



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA
“ISIDRO ESPINOSA DE LOS REYES”
SUBDIRECCIÓN DE MEDICINA REPRODUCTIVA**

**EMBARAZO, FOLÍCULOS TOTALES Y MADUROS EN
INSEMINACIÓN INTRAUTERINA CON USO Y SIN USO
DE ANTAGONISTA DE LA HORMONA LIBERADORA
DE GONADOTROPINAS EN PACIENTES DEL
INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA
“ISIDRO ESPINOSA DE LOS REYES”**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN
BIOLOGÍA DE LA REPRODUCCIÓN HUMANA**

PRESENTA

DR. EDUARDO GUZMÁN GONZÁLEZ

**PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN:
DR. GREGORIO PÉREZ PALACIOS**

ASESORES DE TESIS :

DR. RICARDO ADAME PINACHO

DRA. MIRNA SOURAYE GODÍNES ENRIQUEZ

MÉXICO, D. F.

2009





Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

AUTORIZACIÓN DE TESIS

Embarazo, folículos totales y maduros en inseminación intrauterina con uso y sin uso antagonista de la hormona liberadora de gonadotropinas en pacientes del Instituto Nacional de Perinatología “Isidro Espinosa de los Reyes”

**Dr. José Jorge Espinosa Campos
Director de Enseñanza**

**Dr. Gregorio Pérez Palacios
Profesor Titular del curso en Biología
de la Reproducción Humana**

**Dr. Ricardo Adame Pinacho
Asesor clínico**

**Dra. Mirna Souraye Godínes Enriquez
Asesor metodológico**

AGRADECIMIENTOS

A mi familia:

Por su amor incondicional, su apoyo, confianza y sacrificio.

A mis asesores:

Con su tiempo, apoyo y asesoría he logrado concluir este trabajo.

Al maestro y amigo:

Por su apoyo y enseñanzas.

Al H. Sínode:

Con todo respeto.

ÍNDICE DE CONTENIDOS

Resumen.....	1
Marco teórico.....	3
-Introducción	
-Definición	
-Indicaciones	
-Epidemiología	
-Fisiología del ciclo ovárico	
-Hiperestimulación ovárica controlada en inseminación intrauterina	
-Farmacología	
-Protocolos de antagonistas de GnRH	
-Experiencia con antagonistas de GnRH en inseminación intrauterina	
Planteamiento del problema.....	15
-Justificación	
-Objetivos	
-Hipótesis	
-Diseño del estudio	
Material y Métodos.....	17
-Universo	
-Criterios de inclusión y exclusión	
-Recolección de datos	
-Definición de variables	
-Métodos analíticos	
-Análisis estadístico	
-Aspectos éticos	
Resultados.....	23
Discusión.....	29
Conclusiones	34
Anexos.....	35
Referencias.....	38

RESUMEN

Objetivo del estudio: Determinar si el uso de ant-GnRH mejora las cifras de embarazo en ciclos de HOC más IIU en comparación a ciclos sin ant-GnRH. Asimismo, determinar y comparar las variables de desarrollo, madurez folicular y cifras de embarazo por paciente en ciclos de HOC más IIU con y sin ant-GnRH.

Tipo de estudio: Ensayo clínico no aleatorizado, longitudinal, ambilectivo, analítico.

Material y Métodos: La población estuvo conformada por 190 parejas que se realizaron en total 310 ciclos de inseminación intrauterina homóloga de junio del 2006 a Diciembre de 2007. El grupo de estudio se conformó de un total de 159 ciclos (ant-GnRH) y el grupo control conformado por 151 ciclos (sin ant-GnRH). Se incluyeron pacientes con infertilidad primaria o secundaria, con edad entre 20 y 39 años. Todas las pacientes fueron sometidas al siguiente protocolo de estudio de la pareja infértil. Todas las pacientes fueron sometidas a hiperestimulación ovárica controlada. Se midió FSH, LH y estradiol basal al igual que al inicio de antagonista agregándose la medición de progesterona y en el día de aplicación de hCG.

Resultados: La edad promedio fue de 32.53 ± 3.21 años, la media de el tiempo de infertilidad fue de 5.32 ± 2.66 , con un promedio de infertilidad primaria del 72.3% y secundaria 27.3%. El principal factor alterado fue el mixto. Se obtuvieron un número total de 47 embarazos (15.1%). Se encontraron diferencias significativas en el tiempo de infertilidad, en el número de folículos maduros, en los valores de la densidad espermática, y en el índice de masa corporal.

Conclusiones: Las pacientes que utilizaron el ant-GnRH y lograron el embarazo, presentaron un número mayor de folículos totales y maduros, sin presentar disminución en las cifras de E_2 ni diferencias significativas en el eco endometrial. No se prolongó de manera significativa el tiempo ni la dosis de HOC, ni provocó diferencias en el día de la realización de la IIU. En cuanto al pico prematuro de LH el ant-GnRH no parece haber cumplido de manera aparente su objetivo, aunque no hubo presencia de LP. Los ant-GnRH no parecen dar diferencias en cifras de embarazo respecto a los ciclos sin antagonista.

Palabras Clave: Antagonista de GnRH, Hiperestimulación Ovárica Controlada, Inseminación Intrauterina, Pico Prematuro de LH, Luteinización Prematura.

ABSTRACT

Objective: To determine if the use of GnRH-antagonists (ant-GnRH) improve pregnancy rates in cycles of controlled ovarian hyperstimulation with intrauterine insemination compared with cycles without it. Also, to determine and compare follicular development and maturity and pregnancy rates between both groups.

Design: No randomized, longitudinal.

Methods: A total of 190 patients, with 310 cycles went through intrauterine insemination between June 2006 and December 2007. They were divided in two groups: group of antGnRH, (159 cycles) and control group (151 cycles). Couples with primary and secondary infertility were included, with ages between 20 and 39 years old. All couples went through controlled ovarian hyperstimulation. Basal FSH, LH and estradiol levels were determined as well as progesterone at the beginning of the ant-GnRH and the day of hGC application.

Results: Mean age was 32.53 ± 3.21 years old, median infertility average was 5.32 ± 2.66 , with primary infertility of 72.3%, and secondary infertility of 27.3%. Combined infertility factor was the most frequent. A total of 47 pregnancies were obtained (15.1%). Significant differences were found in time of infertility, number of total and mature follicules, spermatic density and body mass index.

Conclusion: Patients who used ant-GnRH and achieved pregnancy, presented a major number of total and mature follicules, without significant differences in E_2 levels and endometrial thickness. Controlled ovarian hyperstimulation was not affected in time and dosage and did not intervene on the day of insemination. As for the premature rise of LH, ant-GnRH did not achieve its objective instead there was no premature luteinization. Ant-GnRH appears not to bring any differences in pregnancy rates compared with no ant-GnRH.

Key words: Antagonist of GnRH, Controlled Ovarian Hyperstimulation, Intrauterine Insemination, Premature rise of LH, Premature Luteinization.

Embarazo, folículos totales y maduros en inseminación intrauterina con uso y sin uso antagonista de la hormona liberadora de gonadotropinas en pacientes del Instituto Nacional de Perinatología “Isidro Espinosa de los Reyes”

MARCO TEÓRICO

INTRODUCCIÓN

La Inseminación Intrauterina (IIU) es la técnica de Reproducción Asistida (RA) de primera elección para muchas condiciones de infertilidad. A lo largo de los años, diversos protocolos de tratamiento se han propuesto para apoyar a ésta técnica con la finalidad de elevar el número de embarazos. Dentro de las condiciones que remarcan un efecto negativo en el éxito de los procedimientos de RA, dentro de los cuales se incluye a la IIU, se encuentra la aparición del pico prematuro de Hormona Luteinizante (LH).

La Luteinización Prematura (LP) es un factor pronóstico desfavorable, que aparece en una gran parte de los ciclos de estimulación ovárica. Gracias a la introducción de los agonistas de la Hormona Liberadora de Gonadotropinas (a-GnRH) en los tratamientos de estimulación folicular para ciclos de alta complejidad (Fertilización in Vitro-FIV e Inyección Intracitoplásmica de Espermatozoides-ICSI), se estableció una marcada mejoría de los resultados al prevenir de forma eficaz este efecto secundario. El efecto de la LP en IIU ha sido menos documentado, pero su incidencia es igual de elevada. Hoy en día, la utilización de a-GnRH en IIU no se ha generalizado ni aceptado de manera rutinaria en muchos lugares al aumentar los días de tratamiento, junto con una mayor incomodidad para la paciente y la controversia de beneficios en lo que a tasa de embarazos se refiere en los diferentes estudios aleatorizados.

Los antagonistas de la GnRH (ant-GnRH) presentan otra opción interesante, ofreciendo el mismo efecto preventivo a las pocas horas de su administración dado que: pueden incorporarse durante pocos días a los protocolos habituales de estimulación, no aumentan las necesidades de gonadotropinas, ocasionan moderados incrementos en el costo y permiten su aplicación repetitiva ciclo a ciclo, sin periodos de latencia.^(1,2)

DEFINICIÓN

La IIU es un procedimiento poco invasivo que consiste en colocar los espermatozoides previamente capacitados directamente en la cavidad uterina vía transcervical⁽¹⁾.

INDICACIONES

La IIU se recomienda cuando existe, entre otras alteraciones, disfunción ovulatoria, factor masculino levemente alterado, endometriosis en estadios I-II, Infertilidad de Origen no Determinado (IOND) e incapacidad para depositar el semen en la vagina ⁽¹⁾.

EPIDEMIOLOGÍA

La tasa de éxito con la IIU varía de centro a centro y depende de diferentes factores. En la literatura se reportan tasas que van desde el 5 hasta el 70% con un promedio de 15% y rangos aceptables entre el 10 y 20% de embarazo por ciclo ^(1,2).

FISIOLOGÍA DEL CICLO OVÁRICO

Para entender los mecanismos relacionados con el efecto de los diversos medicamentos utilizados en los ciclos de RA de alta o de baja complejidad, es necesario conocer la fisiología normal del ciclo ovárico.

Foliculogénesis

La foliculogénesis se inicia con el reclutamiento de un folículo primordial “latente” al *pool* de folículos en crecimiento y finaliza con la ovulación, o bien con la desaparición del folículo por atresia. Los folículos primordiales sufren una compleja serie de fenómenos de proliferación y diferenciación que los transforman en folículos preantrales. De estos, en cada ciclo menstrual uno de ellos completará su maduración.

Esta puede dividirse en dos fases: la preantral (independiente de gonadotropinas) en donde el folículo es sometido a una regulación de tipo autocrino/paracrino por factores de crecimiento locales, y la fase antral (dependiente de gonadotropinas), donde se produce un enorme crecimiento del tamaño folicular (que llega a alcanzar los 25mm). Esta fase está regulada por Hormona Folículo Estimulante (FSH) y LH. Se han identificado factores de tipo activador durante la fase de reclutamiento (ligando *kit* derivado de la granulosa, *proteína osteomorfogénica 7* derivada de la teca, niveles elevados de FSH) y factores inhibidores (*factor inhibidor mulleriano*). Durante la fase de folículo primario las células de la granulosa adoptan una morfología cuboidea y adquieren un potencial mitótico. Expresan receptores para FSH y expresan nuevas proteínas como *ZP1/ZP2/ZP3*, *GDF-9 (growth differentiation factor-9*, que estimula proliferación a nivel de granulosa, teca y folículos preantrales) y *BMP-15 (bone morphogenic protein-15)*. Aparecen uniones gap entre el ovocito y la granulosa que permitirán el paso de nutrientes y sustancias reguladoras hacia el ovocito (cAMP, Ca, etc). El ovocito retoma su potencial mitótico, aunque éste estará

reprimido por el AMPc producido por las células de la granulosa. Durante la fase de folículo secundario se produce la estratificación de las células de la granulosa (*GDF-9*, *BMP-15*) y la diferenciación de células del estroma ovárico que rodean al folículo, con aparición de las dos capas de la teca, interna y externa. La teca se vasculariza, lo que permite el acceso de las gonadotropinas al folículo en crecimiento. El folículo antral (o de Graff), se caracteriza por la aparición de una cavidad (antro folicular) en donde se observan las células de la teca que forman la capa exterior y se subdividen en dos poblaciones: teca externa, integrada por células musculares lisas inervadas por el sistema nervioso autónomo y de significación biológica poco conocida y la teca interna, integrada por células esteroideogénicas. Están dotadas de receptores para LH e insulina. Al final de la fase luteínica del ciclo menstrual, uno de los miembros de la cohorte de folículos antrales es “seleccionado” y pasa a ser el folículo dominante. Este folículo tiene la capacidad proliferativa de las células de la granulosa y teca. ⁽³⁾

