

11204



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA

**INSEMINACIÓN ARTIFICIAL A LAS 24 HORAS
CONTRA 36 HORAS POST INDUCCIÓN DE
OVULACIÓN: COMPARACIÓN DE
RESULTADOS**

T E S I S
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE
SUB-ESPECIALIDAD EN:
**BIOLOGÍA DE LA
REPRODUCCIÓN HUMANA**
P R E S E N T A :
DR. JOSÉ DE JESÚS RIVERA HUERTA

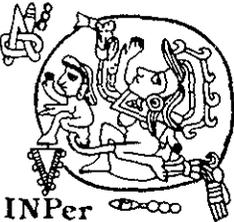
COMISION DE ESPECIALIZACION
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U. N. A. M.

PROFESOR TITULAR:

DR. ANTONIO ESPINOSA DE LOS MONTEROS MENA

TUTORES:

DR. JUAN CARLOS BARROS DELGADILLO
DR. EDUARDO ORTIGOSA CORONA



INPer

MÉXICO, D.F.

INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA

2003



DIRECCION DE ENSEÑANZA

23

[Handwritten signature]

[Handwritten signature]

[Handwritten signature]

1



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

DEDICATORIA.

A mi madre
Martha
A mi esposa
Ma Esther
y a mis hijos
Maria Fernanda
Y Emmanuel

INDICE DE CONTENIDOS.

Contenido	Página
Marco teórico	4
Planteamiento del problema	6
Antecedentes bibliográficos	7
Justificación	11
Objetivos	12
Hipótesis	12
Diseño del estudio	13
Metodología	13
Variables del estudio	17
Plan de análisis	18
Análisis de resultados	20
Comentario	31
Conclusiones	35
Bibliografía	36
Anexo 1	40
Anexo 2	41
Índice de tablas y figuras	42
Índice de figuras	43

MARCO TEORICO.

Síntesis de proyecto.

El siguiente estudio es un ensayo clínico aleatorio, prospectivo, longitudinal y comparativo, cuyo objetivo principal fue evaluar el efecto, en términos de embarazo de la inseminación artificial homologa (IAH) a las 24 horas, comparado con la inseminación a las 36 horas, en un grupo de pacientes que se sometió a hiperestimulación ovárica controlada (HOC) y tenían diagnóstico de infertilidad primaria

El estudio tuvo una duración de 8 meses e incluyó un grupo de mujeres con diagnóstico de infertilidad primaria por factor endocrino-ovárico, proveniente de la consulta externa de la clínica de esterilidad Dichas mujeres candidatas a IAH, se sometieron a HOC con menotropinas u hormona foliculo estimulante recombinante y se distribuyeron en forma aleatoria en 2 grupos el primer grupo se inseminó a las 24 horas y el segundo grupo a las 36 horas

Todas las pacientes recibieron información precisa sobre este estudio y aquellas que aceptaron intervenir, otorgaron su consentimiento informado por escrito para su inclusión

Al inicio del estudio, a cada una de las pacientes se les interrogó los principales datos clínicos y demográficos, una vez iniciado el ciclo menstrual, comenzaron la HOC a partir del día 3 del ciclo con menotropinas (HMG) u hormona foliculo estimulante recombinante (FSHr) a una dosis de 150 UI / día, y a partir del octavo día se inició monitoreo folicular ultrasonográfico para evaluar su desarrollo y sobre la base de esto se modifico la dosis del medicamento utilizado en caso de ser necesario Una vez que se encontraron 2 o más folículos de 18 mm se indujo la ovulación con hormona gonadotropina coriónica (hGC) a una dosis de 10000 UI y se programó la IAH distribuyéndola en forma aleatoria, en el primer grupo a las 24 horas y en el segundo a las 36 horas Para sustentar el diagnóstico de embarazo, se cuantificó la subunidad β de la hGC dos semanas

después de la IAH, en caso de que el resultado fuese positivo (> 5 mUI/mL) se realizó un ultrasonido obstétrico a las 6 semanas post IAH y se diagnosticó el embarazo cuando se observó el embrión viable con frecuencia cardíaca presente, lo cual representó el éxito reproductivo para nuestro estudio. Una vez que se alcanzó esta etapa se dio por concluido el objetivo de nuestro estudio.

En caso de que no se lograra el embarazo, se sometieron a nuevos ciclos de HOC mas IAH a las 36 horas, como viene haciéndose actualmente en el servicio, hasta lograr el embarazo o completar 4 intentos como máximo mientras existiera indicación. Estos últimos procedimientos ya no fueron parte de nuestro estudio.

Con lo anterior, basados en el conocimiento teórico del proceso ovulatorio post aplicación de hCG, se pretendió evaluar si la IAH a las 24 horas post inducción de ovulación podría mejorar el porcentaje de embarazo, al compararla con la IAH a las 36 horas y de esta manera utilizar esta técnica o las dos en forma rutinaria en pacientes con infertilidad primaria.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

La IAH es uno de los procedimientos mas utilizados en el campo de la reproducción asistida, y en el Instituto Nacional de Perinatología no es la excepción. Existen variaciones al someter a las pacientes a este procedimiento, que van desde los requisitos necesarios para iniciar la hiperestimulación, el tipo de medicamento, la forma de monitorizar el crecimiento folicular y el tiempo de inseminación posterior a la inducción de la ovulación, entre otras ¹

Estudios recientes demuestran que el tiempo ideal para la inseminación, en las pacientes con estimulación ovárica controlada es de 36 horas posteriores a la inducción de la ovulación con hGC, ya que la ruptura folicular se presenta hasta las 39 horas en promedio posteriores a la aplicación de hGC¹⁵, sin embargo otros autores, sostienen que el embarazo acontece como resultado de la relación sexual, en un intervalo de hasta 6 días previos a la ovulación en pacientes con fertilidad intacta ¹⁶

Existen diversos factores que pueden modificar el resultado de la HOC más IAH, que son señalados en diversos reportes³¹. En estudios descriptivos realizados en el Instituto Nacional de Perinatología en 1999 se encontró, en población abierta, un porcentaje de embarazo de 8.4%, donde aparentemente la forma de analizar a las pacientes dio lugar a los resultados ²⁻³. Con la intención de eliminar este sesgo, este estudio analizó prospectivamente una población dividida aleatoriamente en 2 grupos, que incluyeron pacientes con infertilidad primaria por factor endocrino ovárico, de características ginecológicas similares e indicación de HOC más IAH.

La única diferencia entre estos grupos consistió en la reducción del tiempo entre la inducción de la ovulación con la aplicación de hGC y la inseminación, a partir de lo cual se contrastaran los éxitos reproductivos.

ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS.

La inseminación artificial es la técnica de reproducción asistida en la cual una muestra preparada de semen es inyectada por medio de una cánula a través del canal cervical directamente hacia la cavidad uterina, con el fin de conseguir una gestación ¹

La primera inseminación artificial realizada en humanos, a finales del siglo XVII, se atribuye a John Hunter, en Londres. El semen del esposo con hipospadía, fue recogido en una jeringa y depositado en la vagina de la esposa, consiguiendo gestación. Posteriormente, en 1838, Girault en Francia, realizó inseminaciones conyugales en 10 mujeres, logrando 8 gestaciones ¹

En el año de 1953 se publicó por primera vez el uso de semen criopreservado por Bunge y Sherman y su utilidad hoy en día es principalmente para aquéllas parejas con factor masculino severamente alterado o que cursen con azoospermia

Las indicaciones de la IAH son actualmente el factor cervical no susceptible de ser tratado médicamente, parejas con factor masculino alterado de manera leve o moderada, endometriosis mínima o leve, factor endócrino-ovárico y en las parejas que cursen con infertilidad de causa no determinada

Según criterios de la Sociedad Americana de Fertilidad (AFS) 1990, con el fin de asegurar que el semen se encuentre libre de enfermedades transmisibles, el semen debe permanecer al menos durante seis meses criopreservado y los donadores deben tener los exámenes negativos (VIH, Hepatitis B y C, Citomegalovirus, Herpes virus, VDRL, etc) , para enfermedades transmisibles antes y después de dichos seis meses ¹

La inseminación artificial, ha logrado incrementar sus tasas de éxito a lo largo de la historia, lo cual ha sido posible por la inclusión, dentro del viejo concepto de inseminación artificial, de los avances tecnológicos y el mejor conocimiento de la fisiología

