



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MEXICO**

**Instituto Nacional de Perinatología
Isidro Espinosa de los Reyes
Subdirección de Medicina Reproductiva**

**Eficacia de dos esquemas flexibles de
Antagonista de GnRH en ciclos de
Hiperestimulación Ovárica más
Inseminación Intrauterina: Ensayo
Clínico Aleatorizado.**

T E S I S

Para obtener el Título de:

**ESPECIALISTA EN BIOLOGIA DE LA
REPRODUCCION HUMANA**

PRESENTA

DRA. HEIDI TREJO CASTAÑEDA

**DR. FERNANDO GAVIÑO GAVIÑO
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACION EN
BIOLOGIA DE LA REPRODUCCION HUMANA**

**DR. JUAN CARLOS BARROS DELGADILLO
DIRECTOR DE TESIS**

MEXICO, D.F. 2010





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AGRADECIMIENTOS

A Dios sobre todas las cosas. Por que todo es parte de lo mismo.

A Miguel Ángel mi esposo por ser realmente una bendición en mi vida. Te amo.

A mi madre, mi mejor amiga, mi mayor apoyo en la vida, mi mejor ejemplo. Te amo.

A mi padre, por tu ejemplo y apoyo hasta el día de hoy. Te amo.

A mis hermanas y sobrinas porque son mi motivación en el día a día.

A mis amigos de vida porque continuamos juntos en los grandes pasos. Por creer en mi siempre. Gracias.

A los residentes de la guarida B por darme uno de los mejores años de mi carrera.

A mis maestros por su gran paciencia y apoyo. Por confiar en mi, por lo mucho que los admiro, especialmente a: Dr. Juan Carlos Barros, Dr. Héctor Anaya y al Dr. Jorge Beltrán.

A todo el Instituto Nacional de Perinatología. A las personas que han aportado en mi como persona y como médico en todo éste tiempo. Mil gracias por éstos años invaluable e increíbles. Gracias.

INDICE

	Pág
Resumen.....	6
Introducción.....	8
Planteamiento del problema.....	11
Marco Teórico.....	12
- Análogos de GnRH en inseminación Intrauterina	
- Antagonistas de GnRH	
- Protocolos de hiperestimulación ovárica con antagonistas de GnRH	
- Antagonistas e Inseminación Intrauterina	
Objetivos.....	18
- Hipótesis	
- Justificación	
Material y Métodos.....	20
Resultados.....	25
Discusión.....	36
Conclusiones.....	41
Referencias.....	42

INDICE DE FIGURAS

	pág
Figura I. Disposición de las pacientes del estudio.....	25
Figura II. Número de folículos totales y maduros por grupos.....	28
Figura III. Valores hormonales de FSH y Estradiol durante el ciclo de hiperestimulación ovárica en los 3 grupos.....	29
Figura IV. Comportamiento de los valores de LH durante el ciclo de Hiperestimulación ovárica en los 3 grupos.....	30
Figura V. Niveles de progesterona en el ciclo de hiperestimulación ovárica En los grupos de estudio.....	31
Figura VI. Distribución de embarazo por grupos de estudio.....	33
Figura VII. Comportamiento de los valores hormonales en las pacientes embarazadas.....	35

INDICE DE TABLAS

Tabla 1. Características de las parejas en estudio.....	26
Tabla 2. Factores causantes de infertilidad por grupo.....	26
Tabla 3. Resultados de hiperestimulación ovárica en los grupos de estudio.....	27
Tabla 4. Presentación del pico de LH y luteinización prematura entre los grupos de estudio.....	32
Tabla 5. Porcentaje de embarazo entre grupos de estudio.....	33
Tabla 6. Tasa de embarazo por número de folículos maduros por grupo.....	34

RESUMEN

Eficacia de dos esquemas flexibles de Antagonista de GnRH en ciclos de Hiperestimulación Ovárica (HO) más Inseminación Intrauterina (IIU): Ensayo Clínico Aleatorizado.

Autores: Dr. Juan Carlos Barros Delgadillo, Dra. Heidi Trejo Castañeda, Christopher E. Ormsby, Dr. Fernando Gaviño Gaviño.

Lugar: Unidad de Reproducción Asistida. Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinoza de los Reyes.

Objetivo: Comparar dos esquemas flexibles de antagonistas de GnRH (antGnRH) en ciclos de HO más IIU contra un grupo control.

Metodología: Ensayo clínico aleatorizado. Se analizaron 90 pacientes infértiles que realizaron 116 ciclos de IIU. Se aleatorizaron en 3 grupos, grupo 1: inició antGnRH al alcanzar el folículo mayor 14mm, grupo 2: cuando alcanzó 16mm y grupo 3: sin antGnRH. Se realizaron determinaciones hormonales séricas durante la HO. Las principales variables a estudiar fueron: incidencia de pico de LH, Luteinización Prematura (LP) y tasa de embarazo por ciclo.

Resultados: La incidencia de pico de LH fue de 2.6% (3 ciclos) y la de LP de 6% (7 ciclos). El grupo 1 no presentó ciclos con pico de LH o LP, los grupos 2 y 3 presentaron pico de LH en 3.1% y 1.8% y LP en 12.5% y 5.4% respectivamente. La tasa de embarazo con antGnRH fue de 16.4% (IC 95% 8.1-28.1) vs. 7.2% (IC 2.0-17.5%) sin antagonista (grupo 3) ($p=0.16$); los grupos 1 y 2 presentaron tasa de 20.6% (IC 95% 7.9-39.7) y 12.5% (IC 3.5-28.9%) respectivamente ($p=0.49$). El número de folículos maduros alcanzó diferencia entre los tres grupos ($p=0.04$), especialmente entre los grupos 1 y 2 ($p=0.02$).

Conclusiones: Se presentó una tendencia a aumentar las tasas de embarazo con antGnRH especialmente cuando se inició antGnRH con folículo mayor de 14mm ($p>0.05$). El inicio del antagonista a los 16 mm no parece ser efectivo en prevenir la LP.

Palabras clave: Antagonistas de GnRH, Estimulación Ovárica, Inseminación Intrauterina, Pico prematuro de LH, Luteinización Prematura, Desarrollo Multifolicular.

