

## 15. Recomendaciones sobre la inseminación artificial con semen de donante

### DEFINICIÓN

La inseminación artificial con semen de donante (IAD) consiste en la introducción de espermatozoides procedentes de un donante, de una forma no natural, en el aparato reproductor de la mujer, con el objetivo de conseguir una gestación.

### INDICACIONES DE LA IAD

Las indicaciones de IAD han ido cambiando a lo largo del tiempo en función de la aparición de nuevas técnicas de reproducción asistida más eficaces, así como de nuevas patologías como el SIDA y de la solución de otras patologías como la sensibilización al factor Rh.

El objetivo actual de la IAD es doble:

- Conseguir la gestación o evitar abortos en parejas estériles o infértiles.
- Conseguir el nacimiento de niños sanos en parejas con riesgo genético o infeccioso.

La eficacia de las técnicas de reproducción asistida, la FIV desde 1978<sup>(1)</sup>, y sobre todo la FIV-ICSI desde 1992<sup>(2)</sup>, ha reducido las indicaciones de la IAD por baja calidad seminal no mejorable con tratamiento. Nos referimos a la disminución del recuento espermático y/o la movilidad y/o la morfología espermáticas. La introducción de un espermatozoide en el citoplasma ovocitario (ICSI) permite obtener embriones a partir de sémenes con oligoastenoteratozoospermias severas.

En 1993 se da un nuevo paso, al demostrarse la eficacia de espermatozoides extraídos o aspirados de testículo (TESE-TESA) y/o epidídimo (MESA), para mediante la ICSI, fecundar ovocitos maduros<sup>(3)</sup>. Con ello se consigue eliminar otra indicación de la IAD: las azoospermias obstructivas. Incluso en las azoospermias consideradas como secretoras, en más del 40% de casos se consigue obtener algunos espermatozoides mediante las técnicas de TESE o TESA, suficientes para microinyectar los ovocitos en metafase II obtenidos.

- Los pacientes con azoospermia secretora en los que no se obtienen espermatozoides de los testículos son la primera indicación del uso de semen de banco.
- La segunda indicación de IAD es evitar la transmisión de enfermedades genéticas a la descendencia. Incluye las enfermedades genéticas que se transmiten con carácter dominante y que en la actualidad no es posible diagnosticar mediante el DGP (diagnóstico genético preimplantatorio).

Los hombres con patologías cromosómicas (mitóticas o limitadas a la meiosis) que pueden diagnosticarse en el preembrión tienen como primera opción la FIV-ICSI y DGP, y como segunda la IAD. Cada caso se habrá de valorar cuidadosamente en función del tipo de patología, su severidad y, como en todos los casos, de la opción elegida por la pareja. En fallos de FIV-ICSI cuando una vez valorada toda la información disponible se deduce que la causa del fallo de ICSI es masculina, se indicará el uso de semen de banco<sup>(4)</sup>.

- La tercera indicación de la IAD es la mujer sin pareja masculina, tanto la mujer soltera, divorciada o con pareja homosexual, con deseo reproductivo. Esta indicación, permitida por la ley española, está incrementándose en los últimos años.
- La incompatibilidad Rh es en la actualidad una indicación excepcional. La administración de la globulina anti-Rh en las horas siguientes al parto impide o reduce el riesgo de sensibilización al factor Rh.
- La infección masculina por VIH, virus del SIDA, ha sido en los primeros años, desde el inicio de la epidemia en 1981 hasta 1992, una indicación de IAD para evitar contagiar a la esposa con el VIH, dado que una de las vías de transmisión de este retrovirus es el semen. Las técnicas de lavado de semen con la confirmación de la ausencia del virus en la fracción seminal fértil (los espermatozoides móviles), permiten usar los espermatozoides del propio paciente sin tener que usar semen de donante<sup>(5)</sup>. La técnica de lavado de semen en estos casos, y la comprobación con técnica de PCR de que la fracción seminal obtenida tras los lavados está libre del VIH, es una alternativa que parece altamente segura<sup>(6)</sup>. La existencia de infección viral transmisible con el semen (virus del SIDA) no es una indicación absoluta de IAD.

Antes de indicar una inseminación con semen de donante (IAD) por factor masculino se recomienda la realización de un estudio andrológico exhaustivo.	<b>RSAA</b>
Cuando la indicación de la IAD es genética debe valorarse la posibilidad de realizar diagnóstico genético preimplantacional (DGP).	<b>RSAA</b>
Antes de realizar una IAD por causa infecciosa, como la infección por VIH en el varón, debe considerarse la posibilidad de realizar técnicas de lavado seminal.	<b>RSAA</b>

## DONANTES DE SEMEN

### Captación

La captación de donantes de semen se hace habitualmente entre la población universitaria. Este colectivo tiene unas características positivas valorables respecto a otros posi-

bles colectivos: no es un colectivo marginal, el nivel de inteligencia suele ser medio-alto, disponen de tiempo para efectuar las donaciones y son bien aceptados por los receptores. El anonimato legal impide aceptar como donantes a parientes o amigos. La edad de los donantes debe ser superior a 18 años; la existencia de un límite superior de edad no está sólidamente justificado, aunque algunos artículos indican que con la edad se incrementa el riesgo de disomías gonosómicas<sup>(7)</sup> y autosómicas<sup>(8)</sup>. Se ha descrito asimismo correlación entre la edad paterna y el riesgo de mutación autosómica dominante en la descendencia<sup>(9)</sup>.

Un estudio reciente de FISH en testículo (si está conservada la espermatogénesis) demuestra que con la edad no se incrementa la tasa de aneuploidías espermáticas<sup>(10)</sup>. La amplia y prolongada experiencia indica que son preferibles donantes entre 18 y 25 años que de más edad. Con frecuencia el aspirante a donante de semen con más de 25-30 años tiene sospecha de que es estéril. Si el aspirante a donante tiene hijos sanos y ningún aborto es un dato a favor pero no es imprescindible.

