

Reproducción Asistida

SERONO

356

Morfología espermática, edad materna y niveles hormonales como predictores de éxito en inseminación artificial conyugal

Sperm morphology, female age and hormonal levels as successful predictors in intrauterine insemination

Zapardiel Gutiérrez I, De la Fuente Valero J, Álvarez Álvarez P, Martínez-Lara A, Herrero Gámiz S.

Servicio de Obstetricia y Ginecología. Hospital Universitario Santa Cristina.

Resumen

Las tasas de embarazo obtenidas mediante inseminación artificial varían en los diferentes estudios y dependen de múltiples factores. El objetivo de nuestro estudio es conocer la influencia de la morfología espermática, la edad materna y los niveles basales de FSH y estradiol en la tasa de embarazos obtenidos por inseminación artificial conyugal. Se realizó un estudio prospectivo, no randomizado, sobre 92 mujeres, analizando un total de 259 ciclos de inseminación artificial conyugal desde el 1 de Enero de 2005 y el 31 de Diciembre de 2006 en la consulta de esterilidad/infertilidad de nuestro hospital. A todas las pacientes se les realizó el estudio básico de infertilidad recomendado por la Sociedad Española de Fertilidad (SEF) añadiendo alguna determinación hormonal según cada caso concreto. En nuestro estudio, el número de muestras espermáticas con menos del 4% de formas normales suponen un 12%, entre el 4% y el 9% son el 38,2% y por encima del 9% un 49,4%, con tasas de gestación de 27,3%, 47,1% y 31,8 % respectivamente no resultando estadísticamente significativo. Las determinaciones hormonales analizadas fueron FSH, LH y estradiol no encontrando diferencias estadísticamente significativas entre sus niveles y las tasas de embarazo. Con respecto a la influencia de la edad materna, la tasa de gestación hasta los 35 años es del 43,9% y a partir de esa edad desciende hasta el 15,4% siendo significativa ($p=0,038$) la diferencia entre el grupo de pacientes que consiguieron embarazo respecto del que no. Podemos concluir que la morfología espermática y los niveles basales de FSH, LH y estradiol no se relacionan con las tasas de gestación. Sin embargo, hemos encontrado asociación estadística con la edad < 35 años por lo que lo consideramos el factor predictor más importante de la tasa de embarazo.

Palabras clave: Inseminación artificial. Morfología espermática. Edad. Niveles hormonales. Tasa embarazo

Correspondencia: Dr. D. Ignacio Zapardiel Gutiérrez
Servicio Ginecología y Obstetricia
Hospital Universitario Santa Cristina
C/ Maestro Vives Nº 2
28009 Madrid
e-mail: ignaciozapardiel@hotmail.com

Summary

The pregnancy rates obtained by intrauterine insemination vary in the different studies and they depend on multiple factors. The objective of our study is to know the influence of the sperm morphology, the maternal age and the basal levels of FSH and estradiol in the rate of pregnancies obtained by conjugal intrauterine insemination. It was carried out a prospective study, non randomized, on 92 women, analyzing a total of 259 cycles of conjugal intrauterine insemination from January 1st, 2005 to December 31st, 2006 in our hospital. We did to all the patients the basic study of infertility recommended by the Spanish Society of Fertility (SEF) adding some hormonal determination according to each concrete case. In our study, the number of spermatic samples with less than 4% of normal forms are 12%, between 4% and 9% they are 38.2% and above 9% are 49.4%, with rates of gestation of 27.3%, 47.1% and 31.8% respectively not being statistically significant. The hormonal analyzed determinations were FSH, LH and estradiol not finding differences statistically significant between their levels and the pregnancy rates. Regarding to the influence of the maternal age, the gestation rate until the 35 years is of 43,9% and from that age in advance it descends until 15.4% being significant ($p=0.038$) the difference among the group of patients that got pregnancy and the one that no. We can conclude that the spermatic morphology and the basal levels of FSH, LH and estradiol are not related with the gestation rates. However, we have found statistical association with the age < 35 years considering it the factor most important to predict the pregnancy rates.