Esteroidogénesis

El folículo dominante produce Estradiol (E_2) mediante el denominado mecanismo de las dos células/dos gonadotropinas. En esencia la acción de la LH sobre las células de la teca interna determina un aumento de la síntesis y secreción de androstenediona. Este andrógeno se difunde hacia el líquido folicular, donde alcanza concentraciones elevadas. Las células de la granulosa, que en respuesta a la estimulación por FSH expresan *p450 aromatasa*, captan la androstenediona producida por las células de la teca interna y la aromatizan a estrona, que se convierte posteriormente por acción de la *17 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa*, a E_2 que se secretará al torrente sanguíneo. ⁽³⁾

Ovulación

En torno al día 15 de cada ciclo ovárico normal, el folículo preovulatorio libera un ovocito maduro rodeado por las células del “*cumulus ooforus*”. Para que se produzca la ovulación es necesaria la acción conjunta de la FSH y LH. El pico preovulatorio de LH dispara la producción de progesterona (P_4) y prostaglandinas. La activación de los receptores de P_4 , a su vez, inducirá la expresión de *COX-2* y la formación de prostaglandinas, que desencadenarán la liberación de enzimas proteolíticas, degradando la pared folicular para permitir la ovulación. Por su parte la FSH inducirá la mucificación y expansión de las células del *cumulus*, un proceso también indispensable para la fertilización. ⁽³⁾

HIPERESTIMULACIÓN OVÁRICA CONTROLADA EN INSEMINACIÓN

Actualmente en casi todos los centros de RA se realiza, previo al procedimiento de IIU, un tratamiento de Hiperestimulación Ovárica Controlada (HOC) que tiene, entre otras finalidades, estimular el reclutamiento, crecimiento y maduración folicular, con el objetivo de tener múltiples ovocitos disponibles para ser fertilizados elevando así la posibilidad de embarazo, pero teniendo como efectos colaterales la mayor probabilidad de embarazo múltiple y la ocurrencia del Síndrome de Hiperestimulación Ovárica (SHEO). La HOC en ciclos de IIU se realiza más frecuentemente mediante la administración de Citrato de Clomifeno (CC) y/o Menotropinas (hMG) y/o Hormona Folículo Estimulante Urinaria o Recombinante (FSH-u/FSH-r) ^(4,5).

Pico prematuro de Hormona Luteinizante

El reclutamiento multifolicular en la HOC se asocia a un nivel sérico elevado de E_2 lo cual, puede inducir un incremento prematuro de LH, mientras el crecimiento folicular permanece aún en proceso. Como consecuencia, se puede elevar el nivel de P_4 y, por lo tanto, puede ocurrir la LP del folículo. El pico prematuro de LH se puede presentar entre un 20 y 50% de los ciclos y la LP hasta en un 24% de los ciclos con la atresia subsecuente del ovocito antes de la IIU, lo cual, incide de manera significativa en el éxito del procedimiento ^(6,7,8,9). Se sabe que la LP está asociada a un elevado número de ciclos cancelados y a una disminución en la calidad de los ovocitos. En ciclos de FIV/ICSI, también se asocia a una mala calidad de los embriones y a una pobre implantación ^(10,11).

En ciclos de HOC con IIU, las tasas de embarazo logradas en general son menores a las obtenidas con ciclos de alta complejidad. Esto parece ser principalmente debido a que la mayoría de los centros de RA, sólo programan la inducción de ovulación con Hormona Gonadotropina Coriónica Humana (hCG) en base al tamaño o madurez folicular sin tomar en cuenta la elevación de la LH o la ocurrencia de LP que; como ya se dijo, ocurre en un porcentaje elevado de ciclos. Un reto ha sido optimizar los resultados de la HOC/IIU mediante la prevención de este pico prematuro de LH.

Por todo lo anterior, en un esfuerzo por disminuir la tasa de ciclos cancelados y mejorar las de embarazo, se ha recurrido al uso de diversos medicamentos dentro del protocolo de HOC en ciclos de IIU con la finalidad de reducir esta complicación.

FARMACOLOGÍA

Hormona liberadora de Gonadotropinas (GnRH)

La GnRH, es responsable de la liberación de LH y FSH. Es un decapeptido cuya estructura fue descrita y sintetizada por Schally en 1971 con extremos amino y carboxilo terminales bloqueados. Es producida en el núcleo arcuato del hipotálamo por un grupo de 700 a 1000 neuronas que liberan la hormona a la circulación portal de la hipófisis. Esta liberación se hace en forma pulsátil, y hay numerosos mecanismos de retroalimentación que influyen en la amplitud y frecuencia de dichos pulsos, incluyendo catecolaminas y neuropéptidos del cerebro. Las neuronas noradrenérgicas lo estimulan, mientras que las opioideas y dopaminérgicas lo inhiben.

Desde entonces, se han realizados numerosos trabajos de investigación. Los resultados de los mismos demostraron que, si se administra GnRH en forma pulsátil y con frecuencia fisiológica de 1 pulso/hora, se obtiene la liberación también pulsátil de las gonadotropinas. Sin embargo, si se aumenta la frecuencia de los pulsos a 2 pulsos/hora, se observa inicialmente una estimulación del gonadotropo, denominado “efecto flare-up” (o efecto en llamarada), seguido de refractariedad del gonadotropo, con inhibición hipofisaria o “downregulation” y supresión de liberación de gonadotropinas. Después de la unión a su receptor específico en el gonadotropo, la GnRH activa fosfolipasas, calmodulina y la proteinquinasa C para producir y liberar gonadotropinas. La GnRH también regula el número de receptores y la respuesta del gonadotropo. La exposición continua a GnRH produce movilización de los receptores de membrana hacia el núcleo, permaneciendo más tiempo internalizados, por lo que estos receptores decrecen en número. La pérdida de receptores de membrana explica esa refractariedad del gonadotropo en la “downregulation”.⁽¹²⁾

Agonistas de la GnRH

La introducción de los a-GnRH a los ciclos de FIV/ICSI, desde hace más de dos décadas, fue con el objetivo de disminuir el pico prematuro de LH, logrando una reducción en su incidencia a menos del 2% de los casos. El empleo de los a-GnRH presenta una serie de ventajas clínicas innegables, además de las ya mencionadas, una disminución en la tasa de cancelaciones, una mayor tasa de recuperación de ovocitaria, más y mejores embriones y por consiguiente una elevación en las cifras de embarazos. Asimismo, nos permiten una programación del inicio ciclo de estimulación y por lo tanto, planificar la fecha de la captura ovular y la transferencia de embriones.⁽¹³⁾ En ciclos de IIU, los a-GnRH han sido también utilizados con éxito, pero su uso no ha sido muy común por producir entre otros, una selección folicular excesiva y por asociarse a un tiempo prolongado de uso, lo cual los hace poco atractivos a pesar de los resultados ya mencionados⁽¹⁰⁾.

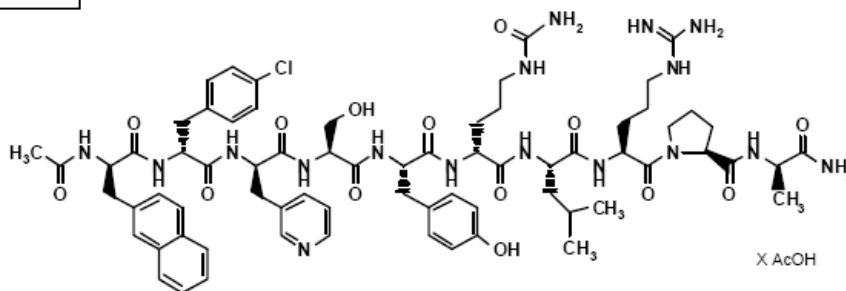
La mayoría de los a-GnRH sintetizados, acetato de Leuprolide (Lucrin®/Lupron®-Abbot), Goserelina (Zoladex®-ICI Farma), Buserelina (Suprefact-Hoetch®/Aventis Farma) presentan una o dos sustituciones en la cadena peptídica; la glicina en la posición 6 remplazada por D-aminoácidos hidrófobos y la glicinamida en la posición 10 por la N-etilamina. Estos péptidos son más resistentes a la proteólisis y se fijan con mayor afinidad a los receptores de GnRH que la hormona natural. Su depuración in vivo está reducida y su potencia es mayor. ⁽¹²⁾ Los a-GnRH administrados en forma continua tienen una respuesta bimodal paradójica, produciendo un efecto estimulante a nivel de los receptores hipofisarios de gonadotropinas lo cual, como se mencionó anteriormente, se traduce en una producción en pico de FSH y LH (efecto “flare-up”) produciendo posteriormente, en un período aproximadamente de 10 a 14 días, un efecto de desensibilización hipofisaria mediante la internalización del receptor de gonadotropinas y llevando como consecuencia, el mantener este efecto durante la fase lútea previniendo la aparición de el pico prematuro de LH ⁽¹³⁾. Esta respuesta de “detención” paradójica tiene dos componentes principales: por un lado una inhibición rápida llamada desensibilización, y un segundo componente (“downregulation”) de desaparición de receptores de la superficie de la membrana. La desensibilización es un fenómeno muy rápido, que consiste en un desacoplamiento de los acontecimientos postreceptor, por interferencia de la acción de cualquiera de los mensajeros antes citados. Su característica de rapidez permite una protección instantánea de la célula a la estimulación persistente de la GnRH. ⁽¹²⁾

Antagonistas de la GnRH

En años recientes se ha propuesto la utilización de los ant-GnRH. Éstos, aunque con fines distintos a los agonistas, se habían desarrollado e investigado de forma paralela a los mismos. Sin embargo, los antagonistas tardaron más en tener una aplicación clínica práctica, ya que los compuestos de primera y segunda generación producían importantes reacciones alérgicas debido a que, por degranulación mastocitaria en el momento del contacto con la dermis, se producía una intensa liberación de histamina, además poseían una escasa potencialidad y se requerían altas dosis para producir efecto terapéutico. Asimismo, eran altamente hidrófobos, y propensos a gelificar después de su administración. Todo ello impidió su uso en la práctica clínica durante muchos años. A mediados de los 90 surge una tercera generación de antagonistas no liberadores de histamina y con casi nulos efectos anafilácticos disponibles para la investigación y, en 1999, se aprueba por las autoridades sanitarias para la prevención del pico prematuro de LH en pacientes sometidas a estimulación en RA y en otros campos en procesos dependientes de LH como oncología, urología, pediatría, y ginecología. ⁽¹²⁾ Los ant-GnRH, han sido utilizados en ciclos de RA con resultados similares a los obtenidos con los agonistas en términos de inhibición del pico prematuro de LH ^(14,15) y con similares cifras de embarazo.

Los dos diferentes ant-GnRH de tercera generación para uso clínico en la mayor parte del mundo son: Cetrorelix (Cetrotide®, Serono, Bari, Italia) y Ganirelix (Orgalutran®, Organon, The Netherlands) ^(16,17). El Cetrorelix, sintetizado en la Universidad de Tulane en 1990, es resultado de una modificación en la secuencia de LH-RH mediante la inclusión de 5 aminoácidos en las posiciones 1, 2, 3, 6 y 10. Su fórmula molecular es Acetyl-*D*-3-(2'-naphthyl)-alanine-*D*-4-chlorophenylalanine-*D*-3-(3'-pyridyl)-alanine-*L*-serine-*L*-tyrosine-*D*-citruline-*L*-leucine-*L*-arginine-*L*-proline-*D*-alanine-amide. ^(Figura 1) En el caso del Ganirelix además existe otra sustitución la posición 8.

Acetato de Cetrorelix.



(Ac-*D*-Nal1-*D*-Cpa2-*D*-Pal3-Ser4-Tyr5-*D*-Cit6-Leu7-Arg8-Pro9-*D*-Ala10-NH₂)

Figura 1. Forma estructural del acetato de Cetrorelix. ⁽¹⁶⁾

Estas sustituciones determinan cambios importantes en sus propiedades fisicoquímicas, y en su hidrosolubilidad, además confieren una estabilidad elevada con resistencia a las endopeptidasas, y aumentan su afinidad por la unión al receptor, no produciendo fenómenos marcados de liberación de histamina. Como se mencionó, estos actúan a través de un mecanismo de inhibición competitiva por el receptor, e inducen de manera inmediata (2-4 hrs) una inhibición en la secreción de LH y FSH sin el “flare-up” propio de los agonistas, y al administrarse durante la fase folicular pueden prevenir o interrumpir de manera inmediata el incremento prematuro de la LH. ⁽¹⁷⁾

PROTOCOLOS DE ANTAGONISTAS DE GnRH.