### Información

Al donante de semen ha de informársele de los siguientes puntos:

- La donación de semen es anónima. No podrá conocer ningún dato de identidad de la mujer inseminada, ni del hijo obtenido, ni del padre social.
- No tendrá ningún derecho ni obligación sobre el hijo nacido con su semen.
- Tendrá que dar su consentimiento informado por escrito.
- La información que se le solicite deberá darla verazmente.
- Podrá disponer de su semen congelado si quedase estéril después de donar el semen, si el banco de semen conservase su semen congelado y previo pago del coste generado al banco de semen.

El donante no debe ser una persona adoptada, pues en ese caso no puede aportar información médica (posibles enfermedades genéticas) sobre sus progenitores.

### Estudio previo de aceptación

Ha de ir dirigido a:

- Detectar posibles enfermedades genéticas o cromosómicas en sus parientes próximos y en él mismo.
- Detectar posible infección transmisible por el semen.

### Anamnesis familiar

Es fundamental una anamnesis familiar extensa dirigida a conocer si hay alguna patología en la familia que tenga base genética-cromosómica.

Las preguntas han de ser inteligibles para el donante. El anexo 1 recoge un modelo de anamnesis familiar para donantes de semen. Ante una situación de duda se ha de descartar el donante.

## Estudio personal

1. Historia médica.
2. Historia reproductiva (gestaciones, abortos, hijos...).
3. Ocupación.
4. Hábitos (tabaco, alcohol, drogas, vida sexual, deportes...).
5. Exploración física general y andrológica.
6. Análisis de semen. El donante debe recoger la muestra en el propio Banco de Semen. Las condiciones de recogida y de estudio son las habituales.
7. Estudio bacteriológico del semen.
8. Análisis de sangre: serología de VIH, VHB, VHC y sífilis, grupo sanguíneo y factor Rh. La serología de VIH puede incluir la determinación del antígeno p24. Con esta detección el periodo ventana (tiempo entre el momento del contagio y la detección de la infección) se reduce a una semana. Cuando se utiliza sólo la determinación de anticuerpos antiVIH, el periodo ventana es de media entre dos y tres meses.
9. Cariotipo: la incidencia de anomalías cromosómicas detectadas por el cariotipo mitótico en sangre periférica en hombres estériles con recuento espermático superior a 40 millones por ml es del 2,5%<sup>(11)</sup>. En este estudio se incluyeron las variaciones cromosómicas. En hombres con recuento espermático superior a 60 millones por ml y sin incluir las variaciones cromosómicas, Chandley obtuvo un 0,9% de anomalías cromosómicas<sup>(12)</sup>. En estos trabajos no se tuvo en cuenta la movilidad ni la morfología espermática.
10. Estudio de mutaciones del gen de la fibrosis quística (gen CFTR). En la población caucásica la incidencia de pacientes afectados de fibrosis quística es de 1/2500 y la incidencia de portadores de esta mutación, en la población general, es de 1/25. Esta prevalencia es suficientemente elevada como para tenerla en cuenta. No se ha de olvidar que la actividad médica debe evitar la transmisión de enfermedades o genes patológicos. La fibrosis quística presenta herencia autosómica recesiva; para que se manifieste clínicamente han de estar los dos alelos mutados o existir una mutación en un alelo y la variante 5T del intrón 8 (que actúa como una mutación) en el otro alelo. Si la mujer inseminada es heterocigota para el gen CFTR y el donante también lo es, el niño tiene un 25% de riesgo de nacer afecto de fibrosis quística, y un 50% de ser portador sano<sup>(13)</sup>.
11. Anotar datos morfológicos: raza, peso, talla, color de pelo y color de ojos.

El colectivo más idóneo para ser donantes de semen es el de estudiantes universitarios entre 18 y 25 años.	<b>RSAA</b>
La anamnesis familiar y personal es de capital importancia en la selección de los donantes de semen. Ante la mínima duda se debe descartar al donante.	<b>RSAA</b>
El semen debe ser recogido por el donante en el Banco de Semen.	<b>RSAA</b>
A todo candidato a donante de semen deben efectuársele obligatoriamente, antes de ser aceptado, las siguientes pruebas: serología de VIH, sífilis, hepatitis B y C. Se recomienda igualmente la realización de un cariotipo. Podría ser conveniente realizar estudio de fibrosis quística, <i>Chlamydia trachomatis</i> y citomegalovirus.	<b>RSAA</b>

## CRIOCONSERVACIÓN DE SEMEN

Los hitos más importantes en la congelación de semen humano se recogen en la Tabla 1.

Tabla 1. Hitos en la técnica de congelación de semen		
Autores	Año	Progresos
Jahnell <sup>(38)*</sup>	1938	Demuestra la existencia de espermatozoide humano a la temperatura del dióxido de carbono sólido (-79 °C).
Polge, Smith y Parkes <sup>(39)</sup>	1949	Demuestran el efecto crioprotector del glicerol sobre los espermatozoides de mamíferos.
Bunge y Sherman <sup>(40)</sup>	1953	Consiguen las primeras gestaciones humanas utilizando espermatozoides glicerolados, congelados a - 79°C.
Sawada, Lizuka y Wako <sup>(41)</sup>	1959-61	Introducen como medio crioprotector glicerol-yema de huevo-citrato.
Perloff, Steinberger y Sherman <sup>(42,48)</sup>	1964	Consiguen las primeras gestaciones humanas con espermatozoides congelados en nitrógeno líquido.
Schoysman, R. y A. David <sup>(44)</sup>	Años 70	Simplifican y difunden la técnica en Europa.
Marina <sup>(45)</sup>	1973	Crea los CECOS <sup>1</sup> en Francia.
Marina <i>et al</i> <sup>(43)</sup>	1977	Primer banco de semen en España.
	1987	Se generalizan los bancos de semen en España.