La inseminación artificial viene utilizándose como terapia para diferentes problemas en la pareja infértil desde hace años, siendo actualmente la técnica de reproducción asistida más utilizada en cuanto al número de procedimientos de todos los centros de infertilidad y clínicas ginecológicas ¹

Desde el comienzo de su aplicación, con ciclos espontáneos y depositando el eyaculado no tratado en vagina, cérvix o in útero, son numerosas las técnicas que se han ido desarrollando para mejorar los resultados ^{1,4,5}

El desarrollo de las diferentes técnicas de inseminación responde, en primer lugar, a un intento de aproximar la fecundación por inseminación, a la fisiológica, siendo por tanto el objetivo en este sentido, depositar aquellos espermatozoides de mejor calidad, lo más cerca posible de la porción ampular de la trompa

En segundo lugar, se trata de mejorar los resultados en términos de gestación clínica e intrauterina. Así, la mejor técnica será aquella que combine el procedimiento más fisiológico con el mayor porcentaje de embarazos

En tercer lugar, con objeto de ofrecer la técnica fisiológica más adecuada a cada una de las indicaciones para inseminación artificial, pueden ser aplicadas diferentes técnicas según se trate de una inseminación con semen de donante o del cónyuge en la que el objetivo puede ser mejorar la calidad de los espermatozoides y acercarlos al lugar de fecundación, eliminar la barrera que supone un moco cervical hostil o un canal cervical impracticable, o simplemente poder depositar espermatozoides en el tracto genital femenino en casos de eyaculado inexistente o inadecuado ¹

En cada uno de éstos será posible practicar la técnica de inseminación que solucione el problema concreto, si bien en muchos centros, se utiliza para la gran mayoría de los casos, aquella técnica con la que en general, se consiguen mejores resultados

La técnica de la inseminación artificial intrauterina permite tratar de forma sencilla la infertilidad de causa cervical al tiempo que, las técnicas utilizadas para la preparación del semen

mejoran considerablemente la calidad del mismo, haciendo posible la utilización de la inseminación intrauterina en casos de infertilidad endocrino ovárica, infertilidad masculina o de causa desconocida, como ya se enumeró, con buenos resultados ⁶⁻⁷

El volumen de semen depositado en la cavidad uterina, varía entre 0.5 - 1.0 mililitro, basado en el hecho de que con la inyección transcervical de un volumen inferior a 0.4 mililitros de un contraste radioopaco, éste no llega a la porción ampular de las trompas, lugar en el que fisiológicamente tiene lugar la fecundación ¹

La inyección del semen se realiza habitualmente depositando la totalidad del volumen a inseminar en el transcurso de 30 segundos a un minuto

Por lo general, los ciclos de inseminación se repiten en meses sucesivos hasta un número de ciclos que oscila en la mayoría de los grupos entre 4 y 6, procurando de esta forma aumentar la probabilidad de gestación de la pareja, aunque se ha reportado que el 87% de las pacientes se embarazan en los primeros 3 ciclos del tratamiento ⁸

En relación a lo anterior, está reportado que existen mejores resultados al utilizar la hiperestimulación ovárica controlada, ya sea con menotropinas, citrato de clomifeno, ó únicamente hormona foliculo estimulante junto con la IAH, todos estos medicamentos con diferentes resultados de éxito,⁹⁻¹¹ pero con mejores resultados que la IAH con ciclos naturales

Habitualmente, el número de días de inseminación / ciclo es de uno (pre - ovulatorio) o dos (pre - ovulatorio y ovulatorio), programándose en ciclos estimulados, el primero y segundo día tras la administración de hormona Gonadotropina Coriónica (hCG) En este punto ha habido diferencias respecto al adaptar el tiempo de inseminación al tiempo de ovulación en el orden de aumentar el porcentaje de embarazo

Yusman en 1970 publica que la ovulación probablemente ocurre entre las 24 a 36 horas posteriores a la elevación inicial de la hormona leutinizante o 12 a 24 horas posteriores al pico

máximo de la misma ¹² La OMS basada en lo anterior realiza investigaciones en las cuales concluye, que es probable estimar la ovulación en un 90% de los casos, ya que ésta se presenta, entre las 16 a 48 horas después de la elevación inicial en la concentración de la hormona leutinizante o entre 3 y 36 horas después del pico máximo ¹¹⁻¹⁴ Lo cual ocurre con la aplicación de hGC, ya que esta última actúa induciendo el pico de LH, la madurez folicular final y la ovulación, tal y como lo hace la LH nativa

Testart en 1982 en Clamart, Francia, tomando en cuenta los datos obtenidos por la OMS y teniendo el mismo objetivo, desarrolla un estudio en donde no confirma los mismos resultados, estimando que la ovulación se puede presentar hasta las 39 horas posteriores al pico de hormona leutinizante ¹⁵

Wilcox con el fin de demostrar los días en que era más frecuente el embarazo en pacientes sin problema de esterilidad y con ciclos de ovulación espontánea, demuestra que el embarazo se presenta en las 24 horas posteriores a la ovulación Harlap encuentra que el número de embarazos en el día de la ovulación es del doble de los que ocurren después del día de la ovulación Dunson tomando en cuenta dos estudios que se enfocaron en estimar la probabilidad de embarazo en los días periovulatorio y utilizando un método estadístico para ajustar el error de los resultados de ambos estudios, mostró la alta probabilidad de embarazo en el primer día posterior a la ovulación La OMS para determinar la fase fértil del ciclo menstrual realiza un estudio multicéntrico prospectivo en 1983 y 1984 encontrando que la probabilidad mas alta de embarazo ocurre con coito un día anterior a la ovulación ¹⁶⁻²⁰

Otros estudios han comparado grupos de pacientes manejadas con estimulación ovárica controlada e inseminación intrauterina realizada dentro de las 24 horas después de haber detectado el pico de hormona leutinizante o de haber aplicado hGC, con un grupo de mujeres que no recibió medicamentos y solo asesoría con respecto al coito programado durante el periodo periovulatorio,

encontrando un 34% de éxito de embarazo en el grupo de intervención comparado con el 8.9% en el grupo control.²¹⁻²²

En algunos estudios se ha justificado que la inseminación intrauterina debe realizarse dentro de las 12 a 24 horas posteriores a la aplicación de gonadotropina coriónica humana, ya que provee un número suficiente de espermatozoides móviles en el momento más cercano a la ovulación ²³⁻²⁵ Además Royston determina en 1979 que la sobrevivencia del espermatozoide es de 24 horas y del óvulo de 12 horas, lo cual justificaría lo anterior ²⁶

La evidencia corrobora que en los ciclos naturales, los embarazos son más frecuentes en las primeras 24 horas posteriores a la ovulación, de allí se deriva la idea de que este fenómeno podría ser similar en la HOC e IAH

Sabemos que el tiempo de la inseminación no es el único factor que puede alterar los resultados de la IAH ²⁻³ por lo que ante la diversidad de datos referentes al tiempo de inseminación y ovulación, es necesario profundizar en su investigación para mejorar los resultados de éxito, y para otorgar una oportunidad mayor a cada pareja al modificar esta técnica

JUSTIFICACION.

Hasta la fecha, existe en la literatura controversia respecto a cual podría ser el mejor intervalo entre la aplicación de hGC y la inseminación artificial después de la hiperestimulación ovárica controlada en pacientes infértiles

Por lo anterior, al modificar el tiempo de la inseminación (24 horas), y al compararla con el tiempo habitual (36 horas) se pretendió determinar cual es él mas adecuado y de esta manera elevar las posibilidades de la pareja para lograr el embarazo y con ello contribuir al incremento en el porcentaje de embarazo de la IAH dentro del instituto

Así mismo se podría ampliar el concepto de la ventana útil o período fértil útil para realizar la IAH

OBJETIVOS E HIPÓTESIS

OBJETIVOS

1 - Comparar la proporción de éxitos reproductivos (embarazo) realizando la inseminación artificial homóloga a las 24 horas posteriores a la aplicación de hormona gonadotropina coriónica en pacientes con hiperestimulación ovárica controlada y la inseminación a las 36 horas en pacientes con infertilidad primaria por factor endocrino ovárico

HIPÓTESIS

El resultado reproductivo de la inseminación artificial homóloga posterior a la aplicación de hGC en pacientes con infertilidad primaria bajo HOC usando un intervalo de 24 horas tiene una proporción de éxitos mayor en comparación con el intervalo de 36 horas

OBJETIVOS E HIPÓTESIS

OBJETIVOS

1 - Comparar la proporción de éxitos reproductivos (embarazo) realizando la inseminación artificial homóloga a las 24 horas posteriores a la aplicación de hormona gonadotropina coriónica en pacientes con hiperestimulación ovárica controlada y la inseminación a las 36 horas en pacientes con infertilidad primaria por factor endocrino ovárico

HIPÓTESIS

El resultado reproductivo de la inseminación artificial homóloga posterior a la aplicación de hGC en pacientes con infertilidad primaria bajo HOC usando un intervalo de 24 horas tiene una proporción de éxitos mayor en comparación con el intervalo de 36 horas

DISEÑO DEL ESTUDIO.