ABSTRACT

Efficacy of two flexible protocols of GnRH antagonists (GnRHant) in ovarian hyperstimulation (OH) plus intrauterine insemination (IUI). Randomized Controlled Trial.

Autors: Juan Carlos Barros Delgadillo MD, Heidi Trejo Castañeda MD, Christopher E. Ormsby, Fernando Gaviño Gaviño MD.

Place: Assisted Reproduction Unit. Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinoza de los Reyes.

Objetive: To compare two flexible protocols of GnRHant in OH plus IUI vs a control group without GnRHant.

Patients and methods: Randomized Controlled Trial. 90 infertile patients were analyzed in 116 cycles of IUI. Cycles were randomized in 3 groups; group 1: started GnRHant when the leading follicle reached 14mm, group 2: when it reached 16mm and group 3: without GnRHant. Hormonal determinations were done during OH. Main outcomes were: premature LH rise incidence, premature luteinization (PL) and pregnancy rate per cycle.

Results: Premature LH rise incidence was 2.6% (3 cycles) and PL 6% (7 cycles). Group 1 didn't present cycles with LH rise or PL, groups 2 and 3 presented LH rise in 3.1% and 1.8% and PL in 12.5% and 5.4% respectively. Pregnancy rate with GnRHant was 16.4% (95% IC 8.1-28.1) vs. 7.2% (95% IC 2.0-17.5%) without GnRHant (group 3) ($p=0.16$): groups 1 and 2 represented a pregnancy rate of 20.6% (95% IC 7.9-39.7) and 12.5% (95% IC 3.5-28.9%) respectively ($p=0.49$). Mature follicles number reached meaning difference between all groups ($p=0.04$) specially between groups 1 and 2 ($p=0.02$)

Conclusions: A trend to elevate pregnancy rates was observed with GnRHant specially with when it was started when leading follicle reached 14mm ($p>0.05$). Starting GnRHant with 16mm was not totally usefully to prevent PL.

Key Words: GnRH antagonist, Controlled Ovarian Hyperstimulation, Intrauterine Insemination, Premature rise of LH, Premature Luteinization, Multifollicular Growth

INTRODUCCION

La Inseminación Intrauterina (IIU) es la primera línea de tratamiento en muchas condiciones de infertilidad; dado que se trata de una técnica de Reproducción Asistida (RA) de baja complejidad y relativo bajo costo.

Desde el primer reporte de IIU en 1962, se han realizado numerosos intentos por mejorar sus resultados, realizando diferentes técnicas de capacitación espermática, modificando la monitorización preovulatoria, las gonadotropinas empleadas en la hiperestimulación ovárica (HO), el uso de antiestrógenos, inhibidores de aromatasa y los medicamentos usados en la inducción de la ovulación propiamente dicha. Así mismo, se han empleado agonistas de la hormona liberadora de gonadotropinas (aGnRH) y más recientemente los antagonistas de GnRH (antGnRH) ⁽¹⁾.

Las tasas de embarazo publicadas para IIU oscilan entre un 5 y un 70% por paciente y entre un 10 a 20% por ciclo para las indicaciones habituales de éste procedimiento ⁽²⁾. En México, se han reportado tasas de embarazo por IIU de 21.7% por paciente y de 13% por ciclo ⁽³⁾.

En la evolución de la IIU, ésta se ha realizado sin y con HO; demostrándose desde ya hace varios años que se logran mejores tasas de embarazo con la combinación de HO más IIU ⁽¹⁾. La HO se usa para incrementar el número de ovocitos disponibles para la fertilización y con esto aumentar las posibilidades de embarazo ⁽⁴⁾. Con éste propósito, se han empleado diversos medicamentos entre otros, el Citrato de Clomifeno (CC) y las gonadotropinas. La combinación de IIU más gonadotropinas ha resultado en tasas de embarazo significativamente mejores al compararse con IIU más CC, OR 1.8 (IC 95% 1.2-2.7) ⁽⁵⁾.

El reclutamiento multifolicular producido por las gonadotropinas en la HO conduce a un incremento en los niveles de estradiol (E2) sérico suficiente para inducir anticipadamente el pico de la hormona luteinizante (LH) y secundariamente la luteinización prematura (LP) ⁽⁶⁾. La LP se considera un factor limitante importante para obtener el embarazo, ya que la mayoría de los estudios reportan que no se presentan embarazos cuando los niveles séricos de LH superan las 10 mUI/ml, y la progesterona (P4) sérica se eleva por encima de 1ng/mL ya que dichos valores se relacionan con pobre calidad ovocitaria y la consecuente disminución de la fertilización e implantación ^(7,8). Se ha identificado pico de LH hasta en el 50% de

los ciclos de FIV y 36% de los ciclos estimulados de IIU; así mismo hasta el 24% de los ciclos de IIU se presenta LP con el impacto negativo que esto representa en las tasas de embarazo ^(8,9).

Por otra parte, debido a que el desarrollo de un folículo maduro induce unos niveles de E2 de aproximadamente 200 a 300 pg/mL suficientes para inducir el pico de LH, la mayoría de autores induce la ovulación cuando esto ocurre. Se ha demostrado que en buena parte de los casos, las bajas tasas de embarazo reportadas en ciclos de baja complejidad se debe al desarrollo monofolicular con el cual se induce ovulación en la mayoría de ellos para evitar la presentación del pico de LH. Diversos autores encuentran tasas de embarazo significativamente mayores en ciclos con desarrollo de dos o más folículos versus los ciclos con desarrollo monofolicular ⁽¹⁰⁾.

El aumento prematuro de la LH impide la inducción efectiva de la maduración folicular múltiple para la fecundación in vitro en un número significativo de mujeres ⁽¹⁰⁾. Los análogos de la GnRH desde hace más de una década se utilizan para reducir la incidencia del pico de LH, sin embargo para IIU el uso de aGnRH no logró mejorar las tasas de embarazo OR 0.98 (IC 95% 0.6-1.6) pero sí incrementar los embarazos múltiples ⁽⁵⁾.