\* Citado por Mann, 1964  
<sup>1</sup> Centre d'Etude et Conservation de Sperme

## Utilidad

La conservación de semen permite separar, en tiempo y lugar, la eyaculación de la inseminación. Facilita mantener el anonimato (exigencia legal en España) entre donante y mujer receptora. Permite una mejor selección de un donante para una mujer al poder

disponer de múltiples muestras de semen simultáneas, y facilita la consecución de un segundo hijo con semen del mismo donante. Con la aparición en 1981 de la epidemia del SIDA la congelación de semen permite tenerlo en cuarentena durante el periodo ventana de la infección viral.

### Medio crioprotector

El elemento básico en el medio crioprotector es el glicerol. Cada centro, según su experiencia, usa un medio crioprotector que puede variar en la concentración de glicerol, contenido o no de antibióticos, yema de huevo, etc. Un medio crioprotector comercial que ha demostrado su eficacia es el *Freezing Medium Test Yolk Buffer* de *Irvine Scientific* (composición: TES, Tris, citrato sódico y fructosa, sulfato de gentamicina, glicerol 12% (v/v) y yema de huevo inactivada 20% (v/v)). Las gallinas ponedoras están libres de patógenos específicos. Este medio es útil para congelar tanto semen completo como espermatozoides capacitados (REM).

### Almacenaje

Entre los tres tipos de almacenaje que se utilizan, pastillas de semen en contacto con el nitrógeno líquido, pajuelas o criotubos (crioviales), son preferibles los dos últimos. Se ha publicado, no en Bancos de Semen sino de médula ósea, la transmisión viral (VHB) de una muestra infectada a otra no infectada<sup>(14)</sup>. También se ha evidenciado que una gran variedad de bacterias y hongos pueden sobrevivir a la exposición directa al nitrógeno líquido<sup>(15)</sup>. Es importante por ello que el semen no esté en contacto directo con el nitrógeno líquido. Los crioviales utilizados para el almacenamiento de semen son permeables a través del tapón y no garantizan un cierre hermético<sup>(16)</sup>. Las pajuelas fabricadas con resina ionomérica y termoselladas han mostrado ser estancas para el VIH<sup>(17)</sup> y para el VHC<sup>(18)</sup>.

Un banco de semen ha de disponer al menos de dos tanques. Uno con las muestras de semen de donante en cuarentena (hasta tener el segundo control de serología de VIH), y el segundo con las muestras de semen disponibles para su utilización una vez se tiene el resultado negativo de la segunda determinación de VIH.

Es recomendable disponer de un tercer tanque de nitrógeno si el Banco de Semen trabaja con muestras de semen de pacientes que desean congelar su semen antes de la vasectomía, quimioterapia, radioterapia, cirugía con riesgo de producir eyaculación retrógrada, o previo a FIV-ICSI por presentar dificultad eyaculatoria, o por tener que estar ausentes el día de la punción folicular, o en los casos de donación de ovocitos.

Si en el Banco de Semen se trabaja con muestras de semen de hombres seropositivos al VIH, VHC y VHB ha de disponer de un tanque para las muestras de semen lava-

das y en cuarentena hasta conocer el resultado de la PCR, y otro tanque con las muestras de semen con resultados de la PCR negativos para el virus en cuestión.

La creciente frecuencia de personas no caucásicas hace recomendable disponer de tanques separados también para estos casos.

### Merma de calidad seminal

El proceso de congelación-descongelación supone una pérdida de movilidad espermática. El porcentaje de reducción de la movilidad espermática es variable y depende del medio crioprotector utilizado, la técnica de congelación, la calidad inicial del semen y la resistencia a la congelación-descongelación de ese semen en concreto. Lo más habitual en sémenes de donantes aceptados es que la pérdida de movilidad espermática sea alrededor del 20%. Sémenes de baja calidad en fresco resisten peor el proceso de congelación-descongelación.

La exigencia de que el donante aceptado tenga muy buena calidad seminal permitirá disponer, tras la descongelación, de sémenes normales. Se ha de hacer control de calidad seminal tras la congelación y descongelación. De cada muestra de semen congelada se pierde una dosis, pero permite descartar las muestras de semen que tras la descongelación no tienen la movilidad espermática adecuada.

### Eficacia del semen congelado

A igualdad de número de espermatozoides móviles inseminados no hay evidencia de que la eficacia de espermatozoides sin congelar sea mayor que la de espermatozoides que han estado congelados. Sin embargo, las muestras en fresco tienen, generalmente, un número superior<sup>(47)</sup> de espermatozoides móviles.

La IAD ha de hacerse con semen congelado, por seguridad, para evitar la transmisión de enfermedades virales (VIH, VHC) y por su mayor facilidad y disponibilidad en la práctica clínica diaria.	<b>C</b>
Cada banco de semen debe utilizar el medio crioprotector con el que obtenga mejores resultados, siendo el componente más usado el glicerol. Los antibióticos son recomendables.	<b>RSAA</b>
El semen congelado se debe almacenar en recipientes cerrados y herméticos, sin contacto entre el semen y el nitrógeno líquido. Se recomienda el uso de pajuelas de resina ionomérica y termoselladas.	<b>RSAA</b>

En función de la actividad que se desarrolle, el Banco de Semen debe disponer de varios tanques de semen para poder separar las muestras en cuarentena de las disponibles.	<b>RSAA</b>
El tiempo de cuarentena de las muestras de semen para IAD debe ser al menos de unos tres meses si el estudio serológico para el VIH consiste en el análisis de anticuerpos, y de unas dos semanas si se estudia el antígeno p24.	<b>RSAA</b>
Se debe efectuar el control de calidad de cada muestra de semen congelada previamente a su utilización para IAD.	<b>RSAA</b>

### Tipos de inseminación

## INSEMINACIÓN ARTIFICIAL CON SEMEN DE DONANTE

### Tipos de inseminación

La IAD se puede efectuar de distintas formas en función de:

- El sitio donde se deposita el semen: cervical (IAD-IC) o intrauterina (IAD-IU).
- Según sea en ciclo espontáneo o en ciclo estimulado.
- Según se efectúe la IAD con semen completo o sólo con espermatozoides capacitados.