Se trata de un ensayo clínico aleatorio, con diseño cuasi – experimental, longitudinal, replicativo, analítico y cerrado en una sede única

METODOLOGÍA.

Se realizó en el Instituto Nacional de perinatología, con una duración aproximada de 8 meses (15 noviembre 2001 al 15 julio 2002), y que abarcó un período de reclutamiento y tratamiento, un periodo de seguimiento y otro de observación y análisis

UNIVERSO, UNIDADES DE OBSERVACION, METODOS DE MUESTREO, Y TAMAÑO DE LA MUESTRA

El universo del estudio fueron todas aquellas pacientes que consultaron a la clínica de Esterilidad del Instituto Nacional de Perinatología que con diagnóstico de infertilidad primaria por factor endocrino ovárico eran candidatas a inseminación artificial homóloga durante el año 2000, esta cantidad fue de 266 pacientes

La infertilidad primaria se consideró como la falta de embarazo posterior a 24 meses de relaciones sexuales en mujeres menores a 30 años y sin embarazo después de 12 meses en mujeres de 30 a 35 años, con intervalos regulares sin la utilización de métodos anticonceptivos

La muestra se calculó de aquellas pacientes que con diagnóstico de infertilidad primaria por factor endocrino ovárico (que resultó ser una proporción de 0 30) y habiendo llevado a cabo por lo menos cuatro ciclos de tratamiento con inducción de ovulación o HOC más coito programado, no habían logrado embarazo Éstas pacientes fueron enviadas a la clínica de reproducción asistida con el fin de programarles tratamiento a base de HOC más IAH, donde cumplieron con los requisitos ya especificados en las normas

DISEÑO DEL ESTUDIO.

Se trata de un ensayo clínico aleatorio, con diseño cuasi – experimental, longitudinal, replicativo, analítico y cerrado en una sede única

METODOLOGÍA.

Se realizó en el Instituto Nacional de perinatología, con una duración aproximada de 8 meses (15 noviembre 2001 al 15 julio 2002), y que abarcó un período de reclutamiento y tratamiento, un periodo de seguimiento y otro de observación y análisis

UNIVERSO, UNIDADES DE OBSERVACION, METODOS DE MUESTREO, Y TAMAÑO DE LA MUESTRA

El universo del estudio fueron todas aquellas pacientes que consultaron a la clínica de Esterilidad del Instituto Nacional de Perinatología que con diagnóstico de infertilidad primaria por factor endocrino ovárico eran candidatas a inseminación artificial homóloga durante el año 2000, esta cantidad fue de 266 pacientes

La infertilidad primaria se consideró como la falta de embarazo posterior a 24 meses de relaciones sexuales en mujeres menores a 30 años y sin embarazo después de 12 meses en mujeres de 30 a 35 años, con intervalos regulares sin la utilización de métodos anticonceptivos

La muestra se calculó de aquellas pacientes que con diagnóstico de infertilidad primaria por factor endocrino ovárico (que resultó ser una proporción de 0 30) y habiendo llevado a cabo por lo menos cuatro ciclos de tratamiento con inducción de ovulación o HOC más coito programado, no habían logrado embarazo. Éstas pacientes fueron enviadas a la clínica de reproducción asistida con el fin de programarles tratamiento a base de HOC más IAH, donde cumplieron con los requisitos ya especificados en las normas

del Instituto como son La ausencia de patología sistémica, cérvix sano sin infecciones genitales, incluyendo cultivos negativos de chlamydia y micoplasma, HIV, VDRL y antígeno hepatitis B negativos, sin patología TORCH, Citología cervico vaginal normal, perfil tiroideo normal, FSH < 10 mUI/ml, Prolactina < 25ng/ml, histerosalpingografía, laparoscopia diagnóstica y ultrasonido ginecológico normales^{2-3,28}

Las pacientes seleccionadas tenían diagnóstico de factor endocrino ovárico alterado, esto es, pacientes en los grupos I y II de la Organización Mundial de la Salud (OMS), pacientes anovulatorias por hiperandrogenismo no idiopático y las pacientes con tiroidopatía y con hiperprolactinemia bajo tratamiento

La muestra seminal se capacitó en el laboratorio de reproducción asistida con técnica de Isolate, la cual consisten en una vez recolectada la muestra por masturbación con una abstinencia de 3-6 días, se mantiene a una temperatura de 37° C/ hasta que la muestra se licue, posteriormente se valoran parámetros fisicoquímicos (color, volumen, viscosidad y licuefacción) y microscópicos (densidad espermática, movilidad y morfología) de acuerdo a los criterios de la organización mundial de la salud.³¹

Una vez valorada la muestra , se toma 1 ml de Isolate lower y 1 ml de isolate upper (uno sobre el otro) en un tubo cónico, posteriormente se coloca la muestra seminal con medio de cultivo en proporción de 1:1, se centrifuga a 2000 rpm por 10 minutos, se elimina el sobrenadante y sobre el botón se añaden 2 ml de medio HTF con albúmina al 5% , se centrifuga nuevamente se elimina el sobrenadante y se agrega al botón nuevamente 2 ml de HTF con albúmina al 5% y se centrifuga a 2000 rpm por 5 minutos, se elimina el sobrenadante y se agrega 0.5 ml de HTF con albúmina al 5% y se valora la densidad, la movilidad y la morfología espermática al microscopio antes de inseminar

El tamaño de la muestra representativo con respecto a la proporción de pacientes con infertilidad primaria de causa endocrino ovárica en relación con el total de pacientes con infertilidad en general se calculó con base a la fórmula:²⁷

$$n = \frac{Z^2 pq}{d^2}, \text{ donde}$$

n = Tamaño de la muestra

Z = Nivel de confianza (95%)

p = Proporción de casos sin la característica de interés (0.70)

q = Proporción de casos con la característica de interés (0.30)²

d = Tamaño del error aceptado para el tamaño de la muestra (0.10)

Sustituyendo

$$n = \frac{(1.96)^2(0.70)(0.30)}{(0.10)^2}$$

$$n = 80$$

El estudio fue revisado y aprobado por el Comité de Investigación y Bioética de Instituto Nacional de Perinatología previo a su inicio recibiendo el registro número 3000 645 2002

A todas las pacientes se les informó la naturaleza del estudio y una vez aceptada su participación, otorgaron su consentimiento firmado para poder ser incluidas en el mismo (anexo1)

El tamaño de la muestra mínima ideal (n = 80) fue distribuido en forma aleatoria para cada uno de los siguientes grupos

Grupo 1 43 pacientes que iniciaron hiperestimulación ovárica con menotropinas u hormona foliculo estimulante recombinante a una dosis de 150 UI/día a partir de 3er día del ciclo en forma continua, realizando seguimiento folicular desde el octavo día, aumentando ó disminuyendo las dosis del medicamento de acuerdo al seguimiento folicular, una vez que hubieron 2 ó mas foliculos con diámetro \geq de 18 mm se valoró el momento de aplicación de hGC a una dosis de 10000 UI y se inseminó a las 24 horas posteriores a su aplicación

grupo 2 51 pacientes iniciaron el mismo tratamiento de estimulación ovárica y seguimiento folicular pero a diferencia del primer grupo, éste se inseminó a las 36 horas posteriores a la aplicación de hGC

Las dosis de los medicamentos utilizados para la estimulación ovárica y el seguimiento se determinaron de acuerdo al protocolo consignado en las normas que utiliza el servicio de Reproducción asistida del Instituto Nacional de Perinatología²⁷

Una vez hecha la distribución de las pacientes previo inicio de tratamiento, se recabaron los siguientes datos edad, índice de masa corporal (IMC) y tiempo de la infertilidad Al final de la estimulación y al haber realizado la inseminación, se recabaron otros datos o variables como fueron el número de días de estimulación ovárica, tipo de medicamento, número total de folículos maduros, día de la aplicación de hGC y finalmente si existió o no embarazo