La aplicación de antGnRH para prevenir el pico de LH en IIU ha demostrado en un reciente meta-análisis que mejora significativamente las tasas de embarazo en comparación con ciclos realizados únicamente con gonadotropinas ⁽⁷⁾. Los antGnRH se utilizan en protocolos fijos o flexibles, de éstos el protocolo flexible que administra el antGnRH de acuerdo al tamaño del folículo dominante se ha reportado con mejores resultados ⁽¹²⁾ Los diferentes estudios publicados hasta hoy realizan la aplicación de antGnRH cuando el folículo dominante se encuentra entre 13 y 16mm, y la mayoría de autores lo inician cuando el folículo dominante alcanza 14mm ^(7,8,13,14,15,16); en 2 de los estudios con mejores resultados se indicó el antGnRH cuando el folículo mayor alcanzó 16mm ^(6,17).

Con el mejor conocimiento de la fisiología reproductiva así como las innovaciones en cuanto a protocolos de estimulación, cada día se mejoran los resultados de los procedimientos de RA. Con el objetivo de mejorar las tasas de embarazo, se realizó un estudio prospectivo comparativo, en el que analizamos los resultados obtenidos en ciclos de IIU más HO, con y sin antGnRH; utilizando el antagonista en protocolo flexible cuando el folículo mayor alcanzó 14 ó 16mm de diámetro. Nosotros quisimos probar la efectividad de dos esquemas flexibles

basados en los conceptos de: el inicio el antagonista con folículo de 14mm, es el protocolo más usado y por ende con el que se tiene más experiencia lo cual ya influye en las tasas de embarazo, a la vez que se ha demostrado que al alcanzar el folículo 14 mm. los niveles de E2 son ya suficientes (aproximadamente 200 pg/mL) para iniciar la elevación de la LH. Por otra parte, el inicio a los 16mm se basaría en que al permitir un mayor desarrollo folicular, aumentan los niveles de E2 y LH los cuales se relacionan con mejor madurez del ovocito. Además, al iniciar el antagonista se produce un bloqueo inmediato en la liberación de gonadotropinas, lo cual no influye demasiado en los niveles de FSH ya que se reemplaza con la aplicación exógena de gonadotropinas sin embargo los niveles de LH permanecen bloqueados. Se ha demostrado que el tiempo en el cual el folículo crece de 14 a 16mm es aproximadamente 16 a 20 hrs., lo cual no implica un retraso mayor en la aplicación del antagonista pero sí un tiempo suficiente para que los niveles de LH se mantengan y beneficien la madurez del ovocito antes de su bloqueo por el antagonista ^{(8, 14, 17).}

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La inseminación intrauterina continúa siendo la primera línea de tratamiento en muchas condiciones de infertilidad por ser una técnica de reproducción asistida de baja complejidad y relativo bajo costo. En nuestro país y en el INperIER es una de las técnicas más utilizadas.

Las tasas de embarazo en IIU permanecen bajas alrededor del mundo. Entre las principales razones para que esto ocurra está la mala planeación en términos de tiempo para realizar la IIU, la presentación prematura del pico de LH con la luteinización y el tener la mayoría de centros la meta de un desarrollo monofolicular precisamente para evitar el disparo de la LH.

Hoy en día se continúan investigando estrategias para mejorar las tasas de embarazo obtenidas por éste método; realizando diferentes técnicas de capacitación espermática, modificando la monitorización preovulatoria, las gonadotropinas empleadas en HO, el uso de antiestrógenos, inhibidores de aromatasa y los medicamentos usados en la inducción de la ovulación propiamente dicha. Así mismo, se han empleado aGnRH y más recientemente los antGnRH.

El uso de antGnRH a demostrado beneficios en cuanto a la tasa de embarazo ⁽⁷⁾ sin embargo, el protocolo ideal de HO en estos casos no se ha establecido. El antGnRH se puede iniciar en esquema fijo el día 6 de la estimulación, o en protocolo flexible de acuerdo al diámetro mayor del folículo dominante; éste último, ha mostrado beneficios sobre el fijo ⁽¹²⁾. Diversos estudios consideran para el inicio del antGnRH diferentes medidas del folículo dominante sin existir hasta el momento estudios que comparen dos protocolos flexibles de inicio de antGnRH.

MARCO TEORICO

La IIU es un procedimiento poco invasivo que consiste en colocar los espermatozoides previamente capacitados directamente en la cavidad uterina vía transcervical ⁽³⁾.

Las indicaciones más frecuentes de IIU son entre otras: disfunción ovulatoria, factor masculino levemente alterado, endometriosis grado I y II, infertilidad de origen no determinado, incapacidad para depositar el semen en la vagina ⁽³⁾.

La tasa de éxito varía de centro a centro y depende de diferentes factores y se reportan tasas de embarazo que van del 5 hasta el 70% por paciente con rangos promedio de 10 al 20%, en México se han reportado tasas de embarazo del 13% por ciclo ^(2,3).

Los factores predictivos que favorecen el embarazo reportados en la literatura en IIU incluyen según una revisión reciente: edad materna menor de 30ª, infertilidad secundaria a anovulación, factor cervical, factor masculino levemente alterado; con total de células móviles mayor a 5 millones, desarrollo multifolicular, niveles de E2 > 500pg/ml el día de la aplicación de hCG y el uso de catéter suave ⁽²⁰⁾. En el INperIER un estudio realizado para determinar los factores predictores en IIU concluyó que el tiempo de infertilidad menor a 4ª, una movilidad espermática mayor al 77.6% y el tratarse de los primeros 2 ciclos de tratamiento son las variables predictoras más importantes para embarazo por IIU en el INperIER ⁽³⁾.

Desde la primera inseminación intrauterina publicada en 1962 se han intentado múltiples estrategias para mejorar los resultados obtenidos con la misma tales como preparación del semen, monitorización ultrasonográfica, uso de gonadotropinas, antiestrógenos, inhibidores de aromatasa y diferentes tipos de hCG. Así mismo, se han empleado agonistas de la hormona liberadora de gonadotropinas y más recientemente los antGnRH ⁽¹⁾.