La IAD con semen fresco de donante no vamos a considerarla dado que no está permitida en nuestro país. Lo más habitual es que se efectúe uno de estos tres métodos de IAD:

1. IAD-IC en ciclo espontáneo y con semen completo.
2. IAD-IU en ciclo estimulado y con semen capacitado.
3. IAD-IU en ciclo espontáneo y con espermatozoides capacitados.

La IAD-IC es más sencilla, menos costosa, menos eficaz y presenta menor riesgo de embarazo múltiple. La IAD-IU en ciclo estimulado es más eficaz pero presenta mayor riesgo de embarazo múltiple. La mayor eficacia de la IAD-IU en ciclo estimulado respecto a la IAD-IC está demostrada por el metaanálisis publicado por Goldberg *et al.* 1999<sup>(19)</sup>, y la revisión de O'Brien *et al.* 2000<sup>(20)</sup>. Su inconveniente es la mayor tasa de gestaciones múltiples.

En la IAD-IU la estimulación ovárica con gonadotropinas consigue tasas de embarazo muy superiores a la estimulación con clomifeno, pero también tasas de embarazo múltiple más elevadas<sup>(21)</sup>.

La IAD-IC está principalmente indicada en mujeres de menos de 33 años con ciclos ovulatorios conservados y regulares. Se efectúan 2-3 inseminaciones por ciclo.

En caso de hacer IAD en ciclo espontáneo pero intrauterina, se puede precisar el día de la IA valiéndose de la temperatura basal, el control ecográfico o con estudio de LH urina-

ria. El uso de kits en vez de la temperatura basal para detectar la LH urinaria no se ha demostrado que sea beneficioso en términos de tasa de gestación por ciclo<sup>(22)</sup>.

La mayor tasa de embarazo por ciclo se consigue con la IAD intrauterina con ciclo estimulado.	<b>A</b>
La IAD intrauterina con ciclo estimulado es la modalidad que tiene mayor riesgo de embarazo múltiple.	<b>A</b>
En la IAD-IU con ciclo estimulado, la estimulación con gonadotropinas tiene una tasa de embarazo significativamente más alta que si se utiliza clomifeno, pero el riesgo de embarazo múltiple también es mayor.	<b>B</b>
En las mujeres menores de 33 años sin patología asociada se recomienda comenzar con IAD-IU con ciclo espontáneo, y si no se consigue gestación tras 6 ciclos de inseminación pasar a IAD-IU con ciclo estimulado.	<b>RSAA</b>

## Resultados de la IAD

Los resultados de la IAD dependen de diversos factores que se pueden sintetizar en los siguientes siete puntos.

### Número de espermatozoides móviles inseminados

La cantidad mínima recomendada por diferentes sociedades médicas es muy dispar. La *American Fertility Society* recomienda inseminar con más de 30 millones de espermatozoides<sup>(23)</sup>, mientras que la Federación CECOS francesa considera válido un mínimo de dos millones de espermatozoides móviles<sup>(24)</sup>. Es generalmente aceptado que la cifra adecuada de espermatozoides móviles para un ciclo de IAD sea al menos de cinco millones. La IAD con una cifra mayor no parece incrementar la tasa de gestación.

Por otro lado, con cifras de espermatozoides móviles inseminados inferiores a un millón, se pueden conseguir gestaciones pero en menor tasa. La recuperación de espermatozoides móviles a partir de un semen congelado-descongelado que contiene medio crioprotector viscoso, suele ser menor que la que se obtiene de un semen fresco. El medio crioprotector dificulta, en parte, la separación de los espermatozoides móviles de los demás componentes seminales.

### Calidad del semen

Nos referimos a la capacidad fecundante de los espermatozoides. Además del número de espermatozoides móviles es importante su capacidad fecundante. Se debe tener un estudio previo de la morfología espermática, dado que el día de la IAD no se dispone de tiempo desde la descongelación hasta la inseminación para hacerlo. Los parámetros básicos semi-

nales no aportan información sobre el contenido cromosómico del núcleo espermático. El estudio del cariotipo en sangre periférica y el FISH en espermatozoides añaden un plus de calidad. Se podría detectar la presencia de gametos aneuploides, motivo de no aceptación.

Desde el punto de vista clínico, la consecución de gestaciones con semen de un donante nuevo confirma su fertilidad. Lo más frecuente es que el donante al ser aceptado no tenga hijos dada su juventud. El seguimiento por parte del Banco de Semen de los resultados de las inseminaciones con semen de un donante, precisa de la colaboración de pacientes y ginecólogos, y permite al Banco de Semen evaluar la capacidad fecundante de un donante, y cumplir el límite máximo legal de seis nacimientos por donante.

### **Resultado del estudio de fertilidad de la mujer**

El uso de semen de donante no resuelve posibles factores de esterilidad-subfertilidad femeninos. Un estudio de fertilidad de la mujer previo a la inseminación, permitirá conocer si debe realizarse la IAD o ha de plantearse otra técnica de reproducción asistida como la FIV.

Los factores ovulatorios y cervicales se pueden resolver con estimulación de la ovulación e inseminación intrauterina, no así la obstrucción tubárica. No existe controversia en indicar FIV en la obstrucción tubárica bilateral. En la obstrucción unilateral, con frecuencia acompañada de disfunción de la trompa contralateral, la IAD reduce su eficacia, y se habrá de valorar cuidadosamente la edad de la mujer, etiología de la obstrucción tubárica, antecedentes de gestaciones ectópicas, etc. para indicar IAD o pasar directamente a FIV.