Existen diferentes protocolos de administración de ant-GnRH descritos: el de dosis múltiple y el de dosis única respectivamente. ^(16,18,19)

Protocolo de dosis múltiple.

El protocolo de dosis múltiple o de Lübeck puede ser fijo o flexible. En el primero, se administra una dosis diaria de 0.25mg a partir del día seis de HOC y hasta la aplicación de hGC. En el protocolo flexible, la administración se inicia cuando el primer folículo alcanza un diámetro ≥ 14 mm y/o el E₂ alcanza niveles por arriba de 150-200pg/mL. ^(Figura 2)

Protocolo de dosis única.

El protocolo de dosis única consiste en administrar 3mg durante la fase folicular tardía, generalmente entre el día seis a ocho de HOC, período en el que el incremento de LH es más frecuente (siendo la elevación de la LH más frecuente a partir del día seis de la HOC).^(Figura 2) Esta dosis, que se encontró como la más efectiva, protege por un período aproximado de cuatro días; y por lo tanto, en ocasiones se puede repetir la dosis cuando el folículo dominante tarde más de 72 horas en alcanzar el criterio ovulatorio o de madurez.^(16,17,19,20,21)

Actualmente el protocolo de dosis múltiple es el más utilizado en la mayoría de centros que utilizan ant-GnRH. Comparado con el régimen largo de agonistas, ofrece una simple, segura, eficiente e incluso, costo-temporal opción en ciclos de FIV. La dosis total de gonadotropinas necesaria para lograr el crecimiento folicular, el tiempo de uso y el riesgo de SHEO son menores que con los a-GnRH, sin sacrificar las tasas de embarazo⁽²²⁾. En IIU éste protocolo parece ofrecer las mismas ventajas^(17,23,24), donde el beneficio de su utilización respecto a la incidencia del pico prematuro de LH es claro; sin embargo, su papel en lo relacionado al número de folículos maduros, niveles de E₂ y cifras de embarazo entre otros, es aún discutido por muchos autores^(9,24,25,26).

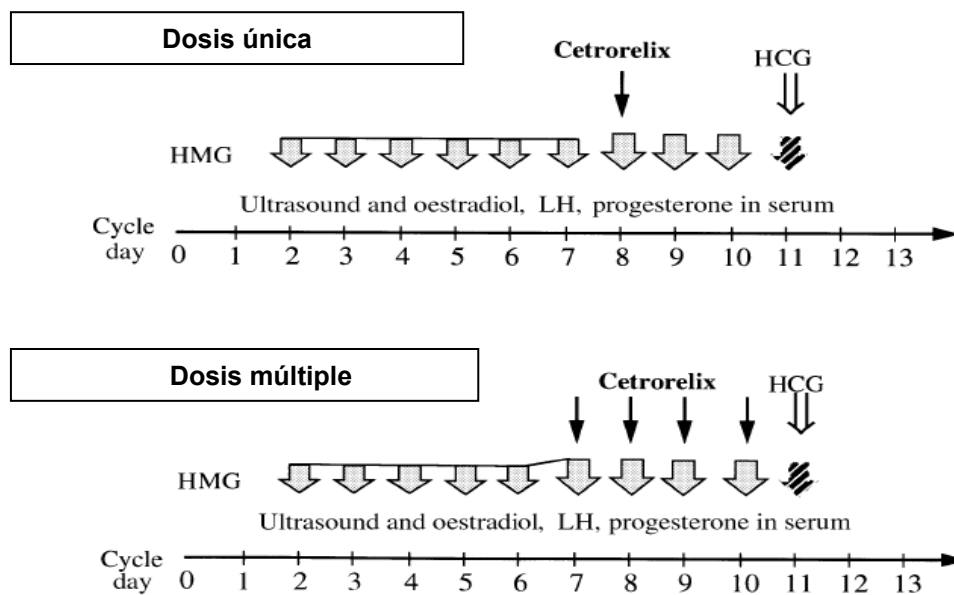


Figura 2. Protocolos de administración de ant-GnRH.^(16,18,19)

EXPERIENCIA CON ANTAGONISTAS DE GNRH EN IIU

Diversos estudios han intentado demostrar las ventajas significativas que los ant-GnRH pueden ofrecer sobre las cifras de embarazo; incluso, comparando estas ventajas frente a los a-GnRH.

Existen numerosas publicaciones al respecto, algunos con resultados encontrados. Desde el punto central de nuestro trabajo (embarazo), *Allegra y cols.*,⁽⁸⁾ realizaron un estudio utilizando FSH-r en dos grupos con y sin ant-GnRH. Encontraron un pico prematuro de LH de 7 vs. 35%, con una LP de 1.4 vs. 10.4% y una tasa de embarazo por ciclo y por paciente de 21.2 vs 13.5% y de 53.8 vs. 30.8%, todos con diferencias significativas ($P < 0.0001$).^(Cuadro 1 y 2) *Checa y cols.*,⁽²⁷⁾ encontraron una incidencia para pico prematuro de LH de 2.9% (95% CI 0.15-14%). Las tasas de embarazo fueron de 20 vs. 12.5% en los grupos con y sin ant-GnRH respectivamente.

	Grupo A (n=144)	Grupo B (n=158)	Valor de P
Dosis total de FSH-r (UI)	1072.5±422.01	1257.4±521.6	0.009
Estimulación con FSH-r (días)	9.2±1.6	9.7±2.7	NS
Folículos >16mm	3.08±1.2	3.2±1.2	NS
E ₂ (pg/mL)	828.9±434.3	858.9±441.7	NS
LH (mUI/mL)	3.3±3.3	9.9±7.9	<0.0001
P ₄ (ng/mL)	1.3±1.1	2.1±1.9	<0.0001
Ciclos con pico prematuro LH (%)	10/144(7)	54/154(35)	<0.0001
Ciclos con pico prematuro P ₄ (%)	18/144(12.5)	56/154(36.4)	<0.0001
Ciclos con LP (%)	2/144(1.4)	16/154(10.4)	0.001
Aplicación de ant-GnRH (días)	3.5±0.8	0	-

NS: no significativo

Cuadro 1. *Allegra y cols.*⁽⁸⁾ Características del ciclo entre antagonista y agonista.

	Grupo A	Grupo B	Valor de P
Embarazos	28	16	-
Tasa de embarazo clínico (%)	28/52 (53.8)	16/52 (30.8)	0.017
Abortos (%)	7/28 (25.0)	4/16 (25.0)	NS
Embarazo múltiple (%)	4/28 (14.3)	1/16 (6.3)	NS
Gemelos	4	1	NS
Alto orden fetal	0	0	-
SHEO	0	0	-

NS: no significativo

Cuadro 2. *Allegra y cols.*⁽⁸⁾ Tasa de embarazo clínico entre antagonista y agonista.

Ramón y cols.,⁽²⁾ de la misma manera, encontraron una tasa de embarazo por ciclo mayor con el grupo de antagonista 18.7% vs 11.4%, con diferencias significativas ($P < 0.05$).^(Cuadro 3) La tasa de embarazo por paciente fue semejante en ambos grupos 33.8% vs 34.8%, careciendo de significancia estadística. Sin embargo, el número de ciclos necesarios para conseguir el embarazo fue sensiblemente menor (1.2 ± 0.6 vs 1.6 ± 0.8 $P = 0.031$).

	Total	Con ant-GnRH	Sin ant-GnRH	Valor de P
Número de pacientes	225	133	92	-
Número de ciclos	519	240	279	-
Embarazos	77	45	32	-
Embarazos/ciclo (%)	14.8	18.7	11.4	0.025
Embarazos/paciente	34.2	33.8	34.8	-
Ciclo/paciente	2.5	1.2±0.6	1.6±0.8	0.031

Cuadro 3. *Ramón y cols.*⁽²⁾ Tasa de embarazo por paciente y ciclo de IIU.

Williams y cols.,⁽²⁸⁾ demostraron que la tasa de embarazo clínico por ciclo iniciado resultó mayor en el grupo con ant-GnRH pero sin alcanzar significancia estadística.^(Cuadro 4)

	FSH/Ganirelix (n= 52)	FSH (n= 66)
Embarazo clínico (%)	12	7
Folículos >16mm	1.8	2.1
Folículos 14-16mm	1.9	1.7
Grosor endometrial (mm)	10.4	9.7
P ₄ en fase lútea (ng/mL)	26.4	17.5
Pico de E ₂ (pg/mL)	608	761

Cuadro 4. *Williams y cols.*⁽²⁸⁾ Tasa de embarazo clínico.

Schmidt y cols.,⁽²⁹⁾ reportaron una diferencia no significativa en la tasa de embarazo entre el uso de agonista y antagonista.^(Cuadro 5) *Scheibert y cols.*,⁽³⁰⁾ encontraron que la utilización del ant-GnRH es superior a la FSH-r sola para disminuir la cancelación de los ciclos por pico prematuro de LH pero sin demostrar una diferencia significativa en las tasas de embarazo. De la misma manera, *Crosignani y cols.*,⁽²⁴⁾ evaluaron las tasas de embarazo en pacientes sometidas a HOC con y sin ant-GnRH encontrando tasas de embarazo de 12.2% vs 12.6% también, sin encontrar diferencias significativas (p=1.00).

	Acetato Ganirelix (n= 13)	Acetato Leuprolide (microdosis) (n= 11)	Valor de P
Días de estimulación	10.1±0.3	10.1±0.6	.986
FSH-r (UI)	2760±150	2685±202	.775
hMG (UI)	1230±112	1350±97	.436
E ₂ al disparo (pg/mL)	1348±212	1819±276	.182
E ₂ post-hGC (pg/mL)	1455±208	2080±327	.110
P ₄ post-hGC (ng/mL)	3.9±0.7	4.3±0.5	.681
Grosor endometrial (mm)	10.6±0.5	9.6±0.7	.241
Folículos >16mm	4.3±0.3	3.8±0.6	.443
Folículos 14-16mm	2.9±0.6	2.6±1.1	.817
Folículos <14mm	3.2±0.8	2.3±0.5	.350
Número de ovocitos	8.9±0.9	9.0±1.2	.962
Número de ovocitos maduros	7.7±0.9	6.5±1.1	.408
Tasa de fertilización (%)	69.1	63.5	.530
Número embriones transferidos	2.8±0.2	2.9±0.3	.879
Tasa de embarazo clínico (%)	38.5 (5/13)	36.4 (4/11)	1.000

Cuadro 5. *Schmidt y cols.*⁽²⁹⁾ Tasa de embarazo clínico entre antagonista y agonista.

Al-Inany y cols.,⁽²²⁾ en una revisión sistemática de la base Cochrane (2002), compararon la eficacia de a-GnRH vs ant-GnRH en HOC en ciclos de alta complejidad. Se analizaron 5 estudios donde en todos se utilizó el protocolo de dosis flexible y en uno solo el protocolo de dosis única de ant-GnRH. (Cuadro 6)

En comparación con el protocolo largo de a-GnRH, el OR para la prevención del pico prematuro de LH fue de 1.76 (IC 95% 0.75-4.16) sin significancia estadística. Se encontró un menor número de embarazos con ant-GnRH (OR 0.79; IC 95% 0.63-0.99) y no se encontró una reducción significativa en la aparición de SHEO con ambos medicamentos (RR 0.51; OR 0.79; IC 95% 0.22-1.18). En comparación de ant-GnRH vs a-GnRH se requirió menor dosis y tiempo de HOC, una menor cohorte de folículos totales, menores niveles de E₂ y un menor número de folículos capturados, sin presentar diferencias significativas en la tasa de embarazos.