Key words: Intrauterine insemination. Sperm morphology. Age. Hormonal levels. Pregnancy rate.

INTRODUCCIÓN

Entre las técnicas de reproducción asistida la inseminación artificial presenta tres características, entre muchas otras, que la convierten en la primera opción de tratamiento de las parejas estériles que cumplen los criterios apropiados para su realización: sencillez de la técnica, bajo coste y menor riesgo, en comparación con el resto de técnicas de reproducción asistida. Está indicada, sobre todo, en esterilidades debidas a factor masculino, cervical, idiopáticas, en mujeres jóvenes y con escaso tiempo de esterilidad, entre otras.

La estimulación ovárica controlada que suele formar parte de éste tratamiento nos aporta varios beneficios, entre los que destaca el conocer con gran exactitud el momento de la ovulación, y así, poder depositar los espermatozoides dentro del período hábil de fecundación y en las cercanías del lugar idóneo para la fertilización, contrarrestando el papel que pueda jugar el azar, esto hace que la tasa de gestación por paciente y ciclo se vea incrementada.

Además, la muestra de semen que se introduce está seleccionada, habiendo sido eliminados numerosos elementos nocivos, a saber, leucocitos y espermatozoides muertos o con escasa motilidad, los cuales, se piensa, que pueden generar radicales libres que interfieren con la capacidad funcional de los espermatozoides sanos (1,2).

Las tasas de embarazo varían en los diferentes estudios y dependen de múltiples factores.

El objetivo de nuestro estudio es conocer la influencia de la morfología espermática, la edad materna y los niveles basales de FSH y estradiol en la tasa de embarazos obtenidos por inseminación artificial conyugal.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio prospectivo, no randomizado, sobre 92 mujeres que, entre el 1 de Enero de 2005 y el 31 de Diciembre de 2006, se sometieron a estimulación ovárica e inseminación artificial en la consulta de esterilidad/infertilidad de nuestro hospital por trastornos de la capacidad reproductiva.

Se establecieron los siguientes criterios de inclusión: edad ≥ 18 y ≤ 40 años, esterilidad femenina por disfunción cervical, ovulatoria, endometriosis tipo I o II, factor tubárico unilateral, FSH basal ≤ 12 UI/L y esterilidad masculina con recuento de espermatozoides móviles (REM) ≥ 3 millones/mL y esterilidad inmunológica o de origen desconocido; y como criterios de exclusión: edad < 18 o > 40 años, factor tubárico bilateral, REM < 3 millones, endometriosis tipo III o IV y FSH basal > 12 UI/L (fallo ovárico oculto).

A todas las pacientes se les realizó el estudio básico de infertilidad recomendado por la Sociedad

Española de Fertilidad (SEF) añadiendo alguna determinación hormonal según cada caso concreto, incluyendo anamnesis, exploración física, analítica general, serología, ecografía ginecológica y determinaciones hormonales: en 1ª fase (días 3 a 5 del ciclo) FSH, LH, 17-beta estradiol, prolactina y TSH. En fase mesolútea (días 20 a 22 del ciclo) progesterona, estradiol y prolactina. Además se realiza seminograma con REM. Pruebas alternativas: histerosalpingografía y/o laparoscopia diagnóstica.

Todos los ciclos fueron estimulados artificialmente con FSH recombinante controlando el crecimiento folicular con ecografías seriadas. La presencia de al menos un folículo, y como máximo tres de un tamaño > de 18 mm, nos indica el momento en el que debemos estimular la ovulación con HCG recombinante, programándose la inseminación en las 36 horas siguientes.

Los criterios de cancelación del ciclo fueron: por hiporrespuesta, si tras 21 días de estimulación hormonal con aumento de dosis semanal no se consigue ningún folículo en fase de crecimiento; y por hiperrespuesta si se observan 4 o más folículos mayores de 18 mm.

La inseminación se realizó con semen conyugal capacitado mediante técnica de Swim-up depositándose en cavidad uterina o en su defecto en canal cervical mediante una sonda intrauterina de inseminación 120040 MF de Laboratoire CCD (Figura 1). En caso de no gestación se inicia un nuevo ciclo, hasta un número máximo de 4 por paciente.