En las mujeres con maridos azoospermicos con la IAD se obtienen tasas de gestación más altas que en las mujeres con maridos oligoastenozoospermicos. Ello indica que, en este segundo grupo de mujeres, hay más mujeres subfértiles que en el primer grupo. Las mujeres del primer grupo no han recibido espermatozoides al ser sus maridos azoospermicos, y por tanto no han tenido ninguna posibilidad de quedar gestantes por muy fértiles que sean.

### **Edad de la mujer**

La tasa de gestaciones con IAD disminuye a partir de los 35-37 años, y sobre todo a partir de los 40 años. Según el Registro de la ESHRE (2001) la tasa de gestaciones en mujeres de menos de 40 años fue del 17% frente al 8% en mujeres de más de 40 años<sup>(25,26)</sup>. La tasa de gestación por ciclo en mujeres menores de 37 años fue del 15,3%, y descendió al 8,7% entre los 37 y 40 años, y al 5,5% en mujeres mayores de 40 años. Ferrara *et al.* 2002<sup>(27)</sup> obtuvieron un 18,5% de gestaciones en mujeres de menos de 35 años frente a un 11,9% en mujeres de 35 a 40 años, y un 5,4% en mujeres de más de 40 años. Williams y Alderman. 2001<sup>(28)</sup> no obtienen gestaciones con la IAD en mujeres de más de 40 años. Los meses gastados en intentos de gestación mediante IAD supo-

nen una reducción de la eficacia de la FIV al retrasarse su realización meses, y a veces años.

### Tipo de inseminación

La IAD intracervical (IAD-IC) es menos eficaz que la IAD intrauterina (IAD-IU). Matorras *et al.* 1996<sup>(21)</sup> obtienen 24% de gestaciones en la IAD-IU frente a un 11,9% en la IAD-IC. La IAD-IU debe hacerse sólo con espermatozoides móviles; exige por tanto una capacitación espermática previa en la que se eliminan posibles factores seminales que puedan reducir la fertilidad, como autoanticuerpos antiespermáticos. El introducir los espermatozoides directamente en la cavidad uterina evita factores cervicales como anticuerpos antiespermáticos, infección o hiperviscosidad del moco cervical.

### Ciclo espontáneo o estimulado

Según el Registro de la SEF del 2000<sup>(29)</sup> las tasas de embarazo son significativamente mayores en ciclos estimulados (21,3%) frente a ciclos no estimulados (14,7%). Otros estudios avalan estos resultados<sup>(30,31)</sup>. La estimulación ovárica más agresiva (polifollicular) puede incrementar la tasa de gestación, pero al mismo tiempo incrementa el riesgo de gestación múltiple que debe evitarse. Es más eficaz la estimulación con gonadotropinas que con clomifeno<sup>(29,46)</sup>.

### Número de IAD por ciclo

En el ciclo estimulado, una sola IAD sobre las 40 horas post-administración de hCG es suficiente. No está demostrado que sea útil realizar dos IAD-IU en ciclo estimulado. En el ciclo espontáneo puede ser más eficaz efectuar una, dos, o incluso tres IAD, pero podría ser suficiente una inseminación si se monitoriza bien la ovulación.

En la IAD-IU con ciclo estimulado se obtienen mayores tasas de embarazo que en la IAD-IU con ciclo no estimulado.	<b>A</b>
El número de espermatozoides móviles por capacitado deberá ser mayor o igual a 5 millones.	<b>RSAA</b>
En la IAD-IU con ciclo estimulado es suficiente una sola inseminación unas 36-40 horas después de la HCG.	<b>RSAA</b>
Se considera que se pueden realizar al menos 6 ciclos de IAD con tasas aceptables de embarazo. Después del sexto ciclo deben considerarse otras opciones.	<b>RSAA</b>
En mujeres mayores de 35-37 años tributarias de IAD se podría proponer como primera opción FIV con semen de donante.	<b>RSAA</b>

### Cómo evitar la gestación múltiple en IAD

En nuestro país, al igual que en el resto del mundo, existe un incremento de las tasas de embarazos múltiples en asociación al incremento de las técnicas de reproducción asistida. Más de dos tercios de estos embarazos, especialmente los grandes múltiples, son atribuidos a la inducción de la ovulación con gonadotropinas para inseminación con semen de pareja/donante o coito programado. Según datos relativos al año 2000 publicados por la SEF<sup>(29)</sup>, sobre 1957 ciclos de IAD reportados, el 86,6% fueron ciclos estimulados con citrato de clomifeno o gonadotropinas. La mayoría de autores encuentran una mayor tasa de embarazo en ciclos estimulados<sup>(30,31)</sup>. En el registro SEF la tasa de embarazo para IAD en ciclos no estimulados fue del 14,7%, frente al 24,1% obtenido en ciclos estimulados con gonadotropinas, con una tasa de embarazo múltiple de 12,9% frente al 6% en ciclos no estimulados. Se calculan unas tasas globales de embarazo múltiple en tratamientos no-FIV que oscilan entre el 5-20% cuando se estimula con gonadotropinas<sup>(32)</sup> y entre el 2-13% si se utiliza citrato de clomifeno<sup>(33)</sup>.

La prevención del embarazo múltiple en IAD radica por un lado en valorar la posibilidad de realizar ciclos espontáneos o estimulados con citrato de clomifeno en los casos de mejor pronóstico, y por otro lado, si se utilizan gonadotropinas, realizar tratamientos de estimulación suaves, con una precisa monitorización del desarrollo folicular y cancelando los ciclos con respuesta multifolicular. Otras alternativas a la cancelación son pasar el ciclo de IAD a FIV, puncionar y aspirar algunos folículos, o efectuar tratamiento con agonistas de GnRH como descarga folicular. Cuantos más folículos preovulatorios existan habrá mayor tasa de embarazo, pero también será mayor la tasa de embarazos múltiples<sup>(30)</sup>.

