factor masculino severo que acude a IAD tenga un menor número de mujeres fértiles, comportándose como una población femenina seleccionada, con una proporción de subfertilidad mayor.

Como esto no ocurre en los casos de IAD de maridos azoospermicos, la tasa de gestación para estos casos debe ser superior, tal y como describen los datos reflejados por Emperaire, en los que la tasa de embarazo acumulada y por ciclo fue de un 70 y de un 10% para la población azoospermica, comparada con un 49 y 7% para la población de factor masculino severo, siendo estas diferencias estadísticamente significativas.

Por número de casos, con una inmensa mayoría, los FMS y azoospermias son los principales motivos para IAD, mientras que también es importante el número de mujeres sin pareja masculina que se han sometido a éstos tratamientos, y que, además, ha ido aumentando paulatinamente con los años (datos no mostrados). Finalmente, y aunque en menor número, causas genéticas, fallos de ICSI y varones seropositivos para VIH.

Las tasas de gestación son muy similares en todos los grupos, exceptuando los fallos de ICSI y las anomalías genéticas, donde suben a cerca de un 80% por

ciclo. No dejan de ser sorprendentes estos resultados, aunque el bajo número de casos podría ser uno de los motivos que lo explique.

Considerando la edad de la paciente en el momento de la inseminación, se aprecia claramente que cuando esta se halla entre 31 y 35 años las probabilidades son mayores, decreciendo a partir de los 35 años, tanto en las gestaciones por paciente como en las acumuladas.

De cualquier modo, en las mujeres menores de 30 años, las tasas son también menores, en contra de lo que cabría esperar. Seguramente, la explicación se encuentra en la diferencia en las edades medias de las pacientes sometidas a IAD a lo largo de los años (datos no mostrados).

El retraso de la maternidad, fenómeno en la actualidad muy frecuente, ha hecho que, en los comienzos de estos tratamientos, hace aproximadamente una década, cuando los resultados eran peores, las edades de estas mujeres fueran bajas, mientras que en la actualidad esto se ha invertido.

Algo semejante ha ocurrido con los resultados, que han ido mejorando con los años. Así pues, el hecho que hace 10 años los resultados fueran peores y la media de edad de las pacientes menor, y que en la actualidad, los resultados han mejorado incluso más de 10 puntos porcentuales y la edad de las mujeres que son tratadas es mayor, podría dar explicación a este efecto, mientras que el grupo intermedio no se vería afectado.

El descenso paulatino en las tasas de gestación con la edad sí es apreciable, sin embargo en aquellos casos de ciclos no estimulados, por lo que la estimulación ovárica parece ser relevante en la equiparación de los resultados.

Otro punto de vista realmente importante, que es tema de preocupación de los pacientes con muestras de semen congelado y de los propios laboratorios de reproducción, es la influencia negativa que puede tener el tiempo transcurrido desde la congelación de una muestra de donante hasta su utilización sobre los resultados de la IAD o la fecundación in vitro.

Para ello, nosotros analizamos retrospectivamente las tasas de gestación y aborto entre grupos dependientes del tiempo que la muestra se ha guardado en los bancos de nitrógeno líquido.

De los resultados concluimos que, siendo los grupos comparables en cuanto a la edad de las pacientes y al total de espermatozoides móviles progresivos inseminados, no existe estadísticamente una diferencia entre una muestra que lleva 6 meses y otra que lleva más de 2,5 años.

Finalmente, se debe considerar el número total de

espermatozoides móviles progresivos inseminados en cada uno de los días de inseminación.

Dado las dificultades que entraña conseguir buenos donantes, y, sobre todo, que sus muestras presenten una buena capacidad para descongelar adecuadamente, este aspecto es de especial interés para el laboratorio, así como tratar de determinar los umbrales mínimos necesarios para conseguir buenas tasas de gestación.

De este modo, los niveles a partir de los cuales las tasas de gestación se ven claramente aumentadas, son los 5 millones de espermatozoides móviles inseminados. Estos niveles son especialmente difíciles de alcanzar, dada la dificultad de predecir la cantidad de semen que es necesario descongelar para que, tras la capacitación, se logren estos objetivos.