Figura 1

Sonda de inseminación 120040MF de Laboratoire CCD

Se realizó la recogida sistemática de los datos durante cada visita configurando un archivo que fue analizado con el paquete estadístico SPSS 13.0. Para el análisis descriptivo de los datos se han empleado la media, desviación estándar y el rango. La estadística analítica se ha realizado con el test T-Student para variables independientes y con el test Chi-cuadrado para variables cualitativas, fijando un nivel de significación de $p < 0,05$.

RESULTADOS

De 678 pacientes que acudieron a la consulta de esterilidad/infertilidad en el período comprendido desde el 1 de Enero de 2005 hasta el 31 de Diciembre de 2006, un total de 92 pacientes fueron seleccionadas para el programa de inseminación artificial de nuestro hospital. La edad media \pm desviación estándar fue de $32,86 \pm 3,53$ años (rango de 25-40 años) y la de sus parejas fue $34,32 \pm 4,34$ años (26-49 años). El índice de masa corporal (IMC) de las pacientes fue de media $22,88 \pm 3,56$ (17,58-34,82). Y los años de esterilidad de las parejas fueron de media $2,34 \pm 1,85$ años (1-12 años).

De estas 92 pacientes, 77 padecían esterilidad de tipo primaria (83,69%) y 15 de tipo secundaria (16,31%), consiguiendo unas tasas de gestación del 35,1% en las primarias y del 40% en las secundarias (Figura 2).

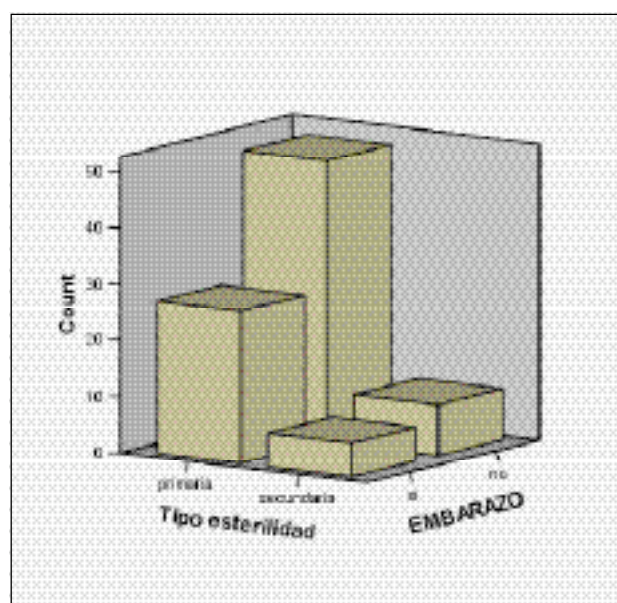


Figura 2

Distribución muestral según consecución de embarazo y tipo de esterilidad

Se realizaron un total de 259 ciclos de inseminación artificial conyugal en un total de 92 pacientes, consiguiendo 33 gestaciones lo que supone una tasa de éxito por ciclo del 12,74%.

En nuestro estudio, el número de muestras espermáticas con menos del 4% de formas normales suponen un 12%, entre el 4% y el 9% son el 38,2% y por encima del 9% un 49,4%, con tasas de gestación de 27,3% , 47,1% y 31,8 % respectivamente. Al analizar estos valores agrupándolos según la consecución de gestación (Tabla 1), no se observa significación estadística con el test T-Student ($p=0,85$) y lo mismo ocurre cuando estos datos los agrupamos según el porcentaje de formas normales analizando los datos con el test Chi-cuadrado, obteniendo una $p=0,29$.

Con respecto a la influencia de la edad materna, la tasa de gestación hasta los 35 años es del 43,9% y a partir de esa edad desciende hasta el 15,4% siendo significativa ($p=0,038$) la diferencia entre el grupo de pacientes que consiguieron embarazo respecto del que no (Tabla 1), no habiendo diferencias significati-

vas ($p=0,85$) en el porcentaje de formas espermáticas normales (Tabla 2).