No existen publicaciones específicas que analicen los factores de riesgo de embarazo múltiple asociados a IAD. Los estudios más relevantes, todos ellos estudios retrospectivos, analizan los factores de riesgo de embarazo múltiple asociados al uso de gonadotropinas en inseminación de pareja/donante o coito programado<sup>(34-36)</sup>. El control ecográfico del número y tamaño folicular y la determinación de los niveles de estradiol en el día de la administración de HCG se han demostrado útiles en la prevención del embarazo múltiple. Sin embargo, no hay consenso en los puntos de corte ni en el nivel de estradiol ni en el número de folículos, ni en el tamaño folicular, así como tampoco existen criterios consensuados de cancelación de ciclos. Los datos publicados y un análisis prospectivo<sup>(37)</sup> confirman la utilidad del modelo de predicción de embarazo múltiple, en función del número de folículos, edad (<33 años) y niveles de estradiol sérico (> 862 pg/ml).

Antes de iniciar un ciclo de IAD, las parejas deben ser informadas de las tasas de embarazo por ciclo (ciclo espontáneo y estimulado), de las tasas de embarazo múltiple que conlleva la estimulación con citrato de clomifeno y gonadotropinas, así como de los ries-

gos materno-fetales que comportan los embarazos múltiples. La edad, el número de folículos y el nivel de estradiol deben ser considerados a la hora de evaluar el riesgo de embarazo múltiple.

Se debe informar a la pareja que va a iniciar un ciclo de IAD de las tasas de gestación por ciclo (espontáneo y estimulado), del riesgo de gestación múltiple que conlleva la estimulación con citrato de clomifeno y con gonadotropinas, así como de los riesgos materno-fetales que comportan los embarazos múltiples.	<b>RSAA</b>
Para reducir el riesgo de embarazo múltiple sería aconsejable hacer IAD con ciclo espontáneo, sobre todo en mujeres jóvenes con ciclos regulares.	<b>RSAA</b>

**ANEXO 1.**

**Cuestionario de conductas de riesgo para donantes de semen**

	SÍ	NO
¿En los pasados 12 meses se ha hecho un tatuaje, piercing, acupuntura, injertos, pinchazos con una aguja, o de cualquier otra forma has entrado en contacto directo con sangre?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
¿Tiene SIDA?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
¿Ha tenido alguna vez un test positivo para VIH o SIDA?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
¿Ha tenido alguna vez relaciones sexuales con hombres?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
¿Ha tenido alguna vez relaciones sexuales con alguien que tuviera SIDA o tuviera algún test positivo para VIH o SIDA?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
¿En los pasados 12 meses ha tenido relaciones sexuales con alguna persona que fuera usuaria de drogas o esteroides inyectados?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
¿En los últimos 12 meses ha consumido drogas inyectadas o tenido relaciones sexuales con prostitutas?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
¿En los últimos 12 meses ha tenido relaciones sexuales con alguna persona usuaria de concentrados de factores de coagulación por trastornos de la sangre como la hemofilia?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
¿En los últimos 12 meses ha sido tratado por padecer sífilis o gonorrea?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
¿En los últimos 12 meses ha recibido sangre o derivados de la sangre por transfusión por alguna razón, como por un accidente o cirugía?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
¿En los últimos 12 meses ha tenido relaciones sexuales con alguien cuyo pasado sexual no conocieras?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**Cuestionario de antecedentes médicos personales**

	SÍ	NO
¿Ha estado hospitalizado o recibido alguna transfusión de sangre alguna vez? Si la respuesta anterior es sí, descríbelo brevemente:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
¿Alguien de la familia directa padece asma?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
¿Padece cáncer, quistes o tumoraciones?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
¿Padece pérdida de audición o algún defecto en oído, o habla?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
¿Padece alguna alteración en la vista? <input type="checkbox"/> Miopía, <input type="checkbox"/> Hipermetropía, <input type="checkbox"/> Astigmatismo, <input type="checkbox"/> Estrabismo Dioptías ojo derecho: ____ Dioptías ojo izquierdo: ____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
¿Padece o ha padecido tuberculosis, bronquitis o alguna otra enfermedad grave pulmonar o respiratoria?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
¿Padece úlcera, colitis u otros trastornos gastrointestinales?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
¿Tiene migrañas, ataques epilépticos o mareos?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
¿Padece alguna enfermedad o trastorno de riñón, hígado o vejiga, incluyendo hepatitis?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
¿Padece alguna enfermedad, desorden o deformidad congénita?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
¿Consumo alcohol en exceso, o es usuario de drogas inyectadas?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
¿Padece dolor o algún desorden en los músculos, huesos o articulaciones?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
¿Presenta alguna alteración mental o algún desorden funcional nervioso?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
¿Tiene o ha tenido problemas de tensión arterial, ataques al corazón, colesterol elevado o alguna otra alteración en el corazón o sistema circulatorio?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
¿Padece diabetes, gota o afección de la glándula tiroides?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**Cuestionario de antecedentes médicos familiares (padre, madre, hermanos)**

	SÍ	NO	Parentesco
¿Padece de asma?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
¿Padece cáncer, quistes o tumoraciones?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
¿Padece pérdida de audición o algún defecto en oído, o habla?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	SÍ	NO	Parentesco

**ANEXO 1.**

¿Padece alguna alteración en la vista?

Miopía,  Hipermetropía,  Astigmatismo,  Estrabismo  
 Dioptías ojo derecho: \_\_\_\_\_ Dioptías ojo izquierdo: \_\_\_\_\_

¿Padece o ha padecido tuberculosis, bronquitis o alguna otra enfermedad grave pulmonar o respiratoria?