Estudio	Medicamentos	Pacientes	Protocolo
Albano (2000)	Cetrorelix Buserelin	198 95	0.25mg del día 6 de estimulación hasta hCG + HMG 150ug 4veces/día intranasal + HMG (fase lútea previa)
European Orgalutan (2000)	Ganirelix Buserelin	486 244	0.25mg del día 6 de estimulación hasta hCG + HMG 0.6 o 1.2mg 4 veces/día intranasal + FSH (fase lútea previa)
European Middle East (2001)	Ganirelix Triptorelina	236 119	0.25mg del día 6 de estimulación hasta hCG + FSH-r 0.1mg s.c. + FSH-r (Fase lútea previa)
North American (2001)	Ganirelix Leuprolide	208 105	0.25mg del día 6 de estimulación hasta hCG + FSH-r 1.0mg s.c. (Fase lútea previa) + FSH-r
Olivennes (2000)	Cetrorelix Triptorelina	126 43	3mg s.c. el día 7 de estimulación + HMG 3.75mg (depot) + HMG

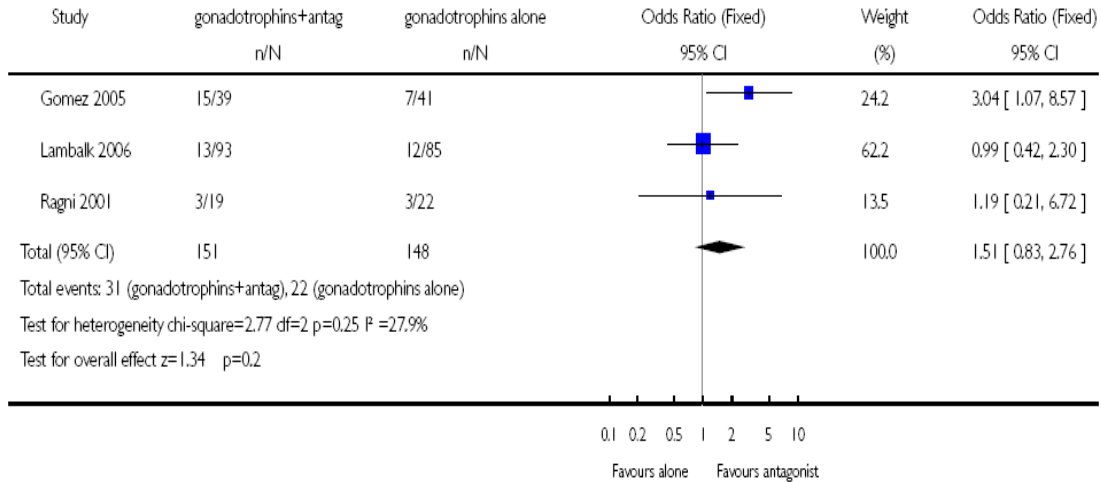
Cuadro 6. *Cochrane database of systematic reviews*. (2002)⁽²²⁾ Gonadotropinas solas vs gonadotropinas y ant-GnRH. Protocolos entre ant-GnRH y a-GnRH.

La revisión sistemática de la base *Cochrane* (2008)⁽³¹⁾, comprende una serie de artículos que evalúa la utilización de los ant-GnRH en ciclos de HOC más IIU. Estos estudios compararon ciclos con gonadotropinas únicamente versus gonadotropinas más ant-GnRH en IIU. En estos estudios se utilizaron tanto el protocolo flexible de dosis múltiple, como el protocolo fijo de dosis múltiple y todos menos uno utilizaron Ganirelix.^(9,25,26,28,30) Dos estudios^(6,25), demostraron evidencia clínica de beneficio en el uso de ant-GnRH más gonadotropinas vs. gonadotropinas únicamente pero sin alcanzar significancia estadística (OR 1.5, 95% IC 0.83 a 2.8). (Cuadro 7) solo Gómez et al.,⁽⁹⁾ en un estudio prospectivo aleatorizado, multicéntrico en 82 pacientes infértiles (40 de estudio vs 42 grupo control) encontraron diferencias significativas en cuanto al número de folículos >16mm (P=0.02) y una tasa de embarazo clínico mayor (P=0.01) con un OR 3.04, (95% IC 1.07 a 8.57).

Review: Ovarian stimulation protocols (anti-oestrogens, gonadotrophins with and without GnRH agonists/antagonists) for intrauterine insemination (IUI) in women with subfertility

Comparison: 07 gonadotrophins alone versus gonadotrophins with GnRH antagonist

Outcome: 02 pregnancy rate per couple



Cuadro 7. *Cochrane database of systematic reviews*. (2008) ⁽³¹⁾ Gonadotropinas solas vs gonadotropinas y ant-GnRH. Tasa de embarazo clínico.

Basados en los conocimientos teóricos al respecto y en la experiencia de varios autores, los resultados hasta ahora logrados con los ant-GnRH en ciclos de IUI, indican que la experiencia ha sido buena y prometedora.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La IIU es la técnica de reproducción asistida de primera elección para muchas condiciones de infertilidad, y una de las técnicas más practicadas en el Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes" (INPer IER) desde hace más de dos décadas. A lo largo de los años, diversos protocolos de tratamiento se han propuesto para apoyar a la IIU con la finalidad de elevar las cifras de embarazos.

La LP es un factor pronóstico desfavorable, que aparece hasta en un 24% de los ciclos de estimulación ovárica.^(6,7,8,9) Los ant-GnRH pueden ofrecer una excelente alternativa dentro del manejo en pacientes sometidas a IIU, ofreciendo un efecto preventivo de la LP a las pocas horas de su administración, incorporándose durante pocos días a los protocolos habituales de estimulación, no aumentando las necesidades de gonadotropinas, ocasionando moderados incrementos en el coste y permitiendo su aplicación repetitiva ciclo a ciclo, sin periodos de latencia y sobre todo, con la finalidad de obtener mejores resultados en cuanto a tasas de embarazo.

JUSTIFICACIÓN

Desde su introducción en 1962, las gonadotropinas han supuesto un gran avance en el tratamiento de la infertilidad y concretamente en el de la estimulación ovárica en técnicas de RA. Pero su uso tiene el inconveniente de que conlleva un aumento precoz en los niveles de E₂, que puede conducir a un pico prematuro de LH. Este aumento puede condicionar sobre los ovocitos inmaduros un impacto negativo en la calidad de los mismos, descendiendo la tasa de fertilización y la calidad embrionaria. Puede tener también un impacto negativo sobre la receptividad endometrial, llevando todo ello a una menor tasa de gestaciones.

Por otra parte, el pico prematuro de LH puede desencadenar la ruptura folicular antes de la punción en ciclos de alta complejidad, dando lugar a tasa de cancelaciones entre un 10 y 30%.^(6,8,10,22) De la misma manera se ha investigado su aplicación en ciclos de IIU con la finalidad de elevar las tasas de embarazo y encontrar mejores resultados. Por todo esto, es necesario buscar un fármaco que bloquee de forma efectiva la acción de la GnRH y, por consiguiente, que impida la descarga prematura de LH a nivel hipofisario secundaria al aumento de E₂.

OBJETIVOS

Objetivo General

Determinar si el uso de ant-GnRH mejora las cifras de embarazo en ciclos de HOC más IIU en comparación a ciclos sin ant-GnRH.

Objetivos Específicos

1. Determinar y comparar las variables de desarrollo, madurez folicular y cifras de embarazo por paciente en ciclos de HOC más IIU con y sin ant-GnRH.

HIPÓTESIS

Hipótesis Nula

El porcentaje de embarazo es igual en el grupo de IIU con ant-GnRH que en el grupo sin ant-GnRH.

Hipótesis alterna

El porcentaje de embarazo es un 10% mayor ⁽⁹⁾ en el grupo de inseminación con ant-GnRH que en el grupo sin ant-GnRH.

DISEÑO DEL ESTUDIO

En relación al tipo de investigación.

Ensayo clínico no aleatorizado, longitudinal, ambilectivo, analítico.

MATERIAL Y MÉTODOS

UNIVERSO

Mujeres que ingresaron al departamento de Reproducción Asistida del Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes" para la realización de IIU y que reunieron los criterios de inclusión.⁽³²⁾

Lugar y duración

Instituto Nacional de Perinatología de Junio 2006 a Diciembre 2007.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN.

Inclusión.

- A. Pacientes que acudieran a tratamiento de inseminación intrauterina por infertilidad.
- B. Edad femenina de 20 a 40 años.
- C. Edad masculina de 18 a 55 años.
- D. Pareja estable.
- E. Cérvix sano.
- F. Paciente con cualquiera de estos factores de infertilidad: Factor endócrino (patología tiroidea, hiperprolactinemia) en control.
- G. Factor masculino alterado (densidad espermática > 15 millones/ml, con movilidad A+B>40% y morfología espermática >25%).
- H. Endometriosis tipo I y II.
- I. Factor tubo-peritoneal con al menos una salpinge permeable.
- J. Infertilidad de causa no determinada.

No inclusión.

- A. Enfermedades sistémicas.

Exclusión.

- A. Ciclos suspendidos por alguna complicación secundaria al tratamiento (respuesta a la HOC).
- B. Pacientes sin apego al tratamiento indicado.
- C. Pacientes que decidieron retirarse del estudio.

RECOLECCIÓN DE DATOS

Variables dependientes

Número de folículos totales y maduros, grosor endometrial, dosis total de FSH utilizada en la HOC, día del ciclo en que se realizó la IIU, número de ciclo en que fue realizada la IIU, presencia de embarazo, edad, tipo de infertilidad (primaria o secundaria), etiología de la infertilidad (factor alterado), tiempo de infertilidad, densidad y movilidad espermática postcapacitación.

Variables independientes

Pacientes que se realizaron HOC con ant-GnRH y pacientes con HOC sin ant-GnRH.

Tipo de muestreo

No probabilístico de casos consecutivos.

DEFINICIÓN DE VARIABLES.

Definición de las variables operativas

Para efecto del análisis estadístico se incluyeron las siguientes variables:

- Número de folículos totales y maduros. Número total de folículos logrados al final de la estimulación ovárica y se consideraron maduros cuando el tamaño folicular fue ≥ 16 mm.⁽³²⁾
- Uso de antagonista. Grupo de pacientes al cual se le aplicó el ant-GnRH cuando se observó por lo menos un folículo >14 mm a dosis de 0.25mg (Cetrotide/Ganirelix) diario hasta el día de estimulación con hGC.
- No uso de antagonista. Grupo de pacientes al cual no se le aplicó el ant-GnRH en ningún momento del ciclo.
- Embarazo clínico. Saco gestacional con embrión en su interior y con latido cardíaco. Se estableció el diagnóstico a partir de la semana 6 de gestación.
- Pico prematuro de hormona luteinizante. LH >10 mUI/ml antes de la aplicación de hCG.^(8,9)
- Luteinización prematura. Progesterona sérica >4 ng/ml después de demostrarse pico de LH y antes de la aplicación de hCG.^(8,9)

Además del análisis de los niveles hormonales basales en ambos grupos, en el grupo de estudio se analizaron los niveles de FSH, LH, E₂ y P₄ el día de inicio del ant-GnRH y el día de aplicación de hCG, así como la ocurrencia de pico prematuro de LH y LP.

MÉTODOS ANALÍTICOS

Selección de pacientes - ciclos

El presente trabajo es un ensayo clínico, comparativo y longitudinal. La población estuvo conformada por 190 pacientes en las que se realizaron un total de 310 ciclos de inseminación intrauterina homóloga, desde el de Junio de 2006 a Diciembre de 2007. El grupo de estudio se conformó de un total de 159 ciclos (gonadotropinas/menotropinas y ant-GnRH) y el grupo control conformado por 151 ciclos (gonadotropinas/menotropinas sin ant-GnRH).

Se incluyeron pacientes con infertilidad primaria o secundaria, con edad entre 20 y 39 años, con factor endocrino-ovárico (incluyendo tiroidopatías, alteración en los niveles de prolactina y anovulación por hiperandrogenismo), factor tubo-peritoneal definido como la presencia de al menos una salpinge permeable y con ausencia de adherencias pélvicas, factor masculino, endometriosis I – IV, uterino, mixto e IOND.

Todas las pacientes fueron sometidas al siguiente protocolo de estudio de la pareja infértil: ⁽³²⁾ Espermatobioscopia Directa (EBD), determinación sérica entre el día 3-5 del ciclo de FSH, LH, E₂, Prolactina (PRL) y Pruebas de Función Tiroidea (PFT), Histerosalpingografía (HSG), laparoscopia diagnóstica y/o quirúrgica, cultivos de exudado cervicovaginal, espermocultivo y cultivos especiales para Chlamydia trachomatis, Mycoplasma hominis y Ureaplasma urealyticum en ambos diagnosticando algún tipo de factor como ya se mencionó anteriormente.