Las determinaciones hormonales analizadas fueron FSH, LH y estradiol, los resultados de este análisis se muestran en la Tabla 1, obteniéndose para las tres hormonas una $p>0,05$ cuando se analizan los datos entre el grupo que obtuvo gestación y el que no, no encontrando diferencias estadísticamente significativas entre sus niveles y las tasas de embarazo.

CONCLUSIONES

El factor masculino está presente en al menos el 40% de las parejas estériles. De todos los parámetros seminales, la morfología espermática es la que juega un papel más determinante en éste tipo de etiología (3). Los criterios de normalidad de la morfología espermática se establecen, hoy en día, en base a los criterios de la OMS y/o los desarrollados por Kruger, en 1986; En el año 1992, la OMS estableció el umbral

Tabla 1

Estadístico T para las distintas variables del estudio comparando grupo de pacientes que consiguió gestación frente a grupo de fracasos

VARIABLES	Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias						
	Levene	Significación	Estadístico t	Grados de libertad	bilateral	Diferencia de medias	Límite superior de la diferencia	95% intervalo de confianza para la diferencia	
								Inferior	Superior
Porcentaje de formas espermáticas normales	.006	.938	.053	87	.958	.284	5,333	-10,315	10,883
Edad materna	4,246	.042	-2,118	75,356	.038	-1,528	.722	-2,965	-.081
FSH	2,595	.111	-.962	90	.339	-.555	.577	-1,703	.692
LH	2,097	.151	.806	90	.422	.795	.987	-1,160	2,756
Estradiol	2,404	.125	-.998	89	.321	-13,012	13,033	-38,908	12,884

Tabla 2

Estadístico T para el porcentaje de formas espermáticas normales comparando grupo de pacientes mayores de 35 años frente a grupo de menores de 35 años

VARIABLES	Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias						
	Levene	Significación	Estadístico t	Grados de libertad	bilateral	Diferencia de medias	Error típico de la diferencia	95% intervalo de confianza para la diferencia	
								Inferior	Superior
Porcentaje de formas espermáticas normales	,651	,422	,197	87	,845	1,127	5,730	-10,262	12,516

de formas anormales, para poder hablar de teratozoospermia, en el 30% de todos los espermatozoides de una muestra. En 1999 4, éste criterio se equipara con el de Kruger, el cual considera una muestra teratozoospermica cuando posee más del 14% de formas anormales.

Van Waart et al (5), en el año 2001, publica un metaanálisis acerca del valor predictivo de los criterios de Kruger y los de la OMS; Respecto a los primeros, de nueve estudios revisados, seis les conferían un valor predictivo positivo y en tres éste no se evidenciaba. Por lo que respecta a los criterios de la OMS (con un punto de corte del 30% de formas anormales) también fueron nueve los estudios revisados, con idénticos resultados a los anteriores. De acuerdo a lo hallado en su metaanálisis, estos autores recomiendan que si el porcentaje de formas normales es > 4%, es factible recomendar la inseminación artificial como primera opción terapéutica, con independencia de otros parámetros. Si esa cifra es ≤ 4% pero otros parámetros son adecuados (REM > 3x10⁶, movilidad > 50%, 2 o más folículos preovulatorios) se pueden

intentar hasta 4 ciclos de inseminación. En la literatura existen publicadas tasa de gestación de 3,8, 18,5 y 29,9% en pacientes con menos del 4% de formas normales, entre el 4-9% y con más del 9%, respectivamente (6). Nuestros datos establecen que no hay diferencias estadísticamente significativas con respecto al porcentaje de formas normales entre el grupo de pacientes que consiguió la gestación y el que no. Esto habla a favor de la no influencia de la morfología espermática en los resultados de la inseminación artificial conyugal.