¿Padece úlcera, colitis, u otros trastornos gastrointestinales?

¿Tiene migrañas, ataques epilépticos o mareos?

¿Padece alguna enfermedad o trastorno de riñón, hígado o vejiga, incluyendo hepatitis?

¿Padece alguna enfermedad, desorden o deformidad congénita?

¿Consume alcohol en exceso, o es usuario de drogas inyectadas?

¿Padece dolor o algún desorden en los músculos, huesos o articulaciones?

¿Presenta alguna alteración mental o algún desorden funcional nervioso?

¿Tiene o ha tenido problemas de tensión arterial, ataques al corazón, colesterol elevado o alguna otra alteración en el corazón o sistema circulatorio?

¿Padece diabetes, gota o afección de la glándula tiroideas?

He respondido a todas las preguntas con veracidad y comprendido que dar falso testimonio es un acto grave que puede causar daños a otras personas. Consiento en que se analice mi sangre para detectar la presencia de hepatitis, sífilis y SIDA.

Firma del candidato: \_\_\_\_\_

Fecha: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

**BIBLIOGRAFÍA**

1. Steptoe PC, Edwards RG. Birth after the reimplantation of a human embryo. *Lancet* 1978; 2: 366.
2. Palermo G, Joris H, Devroey P, Van Steirteghem AC. Pregnancies after intracytoplasmic injection of single spermatozoon into an oocyte. *Lancet* 1992; 340: 17-8.
3. Schoysman R, Vanderzwalmen P, Nijs M, Segal-Bertin G, Geerts L, van Roosendaal E, Schoysman D. Pregnancy after fertilisation with human testicular spermatozoa. *Lancet* 1993; 342:1237.
4. Gorrill MJ, Burry KA, Patton PE. Pregnancy outcomes using donor sperm insemination after failed in vitro fertilization with intracytoplasmic sperm injection cycles in couples with complex infertility disorders. *Fertil Steril* 2003; 80: 936-8.
5. Semprini AE, Levi-Setti P, Bozzo M, Ravizza M, Taglioretta A, Sulpizio P, et al. Insemination of HIV-negative women with processed semen of HIV-positive partners. *Lancet* 1992; 340: 1317-9.
6. Marina S, Marina F, Alcolea R. Reproducción asistida en varones seropositivos para el VIH-1. *Rev Intern Androl: salud sexual y reproductiva* 2004; 2: 2-8.
7. Asada H, Sueoka K, Hashiba T, Kuroshima M, Kobayashi N, Yoshimura Y. The effects of age and abnormal sperm count on the nondisjunction of spermatozoa. *J Assist Reprod Genet* 2000; 17: 51-9.
8. Rives N, Langlois G, Bordes A, Simeon N, Mace B. Cytogenetic analysis of spermatozoa from males aged between 47 and 71 years. *J Med Genet* 2002; 39: E63.
9. Auroux MR. Age of the father and development potential. *Contracept Fertil Sex (Paris)* 1992; 20: 942-5.
10. Dakouane M, Bicchieray L, Bergere M, Albert M, Viarlard F, Selva J. A histomorphometric and cytogene-