Para evaluar el diagnóstico de embarazo, se cuantifico la subunidad β de la hGC dos semanas después de la IAH, y si el resultado fue positivo (> 5 mUI/mL) se realizó un ultrasonido obstétrico a las 6 semanas post IAH, diagnosticándose el embarazo cuando se observó el embrión con latido cardiaco que represento el éxito reproductivo para nuestro estudio Una vez alcanzada esta etapa concluyó el objetivo de nuestro estudio

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

CRITERIOS DE INCLUSION Y EXCLUSION

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes de 25 a 35 años de edad
- Pacientes sin antecedentes de IAH previa
- Diagnóstico de infertilidad primaria por factor endocrino-ovárico según los señalado anteriormente
- Índice de masa corporal menor o igual a 29 kg/m^2 , calculado por la siguiente formula

$$\text{IMC} = \text{peso} / \text{talla}^2$$
- Contar con histerosalpingografía y laparoscopia diagnóstica que demostró permeabilidad tubaria por lo menos unilateral sin adherencias
- Factor masculino normal con última espermotobioscopia directa (EBD) con los siguientes valores mínimos Densidad igual ó $> 20 \times 10^6/\text{ml}$, índice de motilidad (A+B) = ó $> 50\%$ y morfología = ó $> 30\%$ ³⁷
- FSH sérica menor de 10 mUI/ml determinada entre los días 3-5 del ciclo menstrual.
- Ausencia de infecciones genitales en la pareja, corroborado clínicamente y por cultivos de secreción vaginal y semen respectivamente

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes que no cumplieron con el seguimiento folicular ó que no acudieron a la inseminación artificial
- Pacientes que desertaron del estudio
- Pacientes que no hayan respondido a la HOC, esto es, pacientes que estando bajo el tratamiento de HOC, no alcanzaron un diámetro folicular de por lo menos 10 y/o 12mm en el día 8 y 10 de estimulación respectivamente o que no alcanzaron a tener por lo menos dos o más folículos mayores o igual a 18mm en el día de la aplicación de la hGC

VARIABLES DEL ESTUDIO

Variable	Categoría	Unidad de medición	Tipo de escala
1 - Grupo	A - 24 B - 36	Horas	Razón
2 - Edad	Única	Años cumplidos	Razón
3 - I M C	Única	Kgrs /M ²	Razón
4 - Tiempo de infertilidad	Única	Años	Razón
5 - Número de días de estimulación ovárica	Única	Días	Razón
6 - Tipo de medicamento (HMG ó FSHr)	Única	UI/día	Razón
7 - Número total de folículos \geq de 18 mm por US al aplicar hGC	Única	Imagen	Razón
8 - Día del ciclo en que se aplica hGC	Única	Día	Razón
9 - Diagnóstico de embarazo por U S	a - No b - Si	Imagen	Dicotómica
10 - Número de espermatozoides post capacitación	Única	Millones/ml	Razón

RECOLECCION DE DATOS

- Ver cronograma de actividades

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

PLAN DE ANALISIS

El análisis dependió del tipo de variable en estudio

A - Descriptiva

Variables universales

Edad, IMC, tiempo de infertilidad, tipo de medicamento (HMG ó FSHr) utilizado por las pacientes, número de folículos \geq de 18mm, número de días de estimulación ovárica, día de aplicación de hGC

Variable Independiente

Tipo de tratamiento, inseminación A 24 hrs B 36 hrs

Variables dependientes

Embarazo clínico diagnosticado por ultrasonido

ASPECTOS ETICOS

Se trata de una investigación con riesgo mínimo de acuerdo con el reglamento vigente de la ley general de salud en materia de investigación para la salud ³⁸

ORGANIZACION.

RECURSOS HUMANOS Y MATERIALES

RECURSOS HUMANOS

- Disponibles en el INPER
- La investigación se realizó por médicos adscritos del servicio y residentes de la especialidad de Biología de la Reproducción

RECURSOS MATERIALES

Fue necesario que los pacientes adquirieran los medicamentos utilizados para la hiperestimulación ovárica como fueron HMG (Pergonal, Serono, México) y FSHr (Gonal F, Serono, México ó Puregon, Organon, Holanda), y el resto de material utilizado para la inseminación corrió a cargo de la institución

CAPACITACION DE PERSONAL

No se requirió

FINANCIAMIENTO

Éste fue mixto, tanto el costo de los medicamentos como el seguimiento folicular ultrasonográfico fue pagado por la paciente y el resto por la institución

ANÁLISIS DE RESULTADOS

Análisis estadístico

Las pruebas estadísticas utilizadas fueron para el caso en donde la variable dependiente era numérica se utilizó la prueba de t de Student no pareada, y en el caso de variables nominales o categóricas se utilizó la prueba de Chi², ó exacta de Fisher

Descripción de la muestra

La muestra consistió en 94 pacientes con infertilidad primaria por factor endocrino ovárico que fueron sometidas a un tratamiento de inseminación artificial post HOC. La edad de las pacientes osciló entre los 23 y los 35 años (media = 31.2). El índice de masa corporal de toda la muestra fue en promedio de 24.12, y las pacientes tenían al comienzo del tratamiento un promedio de 6.43 años de infertilidad. Las pacientes fueron aleatoriamente asignadas a dos grupos, el grupo A de 43 pacientes fue inseminada 24 horas después de la administración de Gonadotropina Coriónica, y el grupo B de 51 pacientes que fue fertilizada 36 horas después ó post hCG.

Influencia de las variables universales sobre la variable independiente o grupos de estudio

Para probar si la asignación a cada grupo se había realizado de manera aleatoria, se buscaron diferencias entre los grupos en las variables de edad, índice de masa corporal, tiempo de infertilidad y número total de espermatozoides móviles post capacitación, que son variables que no pueden ser manipulados por el experimentador.

Para la variable de edad, se encontró que las medias eran muy similares entre los dos (Tabla 1), sin que se encontraran diferencias significativas entre los dos grupos ($t = 1.109$, $p = 0.27$)

Tabla 1 Medias y medidas de dispersión de las edades de las pacientes en cada uno de los grupos experimentales

	N	Media	Varianza	Desv Est	Err Est
T24h	43	31.605	11 721	3 424	522
T36h	51	30.863	9 361	3 060	428

Tampoco se encontraron diferencias entre los grupos en la variable de índice de masa corporal ($t = 0.26$, $p = 0.795$), siendo las medias muy similares (Tabla 2)

Tabla 2 Medias y medidas de dispersión del índice de masa corporal de las pacientes en cada uno de los grupos experimentales

	N	Media	Varianza	Desv Est	Err Est
T24h	43	24.047	3.760	1.939	296
T36h	51	24.176	7.548	2.747	385

Asimismo, el tiempo previo de infertilidad no mostró diferencias entre los grupos ($t = 1.642$, $p = 0.104$), como se muestra en la Tabla 3

Tabla 3 Medias y medidas de dispersión del tiempo previo de infertilidad de las pacientes en cada uno de los grupos experimentales

	N	Media	Varianza	Desv Est	Err Est
T24h	43	7.000	8.476	2.911	444
T36h	51	5.941	10.736	3.277	459

Para el cálculo del número real de espermatozoides móviles pos capacitación se multiplicó la densidad espermática por la movilidad espermática (espermatozoides con movilidad A + B)

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

dividido entre 100. En esta variable las medias de ambos grupos también fueron similares entre los grupos (Tabla 4), por lo que no se encontraron diferencias significativas ($t = 0.076$, $p = 0.9399$)

Tabla 4 Medias y medidas de dispersión del número total de espermatozoides móviles de las parejas de las pacientes en cada uno de los grupos experimentales

	N	Media	Varianza	Desv Est	Err Est
T24h	43	64.015	783.769	27.996	4.269
T36h	51	64.467	873.818	29.560	4.139

Así mismo, se analizó la influencia que otras variables universales pudieran haber tenido sobre el tiempo de inseminación encontrándose

Dado que las pacientes fueron sometidas a HOC con FSHr o hMG con el fin de producir el mínimo ó un número adecuado de folículos maduros para ser sometidas a la inseminación, se analizaron las variables de días de estimulación, número de folículos y día de aplicación de la gonadotropina coriónica humana