Actualmente la hiperestimulación ovárica se realiza previa a la IIU prácticamente en todos los centros siendo la meta de la HO la inducción del crecimiento de múltiples folículos dominantes y por lo tanto de ovocitos maduros para incrementar las posibilidades de concepción ⁽¹⁸⁾. La HO que alguna vez estuvo limitada al uso de citrato de clomifeno (CC) ahora cuenta con una gran

variedad de agentes inductores de ovulación, las gonadotropinas exógenas se han utilizado por más de 40^a siendo altamente efectivas. En diversos estudios se ha demostrado que las gonadotropinas son una modalidad de tratamiento efectiva al compararse con IIU en ciclos naturales (OR 2.0 IC 95% 2.0-3.5) ⁽¹⁹⁾. En un metanálisis realizado en 2008 por Cantineau ⁽⁵⁾ se encontró al valorar HO con diferentes medicamentos que las gonadotropinas quizá son los fármacos más efectivos cuando la IIU se combina con la HO, sin embargo ésta se asocia con un incremento en el riesgo de embarazo múltiple y de Síndrome de Hiperestimulación Ovárica (SHEO) ⁽⁵⁾.

La consecuencia del uso de HO es el desarrollo folicular múltiple y varios autores han descrito que el crecimiento de múltiples folículos maduros en ciclos de HO para IIU incrementa la tasa de embarazo al compararlos con el desarrollo monofolicular ^(17, 20, 21). En un metanálisis realizado por van Rumste ⁽¹⁰⁾ en el que se analizaron 24 estudios (11 599 ciclos) se demostró un OR para embarazo con 2 o más folículos maduros al compararlo con desarrollo monofolicular de 1.6 (IC 99% 1.3-1.9) con un incremento de la tasa de embarazo de 5%, al comparar los resultados cuando se obtuvo 3 o más folículos maduros contra 1 folículo se obtuvo un OR de 2.0 (IC 99% 1.6-2.5) con un incremento en la tasa de embarazo el 8%, así mismo al comparar 4 o más folículos contra desarrollo monofolicular en OR fue de 2.0 (IC 95%1.5-2.7) con un incremento de la tasa de embarazo del 8% podemos concluir que el número de folículos desarrollados se relaciona directamente con los resultados en cuanto a tasa de embarazo ⁽¹⁰⁾.

El desarrollo multifolicular se asocia con niveles séricos de estradiol elevados por la producción de cada folículo, estos niveles pueden condicionar el pico prematuro de LH y la LP. El pico de prematuro de LH se puede presentar en 25-30% de los ciclos y la LP hasta en 24% de los ciclos con el daño consecuente en la calidad ovocitaria antes de la IIU que se refleja en tasas más bajas de fecundación, implantación y embarazo ^(6, 8, 13, 14).

Cantineau A. et al ⁽⁹⁾, estudiaron la influencia del pico de LH sobre la tasa de embarazo y encontraron que ésta fue mayor en los ciclos en los que no se presentó pico de LH, obteniendo tasas de 9.2 vs. 3.6% en los ciclos sin y con pico respectivamente. Así mismo, reportan una incidencia de pico de LH en ciclos estimulados de IIU de 42%. Diversos autores han encontrado que con el uso de antGnRH el pico de LH disminuye hasta menos del 2% ^(5, 8, 13, 14).

ANÁLOGOS DE GnRH EN IIU

Los agonistas de GnRH (aGnRH) han sido el estándar de tratamiento por más de dos décadas para reducir el pico de LH y la LP al bloquear temporalmente la secreción de gonadotropinas por la hipófisis por desensibilización de los receptores de GnRH, disminuyendo el pico prematuro de LH hasta menos del 2%, dando como resultado una reducción en el número de ciclos cancelados, una mayor tasa de recuperación ovocitaria y por supuesto un incremento notablemente en la tasa de embarazo en RA ⁽¹⁸⁾. Sin embargo los aGnRH no se usan frecuentemente en los ciclos de HO más IIU dado que requieren un tiempo más prolongado de tratamiento. Estudios recientes han comparado los resultados en tasa de embarazo entre aGnRH y antGnRH para IIU encontrando tasas de embarazo comparables pero con algunas ventajas en el uso de antGnRH como un manejo más corto y simple lo que se considera especialmente atractivo en ciclos de IIU ⁽²²⁾.

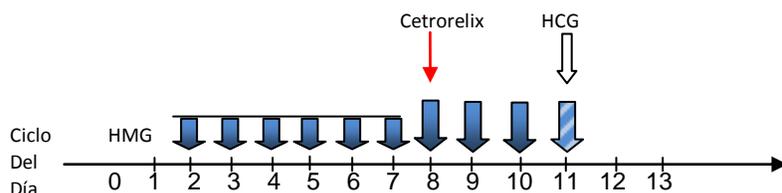
ANTAGONISTAS DE GnRH

Los antGnRH son análogos sintéticos de la GnRH que por producirse con cambios específicos en algunos aminoácidos de éste decapeptido adquieren la propiedad de realizar inhibición competitiva en los receptores de GnRH, los antGnRH que actualmente se utilizan en México corresponden a la 3er generación de antGnRH (cetorelix y ganirelix) que se caracterizan por tener un bajo potencial para la liberación de histamina evitando con esto reacciones anafilácticas y manteniendo una alta efectividad en la inhibición del pico de LH, el mecanismo de acción de los antGnRH los hace dosis dependiente y son capaces de mantener la inhibición durante el tratamiento y ser reversibles al discontinuarlo ⁽²³⁾.

El cetorelix sintetizado en 1990 es el resultado de la modificación en la secuencia de GnRH mediante la inclusión de 5 aminoácidos en las posiciones 1, 2, 3, 6 y 10 ⁽²⁴⁾. En la práctica clínica los antGnRH suprimen rápidamente la secreción de gonadotropinas y pueden posponer el pico de LH si se administran al final de la fase folicular antes del pico de LH o incluso al momento del pico de LH disminuyendo la presentación del pico de LH a menos del 2% ^(9, 14).