Protocolo de estimulación ovárica y seguimiento folicular

Grupo estudio: HOC + Antagonista

Este grupo se siguió de manera prospectiva de Junio del 2007 a Diciembre del 2007.

A todas las pacientes se les realizó ultrasonido (USG) endovaginal basal y determinación sérica de FSH, LH y E₂ en día dos o tres del ciclo. La estimulación ovárica se realizó con hMG (Pergonal®, laboratorio Serono, Bari, Italia, Merapur® HP, laboratorios Ferring GmbH, Alemania o Merional®, laboratorios IBSA, Suiza), o FSH-r (Gonal F®, laboratorios Serono, Bari, Italia o Puregon®, Organon, The Netherlands), a dosis inicial de 150 UI/día a partir del tercer día del ciclo. En pacientes con antecedente de hiperrespuesta o de SHEO, se inició la HOC con 75 UI/día.

El seguimiento folicular se llevó a cabo con Ultrasonido (USG) General Electric, Logiq 5 Expert®, (General Electric, USA), usando un transductor endovaginal multifrecuencia de 6.0, 8.0 y 10.0 MHz. Se realizó USG endovaginal basal (entre el primer y el tercer día del ciclo) y en caso de no identificarse hallazgos patológicos uterinos, ováricos o en salpinges como: presencia de miomas submucosos o que distorsionaran el contorno endometrial, folículos >12mm, presencia de endometriomas o hidrosalpinx de cualquier diámetro, que contraindicaran el inicio del protocolo, se inició el esquema de estimulación ovárica. Se practicó de nueva cuenta el seguimiento folicular el día 8 del ciclo y se realizó cada 24 ó 48 horas dependiendo del tamaño folicular, modificando las dosis de gonadotropina/menotropina dependiendo de la respuesta ovárica. El ant-GnRH Cetrotide® (Cetrotide®, Serono, Bari, Italia) o Ganirelix (Orgalutran®, Organon, The Netherlands) se inició a dosis de 0.25 mg/día cuando se encontró al menos un folículo ≥ 14 mm de diámetro y se continuó hasta encontrar en casos óptimos tres folículos ≥ 16 mm y no más de cinco; momento en que se decidió la inducción de ovulación mediante la aplicación de hCG (Choriomón®, IBSA Institut Biochimique, Suiza o Choragón®, Ferring GmbH, Alemania) a dosis de 10,000UI intramusculares dosis única. La IIU se realizó 34-36 horas después de su aplicación y en los casos en los que hubo indicación de inseminación en doble día, éstas se realizaron a las 24 y 48 horas posteriores a la aplicación de hCG. En un pequeño porcentaje de ciclos se administró a las mismas dosis y bajo el mismo esquema de HOC la combinación de hMG más FSH-r. Además de la determinación hormonal basal antes mencionada, a todas las pacientes se les realizó mediciones séricas de FSH, LH, E₂ y P₄ el día de inicio del ant-GnRH y el día de aplicación de hCG.

Grupo Control

Este grupo de pacientes fue un control retrospectivo a quienes se les realizó la HOC más IIU sin ant-GnRH.

Se conformó por todos los ciclos realizados de Enero 2006 a Mayo 2007. El protocolo de HOC fue el mismo que fue mencionado anteriormente para el grupo de estudio así como los parámetros para la aplicación de hCG y la realización de la IIU. En este grupo únicamente se realizaron determinaciones hormonales basales.

Capacitación espermática

La muestra fue recolectada por masturbación en un recipiente plástico estéril, previa abstinencia sexual de dos a cinco días. Una vez recolectada la muestra se colocó en baño María a 37 grados Celsius durante veinte minutos. Posteriormente se realizó una EBD precapacitación. La preparación del semen o capacitación espermática se realizó mediante la técnica de dos gradientes de concentración Isolate upper-lower® (Irving Scientific, Santa Ana, CA) en

gradientes de 40 y 90% respectivamente. La muestra seminal se mezcló volumen a volumen con Human Tubal Fluid enriquecido con Suero Sintético Sustituto al 10% (HTF+ SSS 10%). Posteriormente se centrifugó por cinco minutos a 1600 r.p.m., se eliminó el sobrenadante y se re-suspendió la pastilla o parte sólida del centrifugado con dos mL de HTF + SSS 10%. En tubos cónicos de 15mL® (Falcon, Becton Dickinson, NJ), se colocaron los gradientes de Isolate, depositando en la parte cónica primero 1 mL del gradiente menor o lower (40%) y luego 1mL del mayor o upper (90%), cuidando de no mezclar los gradientes; enseguida, encima de los dos gradientes se colocó la muestra re-suspendida previamente en 2mL de HTF + SSS 10% y se centrifugó durante doce minutos a 1600 r.p.m., se eliminó el sobrenadante, se re-suspendió la pastilla en 1mL de HTF + SSS 10% y se centrifugó durante cinco minutos a 1600 r.p.m., se eliminó nuevamente el sobrenadante y se ajustó a 0.5mL, con esto, se realizó EBD postcapacitación, quedando la muestra lista para la inseminación.

Técnica de inseminación

Con la paciente en posición de litotomía, se colocó espéculo vaginal y se realizó una limpieza cuidadosa cervical y vagina con gasa seca estéril e hisopos. Se conectó una jeringa de insulina ® de 1.0mL (Becton Dickinson y Compañía, México) al catéter Frydman ® con guía para inseminación (laboratorios C.C.D., Paris, Francia), se procedió a introducirlo lentamente hasta aproximadamente un centímetro del fondo uterino, esperando aproximadamente 1 minuto posterior para evitar las contracciones uterinas reflejas, ⁽³³⁾ depositando la muestra durante 30 segundos y extrayendo el catéter lentamente. Se retiró el espéculo y dejó a la paciente en reposo durante treinta minutos aproximadamente.

Soporte de fase lútea

A todas las pacientes se les administró soporte de fase lútea a base de progesterona natural micronizada (Utrogestan®, Besins International, Bélgica o Geslutin®, Asofarma SA de CV, México) a dosis de 200 mg vía vaginal u oral cada 12 horas desde el día siguiente a la IIU y hasta que se presentara el período menstrual. En caso de embarazo su administración se prolongó hasta la semana 10 de gestación.

Análisis hormonal

Las determinaciones de FSH, LH, E₂ y P₄ se realizaron por técnica de inmunoensayo enzimático quimioluminiscente competitivo en fase sólida para E₂, secuencial para P₄, e inmunométrico con dos sitios de unión en fase sólida para FSH y LH mediante el uso de sistema IMMULITE 1000® (Diagnostic Products Corporation, Los Angeles, CA). Dicho sistema, presenta un intervalo de

calibración para FSH de hasta 170mIU/mL, con una sensibilidad de 0.1mUI/mL, para LH de 200mUI/mL, con una sensibilidad de 0.1mUI/mL, para E₂ de 20-2000pg/mL, con sensibilidad de 15pg/mL y para P₄ de 0.2-20ng/mL, con sensibilidad de 0.2ng/mL. Los valores esperados de normalidad de estas determinaciones hormonales IMMULITE fueron obtenidos en un estudio multinacional, con mujeres voluntarias en aparente buen estado de salud, edades comprendidas entre 16 y 44 años y con tomas de sangre diarias hasta completar un ciclo ovulatorio.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó un análisis multivariado, con análisis de perfiles con hipótesis nulas de paralelismo, igualdad y constancia. Las medias presentadas son medias reportadas de un modelo lineal general. Por otra parte se realizó un análisis de ANOVA para LH. En el modelo Lineal General se utilizó Traza de Hotelling y Lambda de Wilks significativa para LH, pero no así para P₄.

El análisis estadístico se realizó utilizando el programa STATA versión 9, SPSS versión 15, Excel Windows XP. Las comparaciones de medias se realizaron con U de Mann Whitney y Kruskal Wallis, posterior a la comprobación de supuestos estadísticos.

ASPECTOS ÉTICOS

Las pacientes firmaron una "CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO" al aceptar participar en el estudio, de la cual recibieron una copia que permaneció en su poder. ^(Anexo 1)

Se trató de un estudio con riesgo mayor al mínimo, ya que requirió de toma de muestras de sangre para estudio. Los demás estudios (ultrasonido e inseminación intrauterina), forman parte del manejo habitual que se realiza en las pacientes del Instituto.

RESULTADOS

Se recabaron los datos de 190 pacientes totales de ambos grupos de estudio, con un total 310 ciclos de IIU realizados en el servicio de RA del INPer IER.

Del total de las 190 pacientes, la edad promedio fue de 32.53 ± 3.21 años, la media de el tiempo de infertilidad fue de 5.32 ± 2.66 , con un promedio de infertilidad primaria del 72.3% y secundaria 27.3%, donde el principal factor alterado fue el mixto en un 47.9%, seguido de la endometriosis GI-II en un 15.8%. La dosis total de FSH utilizada fue de 1122.89 ± 269.47 UI, los días de HOC fue de 8.1 con una desviación estándar de 1.49 días, las pacientes se dispararon con un número de folículos totales en su mayoría de 13.31 ± 6.1 con un promedio de folículos maduros de 3.22 ± 1.65 . (Tabla 1)

Tabla 1. Características de la muestra en general.

Variable	Frecuencia observada				
Edad	32.53 ± 3.21				
Tiempo de esterilidad	5.32 ± 2.66				
Dosis de FSH	1122.89 ± 269.47				
Días de estimulación	8.10 ± 1.49				
Foliculos totales	13.31 ± 6.1				
Foliculos maduros	3.22 ± 1.65				
Densidad	92.77 ± 36.38				
Movilidad	81.39 ± 14.48				
Eco endometrial	10.89 ± 2.31				
IMC	24.45 ± 3.56				
Tipo de esterilidad	<table> <tr> <td>Primaria</td> <td>72.3 %</td> </tr> <tr> <td>Secundaria</td> <td>27.3%</td> </tr> </table>	Primaria	72.3 %	Secundaria	27.3%
Primaria	72.3 %				
Secundaria	27.3%				
Causa de Infertilidad					
Factor Masculino	3.9%				
Factor Endócrino	10.6%				
Factor No identificado	3.5%				
Factor Tubo-peritoneal	9.0%				
Endometriosis I-II	15.8%				
Endometriosis III-IV	4.2%				
Factor Uterino	4.8%				
Mixto	47.9%				

En total de las 190 pacientes, se obtuvieron un número total de 47 embarazos (15.1%), donde el día de inseminación más frecuente fue el día 14 (28.6%) seguido del día 12 (28%) con un rango del día 9 al 17. Combinando ambos grupos la FSH basal, del día de inicio de antagonista y del día de la aplicación de hGC, fue de 7.05 ± 3.41 , 5.6 ± 6.11 , 5.45 ± 6.45 mU/mL, de la LH fue de 3.76 ± 2.74 , 2.6 ± 20.04 , 1.71 ± 5.84 mU/mL, del E₂ fue de 40.58 ± 65.81 , 204 ± 297.71 , 309.28 ± 428.72 pg/mL y P₄ el día de inicio de antagonista y de la aplicación de hGC fue de 0.3099 ± 0.474 y 0.3194 ± 0.407 ng/mL respectivamente. (Tabla 2)

Tabla 2. Características del ciclo de la muestra en general.

Variable	Frecuencia observada
Número de Embarazos	N= 47 (15.1%)
Día de inseminación	Día 9 0.6% Día 11 2.9% Día 12 28% Día 13 26% Día 14 28.6% Día 15 11.6% Día 16 1.6% Día 17 0.3%
FSH inicial	7.05 ± 3.41
LH inicial	3.76 ± 2.74
Estradiol inicial	40.58 ± 65.81
FSH día antagonista	5.6 ± 6.11
LH día antagonista	2.6 ± 20.04
Estradiol día antagonista	204 ± 297.71
Progesterona día antagonista	$.3099\pm .0474$
FSH día disparo	5.45 ± 6.45
LH día disparo	1.71 ± 5.84
Estradiol día disparo	309.28 ± 428.72
Progesterona día disparo	0.3194 ± 0.407

Al comparar las características de las pacientes sometidas a HOC con y sin antagonista, no se encontraron diferencias significativas en todos los parámetros observados, solo en el tiempo de infertilidad de 5.77 ± 2.85 (en el grupo con antagonista) vs 4.72 ± 2.19 (en el control $P=0.0001$), número de folículos maduros 2.98 ± 1.47 vs 3.47 ± 1.82 ($P=0.36$), en los valores de la densidad espermática 88.64 ± 35.12 vs 96.80 ± 38.18 ($P=0.42$) y en el índice de masa corporal 24.59 ± 4.28 vs 24.13 ± 2.75 ($P=0.19$) se observó una diferencia significativa. (Tabla 3)

Tabla 3. Características de pacientes sometidas a HOC con y sin ant-GnRH.