Esto se realizó con el fin de valorar, si en alguno de los 2 grupos estudiados el factor endocrino ovárico alterado tenía el mínimo impacto y además para observar si no existía una influencia del tratamiento sobre cada grupo experimental (24 y 36 hrs) excepto en el tiempo de inseminación

Los días de estimulación previa fueron muy similares entre los dos grupos, como se muestra en la Tabla 5 No se encontraron diferencias estadísticas entre los grupos ($t = 0.496$, $p = 0.6211$)



Tabla 5 Medias y medidas de dispersión de los días de estimulación previa de las pacientes en cada uno de los grupos experimentales

	N	Media	Varianza	Desv Est	Err Est
T24h	43	8 977	2 023	1.422	217
T36h	51	8 843	1 415	1 189	167

El número de folículos maduros que resultaron del tratamiento es otra variable en la cual no hubo diferencias estadísticamente significativas ($t = 0.524$, $p = 0.608$) Los resultados se muestran en la Tabla 6

Tabla 6 Medias y medidas de dispersión del número de folículos maduros de las pacientes en cada uno de los grupos experimentales

	N	Media	Varianza	Desv Est	Err Est
T24h	43	2 930	1 543	1.242	189
T36h	51	2 804	1 201	1 096	153

En la variable del día de aplicación de la gonadotropina coriónica las medias fueron muy parecidas entre los grupos (Tabla 7) por lo que no se encontraron diferencias significativas entre los grupos ($t = 0.367$, $p = 0.714$)

Tabla 7. Medias y medidas de dispersión del día de aplicación de la gonadotropina a las pacientes en cada uno de los grupos experimentales

	N	Media	Varianza	Desv.Est	Err Est
T24h	43	11 674	2 558	1 599	244
T36h	51	11 569	1 410	1 188	166

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

Efecto del tiempo de inseminación sobre el embarazo.

Una vez que se determinó que los dos grupos experimentales no tuvieron diferencias en las variables universales, se procedió a evaluar el efecto de los diferentes tiempos de inseminación sobre la variable dependiente (embarazo)

Las frecuencias observadas fueron muy parecidas entre sí, como se muestra en la Tabla 8. El análisis estadístico no reveló ninguna diferencia significativa entre ellos (Prueba exacta de Fisher, $p = 0.7773$)

Tabla 8 Frecuencias observadas en el número de embarazos resultantes de cada tiempo de inseminación

	T24h	T36h	Totales
Sin Embarazo	36 (83.73 %)	44 (86.26 %)	80 (85.11 %)
Con Embarazo	7 (16.27 %)	7 (13.72 %)	14 (14.89 %)
Totales	43	51	94

Gráficamente se representa de la siguiente manera

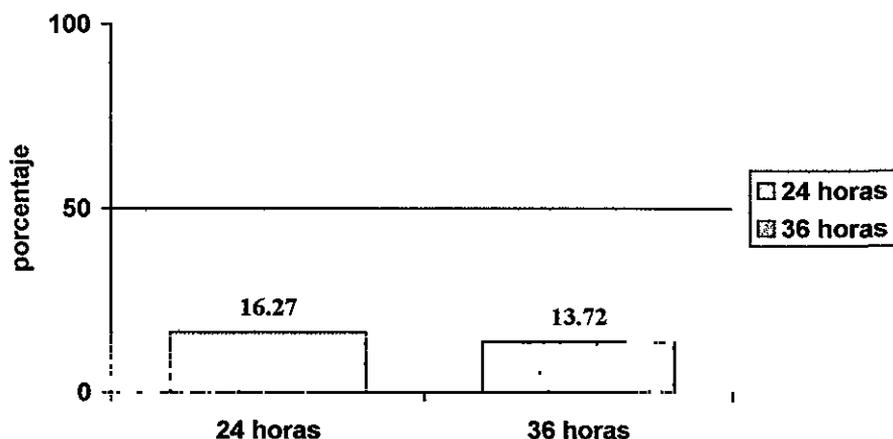


Figura 1. Porcentaje de embarazos en cada tiempo de inseminación

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Las complicaciones detectadas en los 2 grupos de estudio fueron , dos abortos, un embarazo ectópico y dos embarazos gemelares, donde una de dos pacientes presento síndrome de hiperestimulación ovárica grado II el cual se soluciono sin complicaciones

Efecto de las variables universales sobre la probabilidad de embarazo.

Se estudió la posibilidad de que las variables edad, IMC, tiempo de infertilidad, número de días de estimulación, número total de folículos maduros desarrollados durante la estimulación ovárica y el día de la aplicación de hGC, pudieran haber influido en el éxito o fracaso relacionado al tiempo de inseminación (24 vs. 36 horas) posterior a la aplicación de hCG para que se presentase el embarazo

La media de la edad de las pacientes que lograron embarazarse fue muy parecido a la edad de las que no lo lograron, como se muestra a continuación en la Tabla 9 No se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($t = 0.789$, $p = 0.432$)

Tabla 9. Medias y medidas de dispersión de la edad de las pacientes que resultaron con embarazo y las que no lo lograron

	N	Media	Varianza	Desv Est	Err Est
Sin Embarazo	80	31.313	11.154	3.340	373
Con Embarazo	14	30.571	6.571	2.563	685

Con respecto al índice de masa corporal de las pacientes, se pudo observar que las pacientes que lograron el embarazo tuvieron un índice menor que las que no lo lograron (Tabla 10), sin embargo esta diferencia no alcanzó a ser significativa ($t = 1.662$, $p = 0.1$)

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

Tabla 10. Medias y medidas de dispersión del índice de masa corporal de las pacientes que resultaron con embarazo y las que no lo lograron

	N	Media	Varianza	Desv Est	Err Est
Sin Embarazo	80	24.288	5 980	2.445	.273
Con Embarazo	14	23 143	3 670	1 916	.512

Gráficamente se representa de la siguiente manera

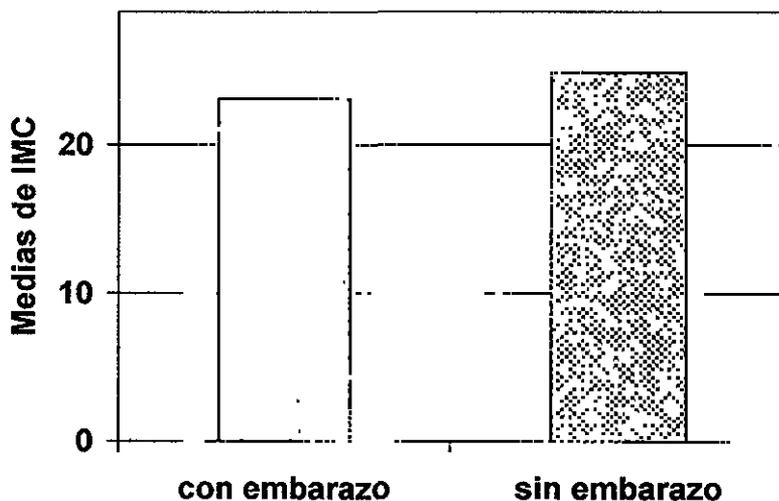


Figura 2 Medias (\pm error estándar de la media) del índice de masa corporal para las pacientes que resultaron con embarazo y las que no lo lograron

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

El tiempo de infertilidad fue muy similar para las pacientes que lograron embarazo con las que no lo lograron, como se puede observar en la siguiente Tabla 11. Como es de esperarse, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos ($t = 0.647$, $p = 0.519$).