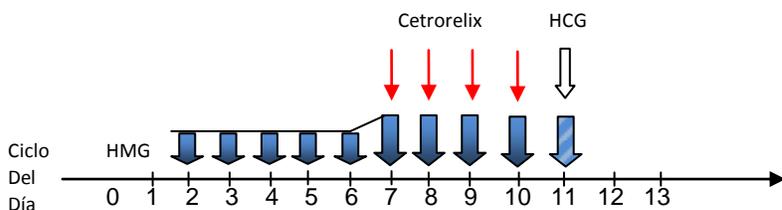
PROTOCOLOS DE ANTAGONISTAS DE GNRH

El protocolo de dosis única también conocido como “protocolo francés” consiste en administrar 3 mg de antGnRH durante la fase folicular tardía, generalmente entre el día seis a ocho de la HO, periodo en el que el incremento de LH es más frecuente, en caso de que 4 días después de su aplicación aún no se halla aplicado hCG se recomienda aplicar dosis adicionales diarias de 0.25 mg hasta la aplicación de hCG ⁽²³⁾, (Esquema 1).



Esquema 1: Protocolo con antagonista dosis única:

El protocolo de dosis múltiple o de Lübeck puede ser fijo o flexible, en el primero se administra una dosis diaria de 0.25 mg a partir del día 6 de estimulación, mientras en el protocolo flexible se inicia la administración del antGnRH cuando el folículo dominante alcanza un diámetro $\geq 14\text{mm}$ y/o el estradiol alcanza niveles por arriba de 150-200pg/ml ⁽²⁾, (Esquema 2).



Esquema 2: Protocolo con antagonista dosis múltiple.

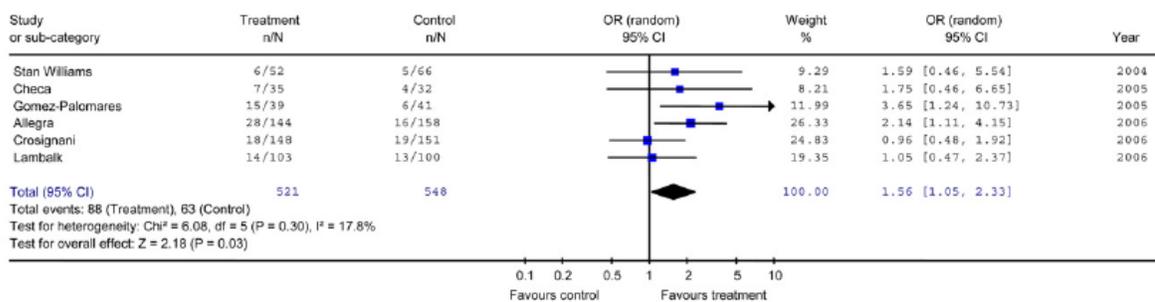
Actualmente el protocolo con antGnRH más utilizado es el flexible con dosis múltiples, Ludwig ⁽¹²⁾ realizó un estudio comparativo entre dosis múltiples a partir de 14 mm del folículo dominante, dosis múltiples iniciando en día 6 fijo y dosis única fija en día 6 encontrando que el protocolo flexible optimiza el protocolo de estimulación proporcionando más ovocitos disponibles con dosis menores de FSH y similares tasas de embarazo. Algunos estudios manejan protocolos flexibles con

antGnRH con inicio del mismo cuando el folículo dominante alcanza 14 mm ^(8, 13, 14, 15) y otros cuando éste alcanza 16 mm ^(6,17).

Cunha-Filho *et al* ⁽²⁵⁾ Analizó los factores relacionados con el pico prematuro de LH y LP en ciclos de IIU sin encontrar factores predictores para determinar que ciclos presentarán pico prematuro de LH o LP, ni por mediciones ultrasonográficas ni hormonales debido a la diversidad y complejidad de las variables asociadas, por tanto; dado que no es posible conocer que ciclos van a presentar pico prematuro de LH o LP el momento ideal de inicio de los antGnRH tampoco se ha establecido.

ANTAGONISTAS DE GNRH E INSEMINACIÓN INTRAUTERINA

Diversos estudios utilizan antGnRH en ciclos de HO más IIU con el objetivo de mejorar los resultados, algunos han demostrado aumento significativo en la tasa de embarazo ^(6, 8, 17), otros no han comprobado aumento significativo en la tasa de embarazo aunque si tendencia a incrementarla ^(14, 26, 27), mientras otros no han encontrado beneficios con el uso de antGnRH en cuanto a embarazo ⁽¹⁵⁾. En 2008 Kosmas realizó un metanálisis que incluyó 1069 pacientes en 6 estudios, en éste demostró que el uso de antGnRH en HO más IIU permite el desarrollo folicular múltiple evitando el pico de LH e incrementa por tanto la tasa de embarazo (OR 1.56 IC 95% 1.05-2.33) aunque también incrementa la tasa de embarazo múltiple de una forma no significativa (OR 1.69 IC 95% 0.49-5.91) ⁽⁷⁾. (Esquema 3).



Esquema 3: Tasa de embarazo con y sin antGnRH. Uso de antagonistas en IIU.

El consenso de la ESHRE 2009 ⁽¹⁾, q refiere que la tasa de embarazo aumenta en 5.3% (IC 95% 1.5 – 9.2) con el uso de antagonistas. En ambos estudios (ESHRE y Kosmas) calcularon el número de ciclos necesario a realizar para obtener un embarazo adicional, siendo de 19 y 20 respectivamente.

Los antGnRH no se recomiendan de forma rutinaria para incrementar las tasas de embarazo porque para hacerlo permiten el incremento en el número de folículos maduros sin luteinización prematura y con ello el aumento de las tasas de embarazo múltiple y de los costos. Por lo tanto deberá individualizarse la indicación de los antGnRH considerando a las pacientes con antecedente de pico de LH prematuro en otro ciclo o con ciclos con grandes folículos únicos como las candidatas ideales para el uso de antGnRH ⁽⁷⁾, o por necesidades propias de centros de reproducción pequeños para evitar realizar IIU en fines de semana ⁽²⁷⁾.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Comparar los resultados obtenidos con dos protocolos flexibles de uso de antGnRH versus un grupo control sin antGnRH en hiperestimulación ovárica más inseminación intrauterina.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Determinar la eficacia de un protocolo flexible de uso de antGnRH con inicio de éste al presentar el folículo dominante 14 mm., en cuanto a incidencia de pico de LH, luteinización prematura y tasa de embarazo.