Estos datos, no obstante, deben confirmarse con estudios prospectivos y adecuadamente randomizados antes de que provoquen un cambio en la política del empleo de las muestras de semen. De confirmarse, y aumentar las tasas realmente, el hecho de necesitar mayores cantidades, harían de la IAD un procedimiento menos rentable, lo que también debería influir sobre los aspectos económicos.

De todos los datos anteriormente presentados, las pacientes "modelo" de inseminación artificial, para obtener los mejores resultados al emplear la IAD, deberían ser mujeres hasta 36 años, sin ningún hallazgo ginecológico, cuya pareja sea un varón azoospermico.

Desde el punto de vista médico y del Laboratorio, se debería llevar a cabo una sutil estimulación ovárica con FSH y hCG, para luego ser inseminada con más de 5 millones de espermatozoides móviles progresivos, en dos días consecutivos.

Por el contrario, se desaconsejaría la realización de IAD en mujeres de edad avanzada, y, sobre todo, sin estimulación ovárica, mientras que debe conseguirse una cantidad adecuada de espermatozoides con buena movilidad inseminados.

De estas formas, se garantizarían los mejores resultados a las pacientes subsidiarias de estas técnicas.

La IAD todavía será una de las prácticas en reproducción asistida más comunes en los próximos años, hasta el descubrimiento de nuevas metodologías que sean capaces de subsanar todos y cada uno de los problemas de fertilidad masculina.

## BIBLIOGRAFÍA

1. **Garrido N, Zuzuarregui JL, Meseguer M, y cols.:** (2002)Sperm and oocyte donor selection and management: experiences of 10 years follow-up over more than 2100 candidates. *Human Reproduction* 2002; 17 (12): 3142-3148.
2. **Meseguer M, Garrido N, Romero JL, y cols, A. Pellicer.:** Parameters affecting sperm survival after thawing in long-term frozen storage. *Fertil Steril* 76 Supplement 56th Annual Meeting American Society for Reproductive Medicine S-119.
3. **Vargas-Chavarria G, Meseguer M, Garrido N, Simón C, Remohí J, Pellicer A.:** Timing do not influence outcomes in double intrauterine insemination .*Fertil Steril*, 76 (suppl 3)Abstract Book of 57th Annual Meeting American Society for Reproductive Medicine. 2001, S-248.
4. **Ballezá JL, Matorras R, Viscasillas P y cols.:** Registro de inseminaciones (IAC-IAD). Sociedad Española de Fertilidad. *Rev Iber Fétil* 19 (1): 41-47.
5. **Botchan A, Hauser R, Gamzu R y cols.:** Results of 6139 artificial insemination cycles with donor spermatozoa. *Hum Reprod* 16(11): 2298-2304.
6. **Ombelet W, Puttemans P, Bosmans E.:** Intrauterine insemination: a first-step procedure in the algorithm of male subfertility treatment. *Hum Reprod*. 1995; 10 (Suppl 1), 90-102.
7. **Depeyre HT, Gordts S, Campo R y cols.:** Methods to increase the success rate of artificial insemination with donor semen. *Hum. Reprod*. 1994; (9): 661-663.
8. **Williams RS y Alderman J.:** Predictors of success with donor sperm. *Am J Obste Gynecol*. 2001; 185(2): 332-337.
9. **Matilski M, Geslevich Y, Ben-Ami M y cols.:** Two-day IUI treatment cycles are more successful than one-day IUI cycles when using frozen-thawed donor sperm. *J Androl*. 1998; (19): 603-607.
10. **Kovacs GT, Leeton JF, Mathews CD.:** The outcome of artificial donor insemination compared to the husbands fertility status. *Clin Reprod Fertil* 1982; 1: 295-299.
11. **Emperaire JC, Gauzere-Soumireu E, Audebert AJM.:** Female fertility and donor insemination. *Fertil Steril* 1982; (1): 90-93.