- tic study of testis from men 29-102 years old. *Fertil Steril* 2005; 83: 923-8.
11. Kjessler B. Chromosomal Constitution and Male Reproductive Failure. In: Mancini RE, Martini L, eds. *Male Fertility and Sterility*. London: Academic Press, 1974.
  12. Chandley AC. The chromosomal basis of human infertility. *Br Med Bull* 1979; 35: 181-6.
  13. Casals T, Bassas L, Egozcue S, Ramos MD, Giménez J, Segura A, García F, Carrera M, Larriba S, Sarquella J, Estivill X. Heterogeneity for mutations in the CFTR gene and clinical correlations in patients with congenital absence of the vas deferens. *Hum Reprod* 2000; 15: 1476-83.
  14. Tedder RS, Zuckerman MA, Godstone AH, Hawkins AE, Fielding A, Briggs EM, Irwin D, Blair S, Gorman AM, Patterson KG, et al. Hepatitis B transmission from contaminated cryopreservation tank. *Lancet* 1995; 346: 137-40.
  15. Fountain D, Ralston M, Higgins N, Gortin JB, Uhl L, Wheeler C, Antin JH, Churchill WH, Benjamin RJ. Liquid nitrogen freezers: a potential source of microbial contamination of hematopoietic stem cell components. *Transfusion* 1997; 37: 585-91.
  16. Clarke GN. Sperm cryopreservation: is there a significant risk of cross-contamination? *Hum Reprod* 1999; 14: 2941-3.
  17. Letur-Könirsch H, Collin G, Sifer C, Devaux A, Kuttent F, Madelenat P, Brun-Vezinet F, Feldmann G, Benifal JL. Safety of cryopreservation straws for human gametes or embryos: a study with human immunodeficiency virus-1 under cryopreservation conditions. *Hum Reprod* 2003; 18: 140-4.
  18. Maertens A, Bourlet T, Ploton N, Pozzetto B, Levy R. Validation of safety procedures for the cryopreservation of semen contaminated with hepatitis C virus in assisted reproduction technology. *Hum Reprod* 2004; 19: 1554-7.
  19. Goldberg JM, Mascha E, Falcone T, Attaran M. Comparison of intrauterine and intracervical insemination with frozen donor semen: a meta-analysis. *Fertil Steril* 1999; 72: 792-5.
  20. O'Brien P, Vandekerckhove P. Intrauterine versus cervical insemination of donor sperm for subfertility. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (2): CD000317.
  21. Matorras R, Gorostiaga A, Díez J, Corcostegui B, Pijoan JL, Ramón O, Rodríguez Escudero FJ. Intrauterine insemination with frozen sperm increases pregnancy rates in donor insemination cycles under gonadotropin stimulation. *Fertil Steril* 1996; 65: 620-25.
  22. Flierman PA, Hogerzeil HV, Hemrika DJ. A prospective randomized cross-over comparison of two methods of artificial insemination by donor on the incidence of conception: intracervical insemination by straw versus cervical cap. *Hum Reprod* 1997; 12: 1945-8.
  23. Moghissi KS. Reflections on the new guidelines for the use of semen donor insemination. *Fertil Steril* 1990; 53: 399-400.
  24. Le Lannou D, Gastard E, Guivarch A, Laurent MC, Poulain P. Strategies in frozen donor semen procreation. *Hum Reprod* 1995; 10: 1765-74.
  25. Nyboe Andersen A, Gianaroli L, Felberbaum R, De Mouzon J, Nygren KG. The European IVF-monitoring programme (EIM), European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). Assisted reproductive technology in Europe, 2001. Results generated from European registers by ESHRE. *Hum Reprod* 2005; 20: 1158-76.
  26. Botchan A, Hauser R, Gamzu R, Yogev L, Paz G, Yavetz H. Results of 6139 artificial insemination cycles with donor spermatozoa. *Hum Reprod* 2001; 16: 2298-304.
  27. Ferrara I, Balet R, Grudzinskas JG. Intrauterine insemination with frozen donor sperm. Pregnancy outcome in relation to age and ovarian stimulation regime. *Hum Reprod* 2002; 17: 2320-4.
  28. Williams RS, Alderman J. Predictors of success with the use of donor sperm. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185: 332-7.
  29. Hernández J, Marqueta J, Matorras R, Coroleu B, Simón C, Pérez Milán F, Báez D, López Villaverde V, Cabello Y, Romeu A. Registro de inseminaciones (IAC-IAD) año 2000. Sociedad Española de Fertilidad. *Rev Iberoam Fertil* 2004; 21: 147-52.
  30. Pittrof RU, Shaker A, Dean N, Bekir JS, Campbell S, Tan SL. Success of intrauterine insemination using cryopreserved donor sperm is related to the age of the woman and the number of preovulatory follicles. *J Assist Reprod Genet* 1996; 13: 310-4.
  31. Zuzuarregui JL, Meseguer M, Garrido N, Simon C, Pellicer A, Remohi J. Parameters affecting the results in a program of artificial insemination with donor sperm. A 12-year retrospective review of more than 1800 cycles. *J Assist Reprod Genet* 2004; 21: 109-18.
  32. Fauser BC, Devroey P, Macklon NS. Multiple birth resulting from ovarian stimulation for subfertility treatment. *Lancet* 2005; 365: 1807-16.

33. Venn A, Lumley J. Clomiphene citrate and pregnancy outcome. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1994; 34: 56-66.
34. Gleicher N, Oleske DM, Tur-Kaspa I, Vidali A, Karande V. Reducing the risk of high-order multiple pregnancy after ovarian stimulation with gonadotropins. *N Engl J Med* 2000; 343: 2-7.
35. Dickey RP, Taylor SN, Lu PY, Sartor BM, Rye PH, Pyrzak R. Relationship of follicle numbers and estradiol levels to multiple implantation in 3,608 intrauterine insemination cycles. *Fertil Steril* 2001; 75: 69-78.
36. Tur R, Barri PN, Coroleu B, Buxaderas R, Martínez F, Balasch J. Risk factors for high-order multiple implantation after ovarian stimulation with gonadotrophins: evidence from a large series of 1878 consecutive pregnancies in a single centre. *Hum Reprod* 2001; 16: 2124-9.
37. Tur R, Barri PN, Coroleu B, Buxaderas R, Parera N, Balasch J. Use of a prediction model for high-order multiple implantation after ovarian stimulation with gonadotropins. *Fertil Steril* 2005; 83: 116-21.
38. Mann I. *Biochemistry of semen and of the male reproductive tract*. London: Methuen and Co. Ltd., 1964.
39. Polge G, Smith AU, Parkes AS. Revival of spermatozoa after vitrification and dehydration at low temperatures. *Nature* 1949; 164: 666.
40. Bunge RG, Sherman JK. Fertilizing capacity of frozen human spermatozoa. *Nature* 1953; 172: 767-8.
41. Lizuka R, Sawada Y. Successful inseminations with frozen human semen. *Jap J Fertil Steril* 1958; 3: 1.
42. Perloff WH, Steinberger E, Sherman JK. Conception with human spermatozoa frozen by nitrogen vapor technic. *Fertil Steril* 1964; 15: 501-4.
43. Marina S. Bancos de semen: situación en España. III Congreso Nacional de Andrología. ASES 1987: 316-43.
44. David G, Lansac J. The organization of the centers for the study and preservation of semen in France. In: Georges D, Price WS, eds. *Human artificial insemination and semen preservation*. New York: Plenum Press, 1980: 15-26.
45. Marina S. The first sperm bank in Spain: Organization and first year results. In: Georges D, Wendel SP, eds. *Human Artificial Insemination and Semen Preservation*. New York: Plenum Press, 1980: 57-64.
46. Matorras R, Díaz T, Corcostegui B, Ramón O, Pijoan JL, Rodríguez Escudero FJ. Ovarian stimulation in intrauterine insemination: a randomized study comparing clomiphene in fixed protocol versus highly purified FSH. *Hum Reprod* 2002; 17: 2107-11.
47. Schoysman R, Schoysman-Deboeck A. Present status of donor insemination in Belgium. In: Georges D, Price WS, eds. *Human Artificial Insemination and Semen Preservation*. New York: Plenum Press, 1980: 27-9.
48. Sherman JK. Improved methods of preservation of human spermatozoa by freezing and freeze-drying. *Fertil Steril* 1963; 14: 49-64.