Determinar la eficacia de un protocolo flexible de uso de antGnRH con inicio de éste al presentar el folículo dominante 16 mm., en cuanto a incidencia de pico de LH, luteinización prematura y tasa de embarazo.

Comparar los resultados entre los protocolos con antGnRH 14 mm y 16 mm versus el grupo control sin antGnRH en cuanto a variables secundarias como; número de folículos totales y maduros, grosor endometrial, tipo de gonadotropina utilizada (FSHr o menotropinas [hMG]), dosis total de gonadotropinas, días de estimulación, días de uso de antagonista, día en que se realizó la inseminación, presentación de pico de LH, luteinización prematura, tasa de embarazo, número de productos, número de ciclo.

HIPÓTESIS

El uso de antGnRH en ciclos de HO más IIU reduce la incidencia de pico de LH, luteinización prematura y mejora la tasa de embarazo versus el no uso de antGnRH.

El uso de antGnRH en protocolo flexible con inicio con folículo de 16mm., versus inicio con folículo de 14 mm., mejora la tasa de embarazo en ciclos de HO más IIU.

HIPÓTESIS NULA

El uso de antGnRH en ciclos de HO más IIU no reduce la incidencia de pico de LH, luteinización prematura y no mejora la tasa de embarazo con respecto al no uso de antGnRH

El uso de antGnRH en protocolo flexible con folículo de 14mm, versus inicio con folículo de 16mm mejora la tasa de embarazo en ciclos de HO más IIU.

HIPÓTESIS ALTERNA

El uso de antGnRH en ciclos de HO más IIU reduce la incidencia de pico de LH y luteinización prematura y mejora la tasa de embarazo por permitir el desarrollo multifolicular en ciclos de HO más IIU

JUSTIFICACION

Hasta hoy no existe el protocolo ideal de estimulación para mejorar los resultados obtenidos en inseminación intrauterina. Existen resultados contradictorios en la literatura acerca de la eficacia de los antGnRH en las tasas de embarazo.

El antGnRH se puede usar en protocolo fijo o flexible, pareciendo ser concluyente la ventaja del segundo. Dentro de éste último no se ha definido el momento ideal de inicio de los antagonistas pareciendo radicar allí la variable principal que tiene que ver con su éxito. Debido a ésta falta de definición, a la falta de estudios que comparen protocolos flexibles y al deseo de mejorar las tasas de embarazo en IIU a la vez que establecer la experiencia Institucional, se decide la realización de la presente investigación.

MATERIAL Y METODOS

Se realizó un estudio prospectivo, aleatorizado, longitudinal y analítico; del 01 de diciembre de 2008 al 30 de abril de 2009. Se incluyeron 120 parejas con infertilidad primaria y secundaria que iniciaron 166 ciclos de inseminación artificial homóloga.

Las pacientes fueron aleatorizadas por ciclo en 3 grupos: Grupo 1 o A14 (n= 39 ciclos) en los que se indicó antGnRH (cetorelix, Serono, Alemania) cuando el folículo mayor alcanzó 14 mm de diámetro mayor; Grupo 2 o A16 (n=45) que iniciaron antagonista cuando el folículo mayor alcanzó 16 mm. y el Grupo 3 o control (n=82) en los que no se administró antagonista.

Se cancelaron 50 ciclos en los tres grupos: 10 en el grupo 1, 13 en el grupo 2 y 27 en el 3. Las causas principales fueron hipo o hiperrespuesta a la HO, o sea pacientes que no desarrollaron el tamaño folicular adecuado de acuerdo al día de seguimiento o por el contrario tenían riesgo de hiperestimulación ovárica.

La aleatorización se efectuó así: la asignación de cada paciente a cada grupo fue de manera sucesiva, siempre tratando que cada vez que una paciente iniciaba en el grupo 1 ó 2 quedara pareada con una paciente en el grupo 3, esto es, cada vez que una paciente iniciaba ciclo se asignaba sucesivamente al grupo 1 ó 3 o al grupo 2 ó 3.

Se analizaron únicamente los ciclos de estimulación que llegaron a la IIU, siendo finalmente incluidos 116 ciclos realizados en 90 parejas repartidos así: en el grupo 1 n= 29, en el grupo 2 n=32, y en el grupo 3 n=55.

Se incluyeron parejas con infertilidad primaria y secundaria, con edades entre los 23 y 44 años, con factor masculino alterado, factor endocrino-ovárico, factor tuboperitoneal (definido como la coexistencia de al menos 1 trompa permeable), endometriosis grado I y II, factor mixto e infertilidad de causa no determinada (ICND).

A todas las parejas se les realizó el siguiente protocolo de estudio: Espermatozoides directos, determinación sérica de la hormona folículo estimulante (FSH), hormona luteinizante (LH), estradiol (E2), prolactina (PRL), y

pruebas de funcionamiento tiroideo (entre los días 3 al 5 del ciclo), histerosalpingografía, laparoscopia diagnóstica o quirúrgica, cultivos de exudado cervico-vaginal; espermocultivo y cultivo de raspado uretral (para los varones) que incluyó cultivo para *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma hominis* y *Ureaplasma urealyticum* (en ambos).

Los pacientes con factor masculino alterado (según los parámetros de la OMS)⁽²⁸⁾ fueron evaluados y asignados por el servicio de andrología como aptos para inseminación intrauterina.

DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES:

Se analizaron las siguientes variables: edad, índice de masa corporal, tipo de infertilidad (primaria o secundaria), causa de infertilidad (factor alterado), tiempo de infertilidad, densidad espermática poscapacitación, morfología espermática poscapacitación, movilidad espermática poscapacitación, número de folículos totales y maduros, grosor endometrial, tipo de gonadotropina utilizada (FSHr o menotropinas [hMG]), dosis total de gonadotropinas, días de estimulación, días de uso de antagonista, día en que se realizó la inseminación, presentación de pico de LH, luteinización prematura, tasa de embarazo, número de productos, número de ciclo.