En la mujer, la edad condiciona de forma evidente su capacidad de reproducción, observándose una disminución de la capacidad reproductora a partir de los 35 años, que se acentúa más a partir de los 40. Ésta pérdida de potencial reproductivo se ha relacionado con una disminución de la calidad oocitaria (elevadas tasas de anomalías cromosómicas) y de la receptabilidad uterina (7,8). Por otro lado, existen numerosos datos en la literatura que confirman que la eficacia de los tratamientos de fertilidad también disminuye con la edad. Sahakyan (9) et al en 1999, observa cómo la tasa

de embarazo en parejas sometidas a inseminación artificial conyugal disminuye a partir de los 35 años (17%), similar a lo acontecido en nuestros resultados. Además al analizar el porcentaje de formas espermáticas normales de cada grupo de edad, poniendo el punto de corte en esos 35 años, observamos que no existen diferencias entre los dos grupos, por lo que las tasas de gestación obtenidas no están sesgadas por este factor.

La exploración del funcionalismo ovárico debe incluir las determinaciones plasmáticas basales de FSH, LH y estradiol (medidos entre el tercer y quinto día del ciclo). La primera, nos da información acerca de la reserva ovocitaria de la mujer, estando aumentada cuando ésta reserva es insuficiente (fallo ovárico oculto). Pocos estudios han correlacionado estos niveles basales con los resultados de la inseminación artificial con estimulación ovárica. Si están descritos en el caso de fecundación in vitro o de inseminaciones en ciclos naturales, relacionándose unos niveles basales elevados de estas hormonas con un peor pronóstico. En nuestro estudio no hallamos diferencias estadísticamente significativas, en ninguno de los parámetros hormonales, entre los ciclos que alcanzaron gestación y los que no, probablemente porque dentro de los criterios de inclusión figuran pacientes con niveles basales < 12 UI/L.

En nuestro estudio la morfología espermática y los niveles basales de FSH, LH y estradiol no se relacionan con las tasas de gestación. Sin embargo, hemos encontrado asociación estadística con la edad < 35 años por lo que lo consideramos el factor predictor más importante de la tasa de embarazo.

BIBLIOGRAFÍA

1. **Vogel** FR, **van Kooij** RJ, **te Velde** ER, **Verhoef**

- J.:** Influence of polymorphonuclear granulocytes on the zona-free hamster oocyte assay. *Hum Reprod*, 1991 Sep; 6 (8):1104-7.
2. **Aitken RJ, Clarkson JS.:** Significance of reactive oxygen species and antioxidants in defining the efficacy of sperm preparation techniques. *J Androl*, 1988 Nov- Dec; 9 (6): 367-76.
3. **Coetzee K, Kruger TF, Lombard CJ.:** Predictive value of normal sperm morphology: a structured literature review. *Hum Reprod Update*, 1998 Jan-Feb; 4 (1): 73-82. Review
4. **WHO.:** laboratory manual for the examination of human semen and sperm-cervical mucus interaction, 4th ed. Cambridge University Press, 1999.
5. **Van Waart J, Kruger TF, Lombard CJ, Ombelet W.:** Predictive value of normal sperm morphology in intrauterine insemination (IUI): a structured literature review. *Hum Reprod Update*, 2001 Sep-Oct; 7 (5): 495-500.
6. **Lee RK, Hou JW, Ho HY, Hwu YM, Lin MH, Tsai YC, Su JT.:** Sperm morphology analysis using strict criteria as a prognostic factor in intrauterine insemination. *Int J Androl*, 2002 Oct; 25 (5): 277-80.
7. **Navot D, Bergh PA, Williams MA, Garrisi GJ, Guzman I, Sandler B, Grunfeld L.:** Poor oocyte quality rather than implantation failure as a cause of age-related decline in female fertility. *Lancet*, 1991 Jun 8; 337 (8754):1375-7.
8. **Cano F, Simon C, Remohi J, Pellicer A.:** Effect of aging on the female reproductive system: evidence for a role of uterine senescent in the decline in female fecundity. *Fertil Steril*, 1995 Sep; 64 (3): 584-9
9. **Sahakyan M, Harlow BL, Hornstein MD.:** Influence of age, diagnosis and cycle number on pregnancy rates with gonadotropin-induced controlled ovarianhyperstimulation and intrauterine insemination. *Fertil Steril*, 1999 Sep; 72 (3):500-4