Variables	Frecuencias observadas		
	Antagonista	Control	P
Edad	32.69 ± 3.08	32.38 ± 3.31	NS
Tiempo de infertilidad	5.77 ± 2.85	4.72 ± 2.19	.0001
Dosis de FSH	1138.79 ± 315.37	1110.09 ± 217.08	NS
Día de inicio de antagonista	8.1 ± 1.79	8.02 ± 1.17	NS
Folículos totales	13.70 ± 6.86	12.96 ± 5.12	NS
Folículos maduros	2.98 ± 1.47	3.47 ± 1.82	.036
Densidad	88.64 ± 35.12	96.80 ± 38.18	.042
Movilidad	80.62 ± 15.77	81.73 ± 13.64	NS
Eco endometrial	10.76 ± 2.20	10.93 ± 2.34	NS
IMC	24.59 ± 4.28	24.13 ± 2.75	.019
FSH inicial	8.36 ± 3.57	5.73 ± 2.61	NS
LH inicial	4.36 ± 2.93	3.15 ± 2.59	NS
Estradiol inicial	43.13 ± 82.81	37.86 ± 44.60	NS
LH día antagonista	5.52 ± 29.29	-	NV
FSH día antagonista	11.19 ± 3.71	-	NV
Estradiol antagonista	407.17 ± 317.25	-	NV
Progesterona día antagonista	$0.6062 \pm .511$	-	NV
FSH día disparo	10.87 ± 5.25	-	NV
LH disparo	3.36 ± 4.93	-	NV
Estradiol día disparo	615.07 ± 434.08	-	NV
Progesterona día disparo	$.614 \pm .408$	-	NV

NS: no significativo

NV: no valorable

En la siguiente tabla se demuestran las diferentes variables estudiadas de acuerdo a los diferentes tipos de protocolo de HOC con y sin ant-GnRH. En donde se observó que en los 4 grupos de tratamiento los resultados fueron similares, sin encontrar una diferencia significativa entre ellos. (Tabla 4)

Tabla 4. Datos por grupo de HOC con y sin ant-GnRH.

Variable	hMG+Ant-GnRH	hMG	FSH+Ant-GnRH	FSH	P
Tipo de infertilidad	Primaria 68.1 %	Primaria 72.7 %	Primaria 66.7%	Primaria 82.4%	NS
	Secundaria 31.9%	Secundaria 27.3%	Secundaria 33.3%	Secundaria 17.6%	NS
Tiempo de esterilidad	5.84±2.98	4.81±2.55	6.46±2.50	4.63±1.76	NS
Edad	32.63±3.18	32.40±3.39	33.0±2.59	32.36±3.24	NS
Factor Masculino	6.3	1.3	6.7	1.4	NS
Factor Endócrino	9	5.2	26.7	16.2	NS
Factor inexplicable	4.2	2.6	6.7	2.7	NS
Factor tubo-peritoneal	12.5	18.2	13.3	20.3	NS
Endometriosis I-II	12.5	18.2	13.3	20.3	NS
Endometriosis III-IV	4.2	2.6	0	6.8	NS
Factor Uterino Mixto	6.9	3.9	6.7	1.4	NS
Total	44.4	62.3	26.7	44.6	-
	100%	100%	100%	100%	
Densidad	88.64±34.7	92.14±35.54	88.64±40.28	101.68±40.42	NS
Movilidad A+B	81±15.86	78.81±15.62	77.14±15.05	84.77±10.49	NS
# Folículos maduros > 16 mm.	2.94±1.50	3.19±1.65	3.35±1.21	3.75±1.95	NS
# Folículos Totales	12.83±5.66	12.97±5.18	21.71±11.03	12.95±5.10	NS
Eco endometrial	10.86±2.18	10.72±2.39	9.85±2.31	11.14±2.29	NS
Dosis Total de FSH	1145.71±322.33	1157.46±225.80	1075±241.98	1060.81±197.28	NS
Días de estimulación	8.09±1.84	8.11±1.27	8.42±1.22	7.93±1.06	NS
Días de Antagonista	3.11±1.17	No	No	3.64±1.27	NS
Día de la Inseminación	13.26±1.16	13.28±1.25	13.5±1.09	13±1.085	NS
# de Ciclo	1.92±0.95	1.75±0.87	2.14±1.16	1.94±0.99	NS

NS: no significativo

A continuación, se demuestran las diferentes variables por grupo y embarazo o no embarazo. Con el grupo que utilizó ant-GnRH vs el grupo control, no se demostró una diferencia significativa. (Tabla 5)

Tabla 5. Datos por grupo de embarazo y uso de ant-GnRH vs control.

Variable	Antagonista		P	Control		P
	Embarazo	No embarazo		Embarazo	No embarazo	
Edad	32.82±2.56	32.64±3.22	NS	32.54±3.97	32.35±3.1	NS
Tiempo de infertilidad	5.91±2.64	5.89±2.94	NS	4.37±1.71	4.79±2.27	NS
Dosis de FSH	1059.21±252.93	1135.04±311.40	NS	1122.91±307.06	1107.67±197.11	NS
Días de estimulación	8.13±1.93	8.17±1.74	NS	8.04±1.42	8.02±1.13	NS
Folículos totales	16.17±7.40	13.65±6.93	NS	14.54±4.84	12.66±5.14	NS
Folículos maduros	3.04±1.42	3±1.45	NS	4.5±1.86	3.27±1.75	NS
Día antagonista	2.95±1.06	3.18±1.18	NS	0	0	NS
Día inseminación	13.04±1.021	13.28±1.19	NS	13.29±1.48	13.11±1.11	NS
# de ciclo	1.34±.57	1.96±.967	NS	2.16±1.0	1.78±.914	NS
Densidad	94.60±29.66	88.94±34.26	NS	95.87±41.91	96.97±37.6	NS
Movilidad	82.17±19.96	81.06±15.27	NS	83.29±18.03	81.44±12.71	NS
Eco endometrial	10.78±2.76	10.86±2.28	NS	10.95±1.87	10.92±2.43	NS
IMC	23.7±2.58	24.92±4.38	NS	23.45±2.83	24.26±2.72	NS
FSH inicial	7.93±2.23	8.31±3.61	NS	5.07±2.62	5.86±2.60	NS
LH inicial	4.89±3.56	4.35±2.83	NS	3.82±3.20	3.02±2.34	NS
Estradiol inicial	32.61±12.71	43.41±82.38	NS	40.02±17.85	37.45±48.05	NS
LH día antagonista	4.53±3.33	5.2±27.79	NS	-	-	-
FSH día antagonista	11.35±2.87	11.05±3.63	NS	-	-	-
Estradiol antagonista	555.03±384.60	399.38±308.47	NS	-	-	-
Progesterona día antagonista	.6620±.4044	.6061±.5115	NS	-	-	-
FSH día disparo	12.05±8.2	10.63±5.11	NS	-	-	-
LH disparo	3.12±3.43	3.34±4.83	NS	-	-	-
Estradiol día disparo	697.06±549.33	604.86±425.03	NS	-	-	-
Progesterona día disparo	.59±.236	.622±.367	NS	-	-	-

NS: no significativo

Para estimar el efecto del ant-GnRH se realizaron las siguientes medidas de resumen. ^(Tabla 6)

Tabla 6. Análisis del efecto del ant-GnRH sobre LH y P₄.

Promedio de LH en día de inicio	4.35±2.83
Promedio de LH en día de inicio del antagonista	5.23±27.93
Promedio de LH en día de hGC	3.34±4.83
Promedio de Progesterona día de inicio del antagonista	0.6062±.511
Promedio de Progesterona día de inicio de hGC	0.6224±0.368
Picos de LH que disminuyeron con antagonista	4
Picos de P ₄ que disminuyeron con antagonista	1
LH inicial por arriba de 4	72
LH antagonista por arriba de 4	43
LH día hGC por arriba de 4	39
P ₄ antagonista por arriba de 4	1
P ₄ día hGC por arriba de 4	0

DISCUSIÓN

La IIU es la técnica de reproducción asistida de elección para muchas condiciones de infertilidad, y una de las técnicas más practicadas en el Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes" desde hace ya más de dos décadas. A lo largo de los años, diversos protocolos de tratamiento se han propuesto para apoyar a la IIU con la intención de elevar la tasa de embarazos.

El propósito de este estudio fue determinar si la inclusión del ant-GnRH a los ciclos de HOC más IIU conseguía esta finalidad. Todo esto, con base en la experiencia reportada en la literatura, que nos indica que el empleo de este medicamento puede ofrecer una alternativa brindando un efecto preventivo de la LP a las pocas horas de su administración, incorporándose durante pocos días a los protocolos habituales de estimulación, no aumentando las necesidades de gonadotropinas, ocasionando moderados incrementos en el costo y permitiendo su aplicación repetitiva ciclo a ciclo, sin periodos de latencia y sobre todo, con la finalidad de obtener mejores resultados en cuanto a tasas de embarazo.

Se obtuvieron los datos de 190 pacientes de ambos grupos de estudio, con un total 310 ciclos de IIU. Un número similar de pacientes y ciclos comparativos en estudios previos. ^(2,8,25)

Del total de las pacientes, la edad promedio fue de 32.53 ± 3.21 años. El promedio de edad en diferentes reportes ha variado desde los 31.7 ± 3.8 años a los 33.5 ± 3.4 años, que se encuentran dentro del rango promedio similar a lo reportado por nosotros. ^(1,11) *Ragni y Gómez*, ^(6,9) encuentran un promedio de edad similar al nuestro en sus poblaciones. El promedio de edad entre los grupos que utilizaron ant-GnRH y el grupo control no presentó ninguna diferencia significativa (32.69 ± 3.08 vs 32.38 ± 3.31 años) respectivamente.

El tiempo de infertilidad promedio fue de 5.32 ± 2.66 años, con promedio mayor en el grupo que utilizó el ant-GnRH (5.77 ± 2.85 vs 4.72 ± 2.19 años $P=0.000$). Diversos estudios han reportado promedios diferentes en cuanto al tiempo de infertilidad entre las pacientes que han utilizado el antagonista (3.2 ± 1.1 vs 3.0 ± 1.0 años), ⁽⁶⁾ o (3.1 ± 1.7 vs 3.4 ± 1.8 $P=0.05$). ⁽²⁵⁾ Pero con tiempos de infertilidad menores en general a lo reportado en nuestro estudio, y de manera particular en nuestro caso, las pacientes que utilizaron ant-GnRH y obtuvieron embarazo presentaban un mayor tiempo de infertilidad (5.91 ± 2.64 vs 5.89 ± 2.94 años); aunque, sin presentar diferencias significativas respecto a las pacientes del grupo control, donde las embarazadas fueron pacientes con menor tiempo de infertilidad (4.37 ± 1.71 vs 4.79 ± 2.27 años), ambos grupos sin alcanzar significancia estadística. Este último grupo concuerda con otros resultados de estudios descriptivos de IIU (sin uso de ant-GnRH) donde el promedio de edad fue menor en las pacientes que lograron el embarazo (5.8 ± 2.6 vs 6.8 ± 3.4) respectivamente. ⁽¹⁾

El promedio de infertilidad primaria en la población general fue del 72.3% y secundaria 27.3%. En pacientes que recibieron diversos protocolos de HOC más IIU con y sin antagonista, no se encontraron diferencias significativas en el tipo de infertilidad similar a lo reportado en otros estudios. ⁽⁹⁾

El principal factor de infertilidad alterado fue el mixto en un 47.9%, seguido de la endometriosis GI-II en un 15.8% en ambos grupos. Otros estudios han reportado factores principales diferentes y de mayor predominancia como el tubo-peritoneal y el masculino, aunque estos han considerado a grupos de pacientes con alteraciones como endometriosis en grados más avanzados y alteraciones en los valores seminales con criterios menos estrictos. ^(11,27) Asimismo, han clasificado los factores principales como anovulación o infertilidad de causa inexplicable dentro de sus principales factores todos sin diferencias significativas entre ambos grupos. ^(9,25) De especial relevancia es el hecho que en reporte previos y con un tamaño de muestra diferente, los factores principales de infertilidad en nuestra población de estudio han permanecido constantes. ⁽¹⁾