En la población de estudio se asignaron las siguientes definiciones operativas:

- Infertilidad primaria: parejas que nunca habían logrado un embarazo.
- Infertilidad secundaria: parejas que habían logrado por lo menos un embarazo independientemente de la resolución del mismo.
- Causa de infertilidad: se definió en base al factor o los factores que durante el estudio de la pareja se encontraron alterados. Se definió como mixta cuando hubo más de 1 factor alterado en la pareja. La endometriosis se dividió I,II,III,IV de acuerdo con la clasificación de la American Society of Reproductive Medicine⁽²⁹⁾.
- Densidad espermática poscapacitación: concentración espermática después de la preparación del semen.
- Morfología espermática poscapacitación: morfología espermática después de la preparación del semen.
- Movilidad espermática poscapacitación: se consideró así a la suma del porcentaje de la movilidad lineal progresiva o tipo A, más

la movilidad lineal no progresiva o tipo B (según los parámetros de la OMS) ⁽²⁸⁾.

- Número de folículos totales y maduros: fue el número de folículos logrados al final de la estimulación ovárica, considerándose maduros cuando el tamaño folicular fue igual o mayor a 16mm.
- Grosor endometrial: longitud anteroposterior del endometrio medida a 1 cm del fondo de la cavidad endometrial con el útero en corte sagital (expresada en mm).
- Dosis total de FSHr: cantidad total de FSHr utilizada por la paciente al concluir la estimulación ovárica. (Expresada en Unidades Internacionales - UI).
- Dosis total de hMG: cantidad total de hMG utilizada por la paciente al concluir la estimulación ovárica. (Expresada en UI).
- Días de estimulación: número de días que la paciente recibió gonadotropinas.
- Días de antagonista: número de días que la paciente recibió antGnRH.
- Día de inseminación: día del ciclo en el que se realizó la inseminación intrauterina.
- Pico de LH: cuando de valor de LH >10 mU/ml en los días en que se midió.
- Luteinización prematura: cuando se presentaron LH > 10mU/ml y P4 >1ng/ml
- Número de ciclo: número de ciclos de HO en los que la paciente llegó a IIU.

PROTOCOLO DE ESTIMULACIÓN OVÁRICA Y SEGUIMIENTO FOLICULAR:

La estimulación ovárica se inició con FSHr (Folitropina alfa o Gonal F, Serono, Italia) o hMG (Merapur, Ferring, Alemania) con dosis inicial de 75 ó 150 UI/día a partir del tercer día del ciclo. El seguimiento folicular se efectuó con ultrasonido General Electric, Logiq 5 Expert con transductor endovaginal multifrecuencia de 6.0, 8.0 y 10.0 MHz. En los tres grupos de estudio se realizó ultrasonido endovaginal basal en el 2do. ó 3er. día del ciclo y en caso de no encontrar quistes ováricos mayores de 12 mm., miomas submucosos, endometriomas o hidrosalpinxs que contraindicaran el inicio de la estimulación ovárica, ésta se inició de acuerdo a lo especificado por el médico tratante.

El día del ultrasonido basal se tomaron determinaciones séricas de FSH, LH y E2. Se continuó el seguimiento folicular en los días 6 u 8 del ciclo de acuerdo a criterio médico y posteriormente cada 24 ó 48 hrs de acuerdo al tamaño folicular. Cuando se encontró 1 o más folículos de 14 mm. (grupo 1) o de 16 mm. (grupo 2), se tomaron niveles séricos de FSH, LH, E2 y P4 y se inició el antGnRH a dosis de 250 mcgrs/día vía subcutánea (SC). En el grupo 3, se tomaron niveles séricos de FSH, LH, E2 y P4 cuando el folículo mayor alcanzó los 14 ó 16 mm de acuerdo a la paciente con la que fue pareada. La HO se llevó a cabo hasta obtener al menos 2 folículos de 16 mm o más, día en que, se determinaron nuevamente los niveles séricos de FSH, LH, E2 y P4 en los 3 grupos y se administró hormona Gonadotropina Coriónica recombinante (hGC) (Ovidrel, Serono, Italia). La IIU se realizó 36 a 38 hrs. después de la aplicación de hGC.

Los criterios de cancelación fueron: desarrollo de 6 o más folículos de ≥ 16 mm por riesgo del Síndrome de Hiperestimulación Ovárica (SHEO) o pobre respuesta a la estimulación cuando en día ocho del ciclo no presentaba ningún folículo ≥ 10 mm.

CAPACITACIÓN ESPERMÁTICA:

La muestra de semen se recolectó por masturbación (con abstinencia sexual de 2 a 5 días) en un recipiente de plástico estéril y se colocó en baño María a 37 grados centígrados. Posteriormente se realizó la espermatobioscopia precapacitación. La capacitación espermática se realizó con la técnica de dos gradientes de concentración "Isolate upper-lower" (Irving Scientific) en gradientes de 40 y 90 % respectivamente. La muestra seminal se mezcló volumen a volumen con fluido tubárico humano (HTF) enriquecido con suero sintético sustituto (SSS) al 10% (HTF más SSS 10%); después, se centrifugó durante 5 minutos a 1,600 rpm, se eliminó el sobrenadante y se resuspendió el botón del centrifugado con 2 ml de HTF más SSS 10%. Los gradientes de Isolate se colocaron en tubos de 15 mL (Falcon, Becton Dickinson, NJ), depositando en la parte cónica: 1) 1 ml del gradiente menor o *lower* (40%) y 1 ml de, mayor o *upper* (90%) con cuidado de no mezclar los gradientes; y 2) se colocó encima de los dos gradientes la muestra previamente resuspendida en 2mL de HTF más SSS al 10% y se centrifugó durante 12 minutos a 1,600 rpm. Se eliminó el sobrenadante y se ajustó a 0.5 mL, se mezcló y se realizó espermatobioscopia poscapacitación para obtener la muestra para realizar la inseminación.

TÉCNICA DE INSEMINACIÓN:

Con la paciente en posición de litotomía, se colocó un espejo vaginal y se efectuó limpieza del cuello uterino con gasas secas y estériles. Se conectó una jeringa de insulina de 1.0 mL al catéter con guía para la inseminación (laboratorios C.C.D.). Se introdujo el catéter bajo control ultrasonográfico hasta depositar la muestra a 1 cm del fondo uterino, lo cual se realizó en 30 segundos aproximadamente y posteriormente se extrajo el catéter lentamente. Se retiró el espejo y la paciente permaneció en reposo por 15 minutos.