Tabla 11 Medias y medidas de dispersión del tiempo de infertilidad de las pacientes que resultaron con embarazo y las que no lo lograron

	N	Media	Varianza	Desv Est	Err Est
Sin Embarazo	80	6 338	10 252	3 202	.358
Con Embarazo	14	6 929	8 071	2.841	759

Los días de estimulación entre las pacientes con embarazo fueron ligeramente mayores que los de las pacientes sin embarazo, como se puede ver en la Tabla 12 Sin embargo, esta diferencia no alcanzó a ser estadísticamente significativa ($t = 1.89$, $p = 0.062$)

Tabla 12 Medias y medidas de dispersión de los días de estimulación de las pacientes que resultaron con embarazo y las que no lo lograron

	N	Media	Varianza	Desv Est.	Err Est
Sin Embarazo	80	8 800	1 656	1 287	144
Con Embarazo	14	9 500	1 500	1 225	327

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Gráficamente se representa de la siguiente manera:

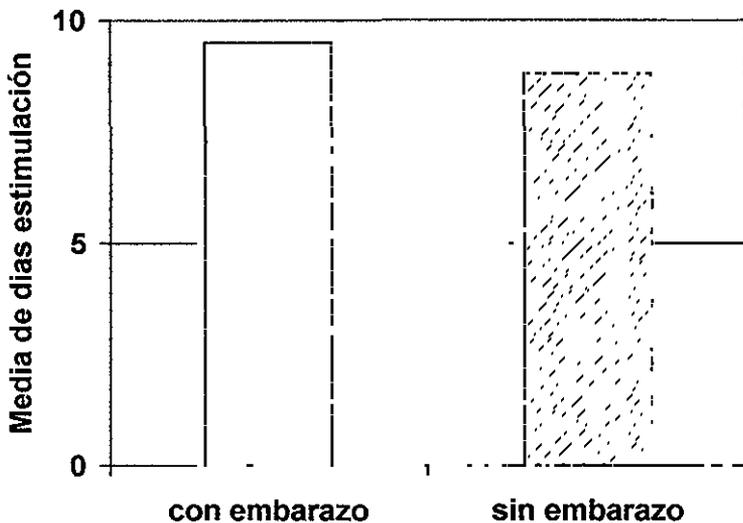


Figura 3 Medias (\pm error estándar de la media) de los días de estimulación para las pacientes que resultaron con embarazo y las que no lo lograron

Con respecto al tipo de medicamento (HMG ó FSHr) que se aplicaron las pacientes, no se encontró que alguno de estos tuviera significancia estadística sobre la probabilidad de embarazo ($\chi^2 = 0.422$, $p = 0.6185$) como se muestra en la tabla 13

Tabla 13 Frecuencias observadas para el tipo de medicamento utilizado en las pacientes que lograron embarazo y las que no lo hicieron

	Con embarazo	Sin embarazo	Total
HMG	12(85.71%)	73(91.25%)	85(90.42%)
FSHr	2 (14.28%)	7 (8.75%)	9 (9.57%)
total	14	80	94

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

También se encontró que el número de folículos maduros no fue un factor en el cual se encontraran diferencias entre las pacientes embarazadas y las que no lo fueron, como se puede ver por las medias parecidas en ambos casos (Tabla 14) No se encontraron diferencias estadísticas entre las pacientes ($t = 0.481$, $p = 0.631$).

Tabla 14 Medias y medidas de dispersión del número de folículos de las pacientes que resultaron con embarazo y las que no lo lograron

	N	Media	Varianza	Desv Est.	Err Est
Sin Embarazo	80	2.837	1.302	1.141	128
Con Embarazo	14	3.000	1.692	1.301	348

Con respecto al día de aplicación de la gonadotropina, se pudo observar que el valor fue muy similar entre las pacientes con embarazo y las que no lo obtuvieron (Tabla 15), por lo que no hubo diferencias entre los grupos ($t = 0.075$, $p = 0.94$)

Tabla 15 Medias y medidas de dispersión del día de aplicación de la gonadotropina de las pacientes que resultaron con embarazo y las que no lo lograron

	N	Media	Varianza	Desv Est	Err Est
Sin Embarazo	80	11.613	1.810	1.345	150
Con Embarazo	14	11.643	2.709	1.646	440

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

El número de espermatozoides móviles post capacitación de la pareja de las pacientes tampoco mostró diferencias entre las pacientes que lograron embarazo y las que no lo lograron, como se puede observar en la Tabla 16 No hubo diferencias significativas entre las pacientes en ambas condiciones ($t = 0.268$, $p = 0.789$)

Tabla 16 Medias y medidas de dispersión del número total de espermatozoides móviles de las pacientes que resultaron con embarazo y las que no lo lograron

	N	Media	Varianza	Desv Est	Err Est.
Sin Embarazo	80	64 594	811 635	28 489	3 185
Con Embarazo	14	62 356	956 546	30 928	8 266

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

Comentario.

La inseminación artificial intrauterina homóloga aunada a la estimulación ovárica forma parte de las técnicas de reproducción asistida más utilizadas y ampliamente aceptadas para el tratamiento de la infertilidad

Se ha observado que la inseminación artificial en pacientes con inductores de la ovulación tienen un mayor número de embarazos, al compararla con coito programado en pacientes con infertilidad inexplicable, obteniendo Aboughar una tasa de embarazo de 20.1% por ciclo²¹

Zeyneloglu en 1998 realiza un meta análisis en donde se comparan investigaciones entre la efectividad de la inseminación artificial homóloga vs coito programado en pacientes con infertilidad inexplicable sometidas a estimulación ovárica previa menotropinas o FSHr, confirmando que el acompañar la hiperestimulación ovárica con inseminación artificial produce mejores resultados que la hiperestimulación ovárica más coito, presentando una razón de momios común de (1.84, 95% CI 1.30-2.62) revelando el significativo efecto de la inseminación²⁹

Por lo tanto está claro que la inseminación artificial homóloga acompañada previamente de una hiperestimulación ovárica mejora las tasas de embarazo en mujeres infértiles. Aunque es importante señalar que existen factores dados por las características de las pacientes como por las variantes en la hiperestimulación ovárica y en la inseminación artificial que pueden en un momento dado afectar o mejorar las tasas de embarazo

Tomando en cuenta lo anterior, se ha propuesto desde inseminar en 2 tiempos diferentes, durante el mismo ciclo de hiperestimulación ovárica posterior a la aplicación de hGC, justificando que la primera inseminación podría proveer un número suficiente de espermatozoides móviles al inicio de la ovulación y la segunda inseminación proporcionaría espermatozoides adicionales para fertilizar aquellos ovocitos en las subsecuentes ovulaciones, y de esta forma aumentar la tasa de

embarazos,³⁰ Contrariamente tanto Ramson como Khalifa concluyeron en sus estudios que el aumentar el número de inseminaciones, no incrementa el porcentaje de embarazos por ciclo^{31,32}

Asimismo Gould dio a conocer que el espermatozoide sobrevive en el aparato genital, hasta por 5 días posteriores a una inseminación por lo que junto con lo previamente señalado no se justificaría mas de una inseminación

Fischer al intentar definir el intervalo de tiempo entre la aplicación de hGC y la ruptura folicular, encontró que existe una gran variabilidad en el intervalo entre la ovulación y la aplicación de hGC, lo que podría explicar porqué el porcentaje de embarazos con estimulación ovárica, aplicación de hGC e inseminación artificial es tan variable²⁵

Lo anterior es retomado por Anderson²⁴ que se da a la tarea de estimar el tiempo entre la ruptura folicular posterior a la aplicación de hGC en pacientes con infertilidad inexplicable bajo estimulación ovárica con citrato de clomifeno, realizando seguimiento folicular cada hora posterior a la aplicación de hGC hasta la ruptura folicular, observando que la ruptura folicular ocurre alrededor de las 38 horas en la mayoría de las pacientes Pero es importante señalar que tanto Anderson²⁴ y anteriormente Testard y Frydman¹⁵ observaron en sus estudios, que en el caso de que se desarrolle mas de un folículo, la ruptura podría ocurrir en menos tiempo

Aunado a lo anterior están los hallazgos de Templeton, que afirma con su estudio que cierto número de ovocitos pueden ser fertilizados tan temprano como 12 horas después de la hGC³⁵ Por lo que en un momento dado se justificaría la inseminación en forma mas temprana a la habitual, (36 horas pos aplicación hGC) en ciclos con estimulación ovárica

Dunson¹⁸ analiza dos estudios de fertilidad que comparan el rendimiento de 2 métodos para estimar la ovulación, esto con el fin de saber el día específico en que es probable que ocurra el embarazo, y de esta forma estimar el intervalo de fertilidad El autor llegó a la conclusión que la probabilidad de embarazo clínico es alta cuando la IAH se realiza en el día previo a la ovulación, lo

cual se confirma por los estudios Dunson¹⁸ y Wilcox²² en los que sus hallazgos sugieren que el ovocito tiene una vida muy corta posterior a la ovulación y que los espermatozoides depositados en el aparato reproductivo posterior a la ovulación no serían capaces de alcanzar al ovocito en el tiempo adecuado para lograr una fertilización

Por todo lo anterior nos dimos a la tarea de realizar este estudio al inseminar a las 24 horas comparado contra 36 horas posteriores a la aplicación de hGC en pacientes con infertilidad primaria bajo estimulación ovárica controlada