Las pacientes fueron estimuladas con hGC con un número de folículos totales promedio de 13.31 ± 6.1 , con un promedio de folículos maduros de 3.22 ± 1.65 . En el grupo que utilizó ant-GnRH el número de folículos totales fue de 13.7 ± 6.86 vs 12.96 ± 5.12 sin observar una diferencia significativa. Sin embargo el número de folículos maduros fue de 2.98 ± 1.47 vs 3.47 ± 1.82 ($P=0.36$) que llama la atención pues el concepto es que el antagonista permita completar una mayor número de folículos maduros evitando de LP de aquellos que se han adelantado en su crecimiento, aunque dentro del grupo que utilizó los antagonistas que obtuvo embarazo presentó una cohorte ligeramente mayor número de folículos totales y maduros (16.17 ± 7.40 vs 13.65 ± 6.93 y 3.04 ± 1.42 vs 3 ± 1.45) respectivamente. De la misma manera, otros estudios han encontrado un mayor número de folículos totales y maduros entre las pacientes que obtuvieron embarazo con antagonistas aunque sin diferencias significativas. ^(8,27,28)

A pesar de que algunos autores han reportado que las cifras de E_2 han presentado menores concentraciones en general en el grupo que utiliza ant-GnRH frente a sus controles, al momento de la estimulación con hGC, en nuestra población no fue posible poder comparar diferencias entre los grupos con y sin antagonista, pero de manera particular la concentración de E_2 no presentó disminución en los niveles de E_2 entre el día del inicio del antagonista y el día de hGC ($555.03 \pm 3.84.6$ y 697.06 ± 549.33 pg/mL). ⁽²⁷⁾

El eco endometrial no marcó una diferencia respecto a las pacientes que utilizaron antagonista vs control, siendo ligeramente menor en el grupo de antagonista 10.76 ± 2.20 vs 10.93 ± 2.34 mm contrario; por ejemplo, a lo reportado por otros autores (10.4 vs 9.7 mm) ⁽²⁸⁾. Particularmente las pacientes que lograron embarazarse con el ant-GnRH, presentaron un grosor endometrial ligeramente menor 10.78 ± 2.76 vs 10.86 ± 2.28 mm sin diferencias significativas.

En promedio los días de HOC en los pacientes del grupo de estudio frente a los controles fue de 8.1 ± 1.79 vs 8.02 ± 1.17 días, manteniéndose dentro del rango en comparación a otros reportes (9.2 ± 1.6 vs 9.7 ± 2.7 días)⁽⁸⁾ (7.6 ± 1.9 vs 6.6 ± 1.8 días)⁽⁹⁾ todos sin presentar diferencias significativas. El grupo de las pacientes que obtuvieron embarazo en general requirió menos días de antagonista (2.95 ± 1.06 vs 3.18 ± 1.18 días) frente al grupo con antagonista que no consiguió el embarazo pero sin diferencias significativas. Recordando que el protocolo que se utilizó en este estudio fue el de dosis múltiple de manera flexible iniciando cuando el folículo mayor alcanzó >14 mm en donde estudios similares con el mismo esquema tampoco encontraron diferencias significativas.^(16,18,19)

En nuestro estudio, el día de IIU más frecuente fue el día 14 (28.6%) seguido del día 12 (28%). En donde en promedio en el grupo que utilizó antagonista que logró embarazo fue el día 13.04 ± 1.021 vs 13.28 ± 1.19 sin embarazo, frente al grupo control con y sin embarazo respectivamente (13.29 ± 1.4 vs 13.118 ± 1.11), todos sin presentar diferencias significativas. No se encontraron reportes de estudios que compararan diferencias en el día de IIU entre pacientes con antagonista vs sin antagonista, sin embargo, de acuerdo a reportes previos esta no presentó alguna diferencia significativa en cuanto al día de IIU en general.⁽¹⁾

La dosis total de FSH utilizada de la muestra general fue de 1122.89 ± 269.47 UI, y el promedio de días de HOC fue de 8.10 ± 1.49 . Comparando el grupo con antagonista con el grupo sin antagonista, la dosis total de FSH fue de 1138.79 ± 315.37 vs 1110.09 ± 217.08 UI sin diferencias significativas, donde llama la atención que las pacientes que consiguieron embarazo con antagonistas no necesariamente requirieron de mayores dosis de FSH (1059.21 ± 252.93 vs 1135.04 ± 311.40 UI) respectivamente, esto puede contradecir a los que sustentan que el uso de ant-GnRH podría relacionarse con una mayor demanda de dosis de FSH utilizada por las pacientes.⁽³⁴⁾

La densidad espermática fue menor entre las pacientes con antagonista que sin antagonistas 88.64 ± 35.12 vs 96.80 ± 38.18 ($P=0.42$), y el IMC fue mayor 24.59 ± 4.28 vs 24.13 ± 2.75 ($P=0.19$), sin embargo, comparando estos parámetros respecto a las tasas de embarazo obtenidas entre el grupo de estudio y control no se observaron diferencias significativas y esto no influyó en el resultado final. No se observaron diferencias significativas en cuanto a las determinaciones basales de FSH, LH, E_2 y P_4 en ambos grupos como para inferir que alguno de ellos pudiera haber presentado alguna relación sobre las cifras de embarazo.

Se obtuvieron un número total de 47 embarazos (15.1%) de la muestra general, un promedio que es bastante similar en comparación con diversos reportes en la literatura.^(1,2,28,35,36) El número de embarazos en el grupo de pacientes con ant-GnRH fue de 23 (7.4%) y sin antagonista 24 (7.7%). Ambos sin presentar diferencias estadísticamente significativas. Respecto a las tasas de embarazo, diversos autores como *Crosignani*, y *Checa* han reportado diferencias

clínicas mayores en cuanto cifras de embarazo pero sin encontrar diferencias estadísticamente significativas (12.2% vs 12.6% P=1.00)⁽²⁴⁾ y (20% vs 12.5% P=NS).⁽²⁷⁾ Otro grupo de autores como *Gómez, Ramón y Allegra* han demostrado diferencias significativas entre el grupo de estudio y el control (38% vs 14% P=0.01),⁽⁹⁾ (18.7% vs 11.4% P=0.025)⁽²⁾ y (53.8% vs 30.8% P=0.017).⁽⁸⁾

Sabemos que la LP es una complicación de los protocolos de HOC que empeora los resultados reproductivos, independientemente de la técnica utilizada. Su aparición esta en relación con las altas dosis de E₂ circulante y/o con la receptividad LH inducida por los incrementos de FSH en las células de la granulosa. Asimismo, está asociada a bajas tasas de implantación y embarazo.⁽²⁾ En el grupo con antagonista, la LH se comportó en promedio 5.52±29.29 mU/mL y al día del disparo 3.36±4.93 mU/mL y la P₄ 0.6062±.511 y 0.614±.408 mU/mL con una tendencia a la disminución atribuible al efecto del ant-GnRH, de la misma manera que en otros estudios, donde se compararon estos valores y donde se compararon frente a grupos placebo presentándose en niveles inferiores.^(8,25) En nuestro estudio, solo en 4 (2.5%) pacientes se observaron picos de LH que disminuyeron posteriormente sin presentar ninguna elevación al momento del disparo, y solo en una paciente (0.63%) se presentó un pico de P₄ (5.5ng/mL) que disminuyó con el ant-GnRh hacia el día del disparo (1.59ng/mL). Por lo tanto, ninguna paciente presentó una P₄ >4ng/mL el día de la estimulación con hGC. De manera similar a nuestros hallazgos *Lambark y cols.*,⁽²⁵⁾ encontraron elevación de LH sin elevación de P₄ en 4 (3.8%) pacientes del grupo de estudio y en 28 (28%) del grupo control elevándose en una y en seis del grupo del grupo de estudio y control respectivamente, antes del inicio del ant-GnRH. Ambos parámetros con diferencias estadísticamente significativas. *Allegra y cols.*,⁽⁸⁾ refieren haber encontrado tanto pico de LH como LP en 7 vs 35% (p=0.017) y en 1.4 vs. 10.4% (p=0.0001) en los grupos con ant-GnRH y control respectivamente.

Por otro lado, cabe destacar las diferencias en relación al costo de los fármacos, ya que haciendo un promedio en relación a los días de estimulación con ambos fármacos, la comparación como fue antes mencionada no presentó diferencias siendo este de ocho días con dosis que se encontraban alrededor de las 1200 UI para ambos grupos, esto adquiere mayor relevancia cuando se calculan costos del uso de uno y otro protocolo, ya que, en el caso de utilizar hMG el costo promedio bajo las circunstancias antes citadas sería de \$4800, en el caso de utilizar FSHr el costo promedio sería \$7800 y si a esto le adicionamos el uso de ant-GnRH con un promedio de 3 días de utilización los costos antes citados aumentarían \$1050 más (\$350.00/ámpula farmacia INPer IER) aproximadamente. Aunque la utilización de FSH-r obtuvo un mayor número de folículos totales y maduros en comparación con las menotropinas elevando los costos del ciclo de HOC,⁽⁸⁾ la utilización de estas últimas obtuvo un mayor número de embarazos en los ciclos en combinación con ant-GnRH pudiendo de esta manera reducir de manera significativa el costo total del ciclo poniendo de sobre-valor los beneficios que se puedan obtener.

Entre las limitaciones de nuestro estudio, a pesar de no encontrarse dentro de nuestros criterios de inclusión; es, que se incluyeron pacientes con endometriosis en grados más avanzados. Otra limitación fue, que no fue posible tomar muestras en el día 8 y día previo al disparo en el grupo control. Esto limitó la posibilidad de comparar de manera fiable el tamaño del efecto sobre el número de embarazos y el valor en la reducción del pico prematuro de LH y la presentación de la LP en el grupo de estudio frente al grupo control. Asimismo, no se contó con un control sérico de las concentraciones del ant-GnRH para correlacionar una mayor efectividad frente al comportamiento al momento del día del disparo en cuanto a los picos de LH y de P₄.

CONCLUSIONES

Las cifras de embarazo se presentaron dentro del rango de éxito reportado para ciclos de HOC más IIU convencionales. Siempre se deben tomar en cuenta factores importantes como la edad, el tiempo y tipo de infertilidad dentro del grupo de las pacientes que integrarán un protocolo de HOC más IIU.

En nuestro estudio, las pacientes que utilizaron el ant-GnRH y lograron el embarazo, presentaron un número mayor de folículos totales y maduros, sin presentar disminución en las cifras de E_2 ni diferencias significativas en el eco endometrial. No se prolongó de manera significativa el tiempo ni la dosis de HOC, ni provocó diferencias en el día de la realización de la IIU. En cuanto al pico prematuro de LH el ant-GnRH no parece haber cumplido de manera aparente su objetivo, aunque no hubo presencia de LP. Se espera que el orden estricto en la monitorización de los picos de LH y P_4 pueda tener como efecto menor número de ciclos cancelados con el subsecuente incremento en las cifras de embarazo.

La utilización de menotropinas obtuvo un mayor número de embarazos en los ciclos en combinación con ant-GnRH pudiendo de esta manera, tener un efecto a considerar en los costos totales de los ciclos. Los ant-GnRH no parecen dar diferencias en cifras de embarazo respecto a los ciclos sin antagonista.

Para mejorar la productividad en los diferentes centros de reproducción, se deben unificar los criterios para la utilización de los ant-GnRH en IIU. Mediante la prevención de la LP, se pueden controlar estos criterios para decidir el momento de la aplicación de la hGC y la IIU y así poder obtener resultados más significativos en cuanto a cifras de embarazo. Se deben proponer otros estudios; por ejemplo, evaluar su efectividad en casos específicos como los son el grupo de pacientes hiper-respondedoras.

Basados en nuestros resultados y ante la evidencia presentada en la actualidad, los resultados hasta ahora logrados con los ant-GnRH, nos presentan esta opción como una alternativa prometedora en el manejo de estas pacientes.

ANEXOS

ANEXO 1. CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO.