Es importante señalar que este estudio demostró que el proceso de muestreo fue adecuado, dado que los valores de las variables que existían antes de comenzar el tratamiento (edad, IMC, tiempo de infertilidad y número total de espermatozoides móviles pos capacitación espermática) fueron muy similares entre los grupos experimentales, y no se detectó ninguna diferencia estadística. Por lo que cualquier diferencia entre ambos grupos sería atribuida al tiempo de inseminación posterior a la aplicación de hGC

En nuestro estudio encontramos que no existen diferencias en las tasas de embarazo al inseminar a las 24 y 36 horas posteriores a la aplicación de hGC, obteniendo un resultado similar al de Huang,³⁶ que estudió dos diferentes protocolos de inseminación, el primero inseminando a las 26 a 28 hrs y el segundo grupo a las 36 a 38 horas posteriores a la aplicación de hGC obteniendo tasas de embarazo similares sin existir una diferencia estadística en ambos grupos

Aunque se exploraron otras variables como la edad, el tiempo de infertilidad, tipo de medicamento utilizado en la estimulación ovárica, número de folículos maduros al final de la estimulación, día de aplicación de hGC y finalmente el número de espermatozoides móviles pos capacitación espermática, ninguna de éstas fue significativa al relacionarse con la tasa de embarazos

En lo que se refiere al índice de masa corporal se encontró que las pacientes que lograron el embarazo tuvieron índices un poco menores sin que esta variable tuviera con valor estadísticamente

significativo, de la misma forma el número de días de estimulación ovárica tampoco fue significativo, aunque las pacientes embarazadas tuvieron un mayor número de días de estimulación

Con todo lo descrito anteriormente, podemos señalar, que la eficacia de ambos tiempos de inseminación provee un periodo mayor de ventana fértil útil posterior a la aplicación de hCG, haciendo de esto una opción práctica y funcional en pacientes que son sometidas a estimulación ovárica, aplicación de hGC e inseminación artificial homóloga

Es importante hacer mención que son necesarios nuevos estudios, que cuenten con un mayor número de pacientes para confirmar o no nuestros resultados para de esta forma encontrar probablemente diferencias estadísticas que fueran más concluyentes, y así poder concluir en lo posible el periodo de tiempo óptimo de IAH post hGC

Conclusiones.

El desenlace central de nuestra investigación es que no existe diferencia estadística en la tasa de embarazo cuando se insemina 24 ó 36 horas posteriores a la aplicación de hormona gonadotropina coriónica en pacientes sometidas a estimulación ovárica controlada con infertilidad primaria de causa endocrino ovárica

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICA.

- 1 - Remohí , Pellicer A **Cuadernos de medicina reproductiva** Edición 1 Panamericana Madrid 1995,1 1 – 13
- 2 - Vázquez E, Garza P Inseminacion artificial en Instituto Nacional de Perinatología **TESIS** 2000
- 3 - Malacara G, Tenorio J Factores pronósticos para el logro de embarazo por inseminación artificial en el Instituto Nacional de Perinatología **TESIS** 2000
- 4 - Stone B, Vargyas J, Ringler G, Stein A, Marrs M Determinants of outcome of intrauterine insemination Analysis of autocomes of 9963 consecutive cycles **Am J Obstet Gynecol** 1999, 180 1522 – 1534
- 5 - Guzick D, Carson S, Coutifaris C, Overstreet J, Factor-Litvak P et al Efficacy of superovulation and intrauterine insemination in the treatment of infertility **N Engl J Med.**1999, 340 177 – 83
- 6 - Te Velde E, Cohlen B The management of infertility **N Engl J Med.** 1999,340 224 – 226
- 7 - Karabinus D, Gelety T The impact of sperm morphology evaluated by strict criteria on intrauterine insemination success **Fertil Steril.**1997,67 536-41
- 8 - Sahakyan M, Harlow B, Hornstein M Influence of age, diagnosis, and cycle number on pregnancy rates with gonadotropin- induced controlled ovarian hiperstimulation and intrauterine insemination **Fertil Steril** 1999,72 500-504
- 9 - Arici A, Byrd W, Bradshaw K, Kutteh W, Marshburn P, Carr B Evaluation of clomiphene citrate and human chorionic gonadotropin a prospective, randomized, crossover study during intrauterine insemination cycles **Fertil Steril.** 1994,61 314-318
- 10 - Chaffkin L, Nulsen J, Luciano A, Metzger D A comparative análisis of the cycle fecundity rates associated with combined human menopausal gonadotropin (hMG) and intrauterine insemination (IUI) versus either hMG or IUI alone **Fertil Steril.** 1991,55 252 – 257

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

- 11 - Guzick D, Sullivan M, Adamson G, Cedars M, Falk R et al. Efficacy of treatment for unexplained infertility 1998 **Fertil Steril**. 1998, 70 207-213
- 12 - Yussman M, Taymor M. Serum levels follicle-stimulating hormone and luteinizing hormone and of plasma progesterone related to ovulation by luteum biopsy **J Clin Endocrinol Metab**. 1970, 30 396 – 399
- 13 - Yussman M, Taymor M, Miyata J. Serum levels of follicle-stimulating hormone and luteinizing hormone and progesterone correlation with human ovulation **Fertil Steril**. 1970, 21 119 – 125
- 14 - World Health Organization, Task Force in Human Reproduction. Temporal relationship between ovulation and defined changes in the concentration of plasma estradiol 17 β , luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone, and progesterone. I. Probit analysis 1980 **Am J Obstet Gynecol** 138 383 – 390
- 15 - Testart J, Frydman R. Minimum time between luteinizing hormone surge or human chorionic gonadotropin administration and follicular rupture **Fertil Steril**. 1982, 37 50-53
- 16 - Wilcox J, Weinberg C, Baird D. Timing of sexual intercourse in relation to ovulation **N Engl J Med**. 1995, 333 1517-1521
- 17 - Halarp. Gender of infants conceived on different days of the menstrual cycle. **N Engl J Med**. 1979, 300 1445-1448
- 18 - Dunson D, Baird D, Wilcox A, Weinberg C. Day specific probability of clinical pregnancy based on two studies with imperfect measures of ovulation **Hum Reprod** 1999, 14 1835 – 1839
- 19 - World Health Organization. A prospective multicentre trial of the ovulation method of natural family planning III. Characteristics of the menstrual cycle and of the fertile phase **Fertil Steril**. 1983, 40 773-778
- 20 - World Health Organization. A prospective multicentre study of the ovulation method of natural family planning IV. The outcome of pregnancy **Fertil Steril** 1984, 41 593-596



ESTA TESIS NO SATISFACIÓ
DE LA BIBLIOTECA

- 21 - Aboulghar M, Mansour R, Serour G, Amin Y and cols Ovarian superstimulation and intrauterine and insemination for the treatment of unexplained infertility **Fertil Steril** 1993,60 303-306
- 22 -Wilcox A, Weinberg C, O'Connor J et al Incidence of early loss of pregnancy **N Engl J Med.**1988,319 189 – 194
- 23 - Ragni G, Maggioni P, Guermandi E, Testa A, Baroni E, et al Efficacy of double intrauterine insemination in controlled ovarian hyperstimulation cycles **Fertil Steril** 1999,72 619 – 622
- 24 - Anderson A, Nielsen B, Hornnes P, Anderson L Time interval from human chorionic gonadotropin (HCG) injection to follicular rupture **Hum Reprod** 1995,10 3202-3205
- 25 - Fischer R, Nakajima S, Gibson M, Brumsted J Ovulation after intravenous and intramuscular human chorionic gonadotropin **Fertil Steril** 1993,60 418 – 422
- 26 - Royston J Basal body temperature, ovulation and the risk of conception, with special reference to the lifetimes of sperms and egg. **Biometrics** 1982,38 397-406
- 27 - Daniel W Bioestadística Edición 3 Limusa México 2001 295
- 28 - Normas y procedimientos de obstetricia y ginecología Instituto Nacional de Perinatología 1998 357 395
- 29 - Zeyneloglu,HB, Ancı A Olive DL, Duleba A The comparision of intrauterine insemination with intercourse in superovulated with gonadotropins A Meta-analysis **Fertil Steril** 1998 68(1S) 69-70
- 30 - Silverberg KM, Jonhson JV, Olive DL, Burns WN, Schenken RS A prospective, randomized trial comparing two different intrauterine insemination regimens in controlled ovarian hyper stimulation cycles **Fertil Steril** 1992,57(2) 357-361
- 31 - Khalifa Y, Redgment M, Tsingotis, Grudzinskas JG, Craft IL The value of single repeated insemination in intra-uterine donor insemination cycles **Hum Reprod.** 1995,1(1) 153-154

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

- 32 - Ransom MX, Blotner MB, Bohner M, Corsan G, Kemmann E Does increasing frequency of intrauterine insemination improve pregnancy rates significantly during superovulation cycles ? **Fertil Steril** 1994, 61(2) 303-307
- 33 - Gould JE, Overstreet JW, Hanson FW Assessment of human sperm function after recovery from the female reproductive tract **Biol Reprod** 1984, 31 888-894
- 34 - Abbasi R, Kenigsberg D, Danforth D, Falk R, Hodgen GD Cumulative ovulation rate in human menopausal/human chorionic gonadotropin-treated monkeys "step-up" versus "step-down" dose regimens **Fertil Steril**. 1987,47 1019-1024
- 35 - Templeton AA, Van look P, Angell RE, Aitken RJ, Lumsden MA, Baird DT Oocyte recovery and fertilization rates in women at various times after the administration of hCG **J Reprod Fertil** 1986, 76(2) 771 778
- 36 - Huang FJ, Chang SY, Lu YJ, Kung FT, Tsai MY, Wu JF Two different timings of intrauterine insemination for non-male infertility. **J Assist Reprod Genet** 2000,17(4) 213-217
- 37 - 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** 4 edición Madrid, España Panamericana 2001
- 38 - **Legislación Sanitaria**. 4ta edición México Delma 1999 191-220

TEMA CON
FALLA DE ORIGEN

Anexo 1

**Carta de consentimiento informado del paciente sobre su participación en el estudio
INSEMINACION ARTIFICIAL A LAS 24 HORAS CONTRA 36 HORAS POST
INDUCCIÓN DE OVULACIÓN: COMPARACIÓN DE RESULTADOS.**

Le invitamos a participar en este proyecto de investigación, en el cual se busca comparar el porcentaje de embarazo de la inseminación artificial realizada a las 24 horas y las 36 horas, en pacientes con hiperestimulación ovarica controlada, para el tratamiento de la infertilidad primaria por factor endocrino – ovárico que usted padece

Se ha documentado que el embarazo en la mayoría de las mujeres sin ningún problema de infertilidad ocurre dentro de las primeras 24 horas posterior a la ovulación, y con base en esta información promovemos este estudio con el fin de aumentar las posibilidades de embarazo en aquellas mujeres que se encuentran sometidas a estimulación ovárica e inseminación artificial haciendo que este procedimiento sea mas fisiológico

Dado que usted presenta un problema de infertilidad primaria, consideramos que puede ser incluida como paciente de este estudio en el cual sería manejada en alguno de los 2 grupos de tratamiento. Los responsables de éste estudio son médicos especialistas en las ramas de reproducción asistida del Instituto Nacional de Perinatología, los cuales intentan evaluar los resultados, en la modificación en el tiempo de la inseminación. Los riesgos que puede presentar usted al ser sometida a hiperestimulación ovárica, es al síndrome de hiperestimulación ovárica, el cual se presenta aproximadamente en el 0.3% de los casos y que ya sea que acepte o no a participar en este estudio usted tiene el mismo riesgo de presentar esta complicación

La participación de usted en este estudio es absolutamente voluntaria y, en el caso de que no acepte participar, la atención que normalmente usted recibe en este hospital no se verá afectada por este hecho. Asimismo, Usted puede retirarse del estudio en cualquier momento, si así lo deseara, sin que esto altere de igual manera su atención hospitalaria

El estudio tendrá una duración aproximada de 10 meses, tomando en consideración el tiempo que lleve reunir todas las pacientes participantes, sin embargo su participación solo será en el primer ciclo de inseminación y en el caso de que usted no se embaracé en este ciclo continuara con el mismo protocolo de inseminaciones diseñado en este instituto

Una vez firmada la carta de consentimiento informado, las pacientes participantes serán distribuidas en forma aleatoria en dos grupos de acuerdo si usted es inseminada a las 24 horas o a las 36 horas. El grupo 1 se inseminara a las 24 horas posterior a la aplicación hGC y el segundo grupo se inseminara a las 36 horas. ambos grupos estarán sometidos a estimulación ovárica controlada con menotropinas (150 UI / día), a partir de tercer día del ciclo por 5 días, a partir del 8 día del ciclo se llevará un control ultrasonográfico de los folículos originados en el ovario, para valorar el tiempo propicio para aplicar hGC para inducir la ovulación

Toda información que usted proporcione, así como los resultados de las pruebas de laboratorio serán estrictamente confidenciales. Cualquier información del proyecto que sea publicada en revistas científicas no se revelará la identidad de las participantes en el estudio

Firma de la paciente

Fecha (día/mes/año)

Nombre y firma de testigo

Fecha (día/mes/año)



Anexo 2

Infertilidad primaria por factor endocrino-ovárico

Fecha ____ / ____ / ____
 día mes año

Nombre _____ Registro ____ / ____ / ____

1 - Tiempo de inseminación A (24) _____ hrs B (36) _____ hrs

2 - Edad _____ años

3 - IMC _____ kg/m² <26kgm²

4 - Tiempo de infertilidad _____ años

5 - Número de días de estimulación ovárica _____

6 - Medicamento utilizado hMG o FSH _____ día

7 - Numero total de folículos \geq de 18mm por US al aplicar hGC _____

8 - Día del ciclo en que se aplica HGC _____

9 - Diagnostico de embarazo por US a ____ sí b ____ no

10 - Complicaciones A Sx hiperestimulación ovárica _____
 B aborto _____
 C Embarazo múltiple _____

TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN

INDICE DE TABLAS.

Tabla 1 Medias y medidas de dispersión de las edades de las pacientes en cada uno de los grupos a experimentación	23
Tabla 2 Medias y medidas de dispersión del índice de masa corporal de las pacientes en cada uno de los grupos a experimentación	23
Tabla 3 Medias y medidas de dispersión del tiempo previo de infertilidad de las pacientes en cada uno de los grupos a experimentación	23
Tabla 4 Medias y medidas de dispersión del número total de espermatozoides móviles de las pacientes en cada uno de los grupos a experimentación	24
Tabla 5 Medias y medidas de dispersión de los días de estimulación previos de las pacientes en cada uno de los grupos a experimentación	25
Tabla 6 Medias y medidas de dispersión de los folículos maduros de las pacientes en cada uno de los grupos experimentales	25
Tabla 7 Medias y medidas de dispersión del día de la aplicación de la gonadotropina coriónica humana a las pacientes en cada uno de los grupos a experimentación	25
Tabla 8 Frecuencias observadas en el número de embarazos resultantes de cada Tiempo de inseminación	26
Tabla 9 Medias y medidas de dispersión de la edad de las pacientes que resultaron con embarazos y las que no lo lograron	27
Tabla 10 Medias y medidas de dispersión del índice de masa corporal de las pacientes que resultaron con embarazo y las que no lo lograron	28
Tabla 11 Medias y medidas de dispersión del tiempo de infertilidad de las pacientes que resultaron con embarazo y las que no lo lograron	29



Tabla 12 Medias y medidas de dispersión de los días de estimulación de las pacientes que resultaron con embarazo y las que no lo lograron	29
Tabla 13 Frecuencias observadas para el tipo de medicamento utilizado en las pacientes que lograron embarazo y las que no lo hicieron	30
Tabla 14 Medias y medidas de dispersión del número de folículos de las pacientes que resultaron con embarazo y las que no lo lograron	31
Tabla 15 Medias y medidas de dispersión del día de la aplicación de la gonadotropina a las pacientes que resultaron con embarazo y las que no lo lograron	31
Tabla 16 Medias y medidas de dispersión del número total de espermatozoides móviles de las pacientes que resultaron con embarazo y las que no lo lograron	32

INDICE DE FIGURAS

Figura 1 Porcentaje de embarazos de cada tiempo de inseminación	26
Figura 2 Medias del índice de masa corporal para las pacientes que resultaron con embarazos y las que no lo lograron	28
Figura 3 Medias (+ error estándar de la media) de los días de estimulación por las pacientes que resultaron en embarazos y las que no lo lograron	30