Embarazo, folículos totales y maduros en inseminación intrauterina con uso y sin uso antagonista de la hormona liberadora de gonadotropinas en pacientes del Instituto Nacional de Perinatología “Isidro Espinosa de los Reyes”

Invitación de participación

Por este conducto se le invita a participar en un estudio de investigación realizado por el Instituto Nacional de Perinatología “Isidro Espinosa de los Reyes”, que tiene por objetivo determinar si el uso de antagonistas de GnRH mejora la tasa de embarazo en ciclos de hiperestimulación ovárica con inseminación intrauterina.

Propósito

El propósito de este estudio es conocer si se la aplicación de ant-GnRH puede mejorar significativamente las tasas de embarazo clínico en pacientes sometidas a IIU. El presente estudio permitirá saber si estos medicamentos ofrecen beneficios en la práctica diaria de la IIU.

Metodología

Si usted está de acuerdo en participar en este estudio, se le tomarán una muestra de sangre en el momento en que se inicie su manejo en el Departamento de Reproducción Asistida y cada vez que se le indique. La toma de las muestras las hace el personal entrenado del Instituto.

Riesgos

No existe ningún riesgo al momento de la toma de muestras sanguíneas. Todo el equipo utilizado es estéril y desechado posterior a su utilización.

Beneficios

Estudios de investigación han demostrado los beneficios que han demostrado la utilización de estos medicamentos en el incremento de la tasa de embarazos clínicos.

Alternativas

Si usted decide no participar en el estudio su tratamiento dentro del Instituto no se verá afectado de ninguna manera.

Compensación

No existirá ningún tipo de compensación por su participación.

Confidencialidad

Se intentará mantener toda la información obtenida en este estudio estrictamente confidencial excepto la información que la ley requiera. En caso de que los resultados de este estudio se publiquen su nombre no será mencionado.

Información adicional

Cualquier tipo de información que se identifique durante el estudio y que perjudique su bienestar, le será informado de modo inmediato.

Abandono del estudio

Usted debe entender que su participación en el estudio es totalmente voluntaria y también es importante que sepa que se podrá retirar del estudio en cualquier momento, sin que esto afecte su atención médica presente o futura. También es importante que usted sepa que si el médico que la atiende encuentra que por beneficio de usted debe abandonar el estudio, deberá seguir la recomendación del médico.

Lesiones o complicaciones

En caso de cualquier lesión física como resultado de la metodología del estudio se le proporcionará atención y tratamiento médico sin costo alguno para usted, sin embargo, no se le dará ningún tipo de compensación económica por parte de este Instituto. En el caso de que se presente algún tipo de gasto médico no atribuible a las condiciones del estudio, éste deberá ser financiado por usted o por la persona responsable de sus gastos.

Derechos del sujeto

Si usted requiere obtener mayor información acerca de sus derechos como sujeto de investigación, puede contactar al Director del Comité de Ética del Instituto Nacional de Perinatología. Es de su conocimiento que si tiene alguna duda acerca de su participación en el estudio también puede contactar al médico responsable al teléfono 55-20-99-00 extensión 248. Por favor tenga en cuenta que usted tiene la oportunidad de hacer cualquier pregunta relacionada con el estudio y que ésta le sea contestada a su entera satisfacción.

Conclusiones

- Usted ha leído y entendido la presente forma de consentimiento.
- Usted está de acuerdo en participar en este estudio de investigación.
- Al firmar abajo usted recibirá una copia de esta carta.

Nombre y firma del paciente / fecha / hora /

Nombre y firma de la persona que obtiene el consentimiento

Nombre y firma del investigador responsable

REFERENCIAS

1. Barros JC, Rojas JC, Molina AC, Villalobos S, Sánchez V, Barroso G, et al. Factores pronóstico de embarazo en inseminación intrauterina. *Ginecol Obstet Mex* 2006; 74: 611-25.
2. Ramón O, Corcostegui B, Mendoza R, Etxanojauregui AD, Matorras R. Impacto del empleo de antagonistas GnRH en la tasa de embarazo en inseminación intrauterina conyugal. *Rev Iber Fert* 2006; 23: 225-32.
3. Larsen PR, Kronenber HM, Melmed S, Polonsky KS. *Williams Textbook of Endocrinology*. 10th ed. Washington: Saunders: 2002.
4. Huang F-J, Chang S-Y, Lu Y-J, Kung F-T, Tsai M-Y, Wu J-F. Two different timings of intrauterine insemination for non- male infertility. *J Asist Reprod Genet* 2000; 17: 213-17.
5. Andersen A, Als-Nielsen B, Honnes P and Franch- Andersen L. Time interval from human chorionic gonadotrophin (hCG) injection to follicular rupture. *Hum Reprod* 1995; 10: 3202-5.
6. Ragni G, Alagna F, Brigante C, Riccaboni A, Colombo M, Somigliana E, et al. GnRH antagonist and mild ovarian stimulation for intrauterine insemination: a randomized study comparing different gonadotrophin dosages. *Hum Reprod* 2004; 19: 54-8.
7. Dokras A, Duleba A. The art of ovulation induction. *Infertility Reprod Clin North Am* 2000; 11: 481-94.
8. Allegra A, Marino A, Coffaro F, Scaglione P, Sammartano F, Rizza G, et al. GnRH antagonist-induced inhibition of the premature LH surge increases pregnancy rates in IUI-stimulated cycles. A prospective randomized trial. *Hum Reprod* 2007; 22:101-8.
9. Gómez-Palomares J, Julia B, Acevedo-Martin B, Martínez-Burgos M, Hernández E, Ricciarelli E. Timing ovulation for intrauterine insemination with a GnRH antagonist. *Hum Reprod* 2005; 20: 368-72.
10. Manzi D, Dumez S, Scout L, Pulsen J. Selective use of leuprolide acetate in women undergoing superovulation with intrauterine insemination results in significant improvement in pregnancy outcome. *Fertil Steril* 1995; 63: 866-73.

11. Tsung-Hsien L, Ming-Yih W, Hsun-Fu C, Mei-Jou C, Hong-Nerng H, Yu-Shih Y. Ovarian response and follicular development for single-dose and multiple-dose protocols for gonadotropin-releasing hormone antagonist administration. *Fertil Steril* 2005; 83: 1700-7.
12. Malgor LA, Valsecia ME. *Farmacología médica*. 2ª ed. Buenos Aires: Editorial McGraw-Hill; 2005.
13. Olivennes F. The use of gonadotropin releasing hormone antagonist in ovarian stimulation. *Clin Obstet Gynecol* 2006; 49: 12-22.
14. Borm G, Mannaerts B. Treatment with the gonadotrophin-releasing hormone antagonist Ganirelix in women undergoing ovarian stimulation with recombinant follicle stimulating hormone is effective, safe and convenient: results of a controlled, randomized, multicentre trial. The European Orgalutran Study Group. *Hum Reprod* 2000; 15: 1490-8.
15. European and Middle East Orgalutran Study Group. Comparable clinical outcome using the GnRH antagonist Ganirelix or a long protocol of the GnRH agonist triptorelin for the prevention of premature LH surges in women undergoing ovarian stimulation. *Hum Reprod* 2001; 16: 644-51.
16. Olivennes F, Cunha-Filho JS, Fanchin R, Bouchard P, Frydman R. The use of GnRH antagonists in ovarian stimulation. *Hum Reprod* 2002; 8: 279-90.
17. Olivennes F, Ayoubi JM, Fanchin R, Rongieres-Bertrand C, Hamamah S, Bouchard P, et al. GnRH antagonist in single dose applications. *Hum Reprod* 2000; 6: 313-17.
18. Olivennes F, Fanchin R, Bouchard P, Tajieb J, Selva J, Frydman R. Scheduled administration of GnRH antagonist (Cetrorelix) on day 8 of in vitro fertilization cycles: a pilot study. *Hum Reprod* 1995; 10: 1382-86.
19. Olivennes F, Diedrich K, Frydman R, Felberbaum RE, Howles CM. Cetrotide multiple dose international study group; Cetrotide single dose international study group. Safety and efficacy of a 3mg dose of the GnRh antagonist Cetrorelix in preventing premature LH surge: report of two large multicentre, multinational, phase IIIb clinical experience. *Reprod Biomed Online* 2003; 6: 432-38.
20. Olivennes F, Belaisch-Allart J, Emperaire JC, Dechaud H, Alvarez S, Moreau L, et al. Prospective randomized controlled study in IVF-ET with a single dose of a luteinizing hormone-releasing hormone (LH-RH) antagonist (Cetrorelix) or a depot formula of an LH-RH agonist (Triptorelin). *Fertil Steril* 2000; 73: 314-20.

21. Albano C, Smitz J, Camus M, Riethmüller-Winzen H, Van Steirteghem A, Devroey P. Comparison of different doses of gonadotropin-releasing hormone antagonist Cetrorelix during controlled ovarian hyperstimulation. *Fertil Steril* 1997; 67: 917-22.
22. Al-Inany H, Aboulghar M. GnRH antagonist in assisted reproduction: a Cochrane review. *Hum Reprod* 2002; 17: 874-85.
23. Scheibert M, Behnke E, Awadalla S. Use of GnRH antagonist ganirelix prevents premature LH surge and allows for excellent pregnancy rates in patients with polycystic ovary syndrome undergoing controlled ovarian stimulation with intrauterine insemination. *Hum Reprod* 2003; 8:42.
24. Crosignani P, Somigliana E, on behalf IUI study Group. Effect of GnRH antagonist in FSH mildly stimulated intrauterine insemination cycles: a multicentre randomized trial. *Hum Reprod* 2007; 22: 500-505.
25. Lambalk C, Leader A, Olivennes F, Fluker MR, Andersen AN, Ingersley J, et al. Treatment with the GnRH antagonist Ganirelix prevents premature LH rises and luteinization in stimulated intrauterine insemination: results of a double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Hum Reprod* 2006; 21: 632-39.
26. Ragni G, Vegetti W, Baroni E, Colombo M, Arnoldi M, Lombroso G, et al. Comparison of luteal phase profile in gonadotropin stimulated cycles with or without a gonadotropin-releasing hormone antagonist. *Human Reprod* 2001;16: 2258-62.
27. Checa M, Prat M, Robles A, Carreras R. Use of gonadotropin-releasing hormone antagonists to overcome the drawbacks of intrauterine insemination on weekends. *Fertil Steril* 2006; 85: 573-77.
28. Williams RS, Hillard JB, De Vane G, Yeso T, Kipersztok S, Rhoton-Vlasak A, et al. A randomized multicentre study comparing the efficacy of recombinant FSH vs recombinant FSH with Ganirelix during superovulation /IUI therapy. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191: 648-51.
29. Schmidt DW, Bremner T, Orris JJ, Maier DB, Benadiva CA, Nulsen JC. A randomized prospective study of microdose leuprolide versus Ganirelix in in vitro fertilization cycles for poor responders. *Fertil Steril* 2005; 83: 1568-1571.
30. Scheibert M, Behnke E, Awadalla S. Use of GnRH antagonist Ganirelix prevents premature LH surge and allows for excellent pregnancy rates in patients with polycystic ovary syndrome undergoing controlled ovarian stimulation with intrauterine insemination. *Hum Reprod* 2003; 18: 42.

31. The Cochrane Collaboration. Ovarian stimulation protocols (anti-oestrogens, gonadotrophins with and without GnRH agonist/antagonist) for intrauterine insemination in women with subfertility for intrauterine insemination in women with subfertility. 2008; 2.
32. Normas y procedimientos de ginecología y obstetricia 2003. INPer.
33. van Gestel I, Ijiland MM, Hoogland HJ, Evers JLH. Endometrial wave-like activity in the non-pregnant uterus. Hum Reprod 2003; 9: 131-38.
34. Griesinger G, Dawson A, Schultze-Mosgau A, Finas D, Diedrich K, Felderbaum R. Assessment of luteinizing hormone level in the gonadotropin-releasing hormone antagonist protocol. Fertil Steril 2006; 85: 791-93.
35. Guzick DS, Carson SA, Coutifaris C, Overstreet JW, Factor-Litvak P, Steinkamp MP, et al. Efficacy of superovulation and intrauterine insemination in the treatment of infertility. National Cooperative Reproductive Medicine Network. N Engl J Med 1999; 340: 177-83.
36. Goverde AJ, McDonnell J, Vermeiden JP, Schats R, Rutten FF, Shoemaker J. Intrauterine insemination or in-vitro fertilization in idiopathic subfertility and male subfertility: a randomized trial and cost effectiveness analysis. Lancet 2000; 355: 13-8.