SOPORTE DE FASE LÚTEA:

A todas las pacientes se les administró soporte de fase lútea con progesterona natural micronizada (Utrogestan, Asofarma) a dosis de 200 mg. vía vaginal cada 8 hrs. desde el día siguiente a la inseminación hasta la siguiente menstruación en caso de no presentarse embarazo o hasta las 7 semanas de embarazo en caso de lograrlo.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

Para determinar las diferencias estadísticas entre los grupos con antagonista y el grupo sin antagonista, se hizo una prueba de Kruskal-Wallis para las variables numéricas, y una prueba post hoc de Mann-Whitney para observar diferencias entre pares de grupos, en caso de que la primera saliera significativa. Para las variables categóricas se utilizó la prueba de Chi cuadrada, con post hoc Exacta de Fisher, para examinar diferencias entre pares de grupos en caso de que la primera fuera estadísticamente significativa. En todos los casos se consideró como significativa una $p < 0.05$ de dos colas.

Los valores se representaron gráficamente con Box Plot de Tukey, en donde el rectángulo central es el rango intercuartil atravesado por una barra horizontal representando la mediana. Los bigotes abarcan el 95% de las observaciones (percentil 2.5 y 97.5), y los valores fuera de este rango se representan con puntos individuales.

RESULTADOS

Durante el periodo de estudio del 01 de diciembre del 2008 al 30 de abril del 2009, se analizaron 116 ciclos realizados por 90 pacientes que llegaron a la IIU. Setenta parejas (77.7%) realizaron 1 ciclo, 17 parejas (18.8%) realizaron 2 ciclos, y 3 (3.3%) realizaron 3 ciclos.

En la Figura I se presenta la disposición de los ciclos incluidos en el estudio, incluyendo los que fueron cancelados en cada grupo. Las principales razones de cancelación fueron baja respuesta o hiperrespuesta a la HO.

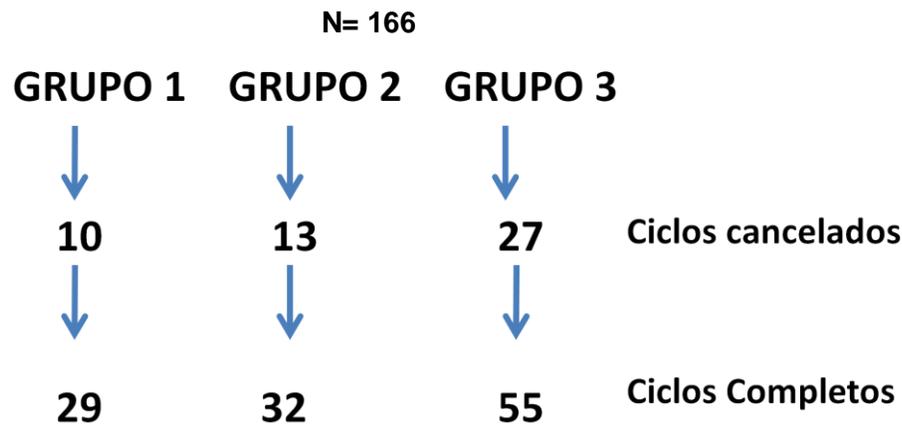


Figura I. Disposición de pacientes en el estudio.

En la Tabla 1 se observa que no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a edad, IMC, tiempo de infertilidad o parámetros seminales entre los grupos de estudio. Las pacientes en el grupo 1 presentaron infertilidad primaria en el 62.0%, el grupo 2 en el 62.5% y el grupo 3 en el 56.3%; sin diferencias significativas entre ellos ($p=0.42$).

Tabla 1. Características clínicas de las parejas en estudio.

Variables	Grupo 1 Antagonista 14 mm	Grupo 2 Antagonista 16 mm	Grupo 3 Sin antagonista	P †
Edad en años	32.6 ± 3.3 (26-44)	32.1 ± 4.1 (23-39)	33.3 ± 3.5 (24-44)	0.12
IMC (Kg/m²)	25.7 ± 3.8 (17.8-36.4)	25.5 ± 3.0 (17.9-30.9)	25.4 ± 3.1 (17.8-34.6)	0.96
Infertilidad en años	6.0 ± 2.4 (2-11)	6.8 ± 3.0 (2-13)	6.1 ± 3.0 (2-14)	0.48
Concentración espermática en mill/ml	83.4 ± 23.7 (30-116)	79.5 ± 32.7 (10-133)	83.2 ± 41.9 (6-259)	0.68
Morfología espermática %	9.7 ± 2.9 (2-15)	9.3 ± 3.6 (2-17)	9.5 ± 5.6 (0-44)	0.66
Movilidad A+B %	84.3 ± 12.6 (48-98)	82.1 ± 15.2 (36-98)	80.7 ± 13.8 (39-99)	0.41

†Prueba de Kruskal-Wallis sin diferencias estadísticamente significativas.

Valores expresados en medias (promedio) ± DE. Los valores entre paréntesis representan los intervalos.

En la población general, los principales factores causantes de infertilidad en el estudio fueron: factor mixto 43.1%, tuboperitoneal 23.3%, endocrinoovárico 18.1%, endometriosis I-II 6%, masculino 5.2% y no determinado 4.3%. En cuanto a su distribución entre los grupos, no se encontraron diferencias significativas entre ellos ($p= 0.14$), sin embargo, se observó un predominio de factor endocrinoovárico en el grupo 2 en comparación con los grupos 1 y 3 presentándose en el 31.1, 17.2 y 10.9% respectivamente. En cuanto a la endometriosis I – II, no se presentó ningún caso en el grupo 2, mientras que se presentó en el 13.8 y 5.5% en los grupos 1 y 3 respectivamente. Tabla 2.

Tabla 2. Factores causantes de infertilidad por grupo.

Factores	Antagonista 14mm (%)	Antagonista 16mm (%)	Sin Antagonista (%)
Idiopática	1 (3.4)	2 (6.3)	2 (3.6)
Endometriosis I-II	4 (13.8)	0	3 (5.5)
Endocrinovárico	5 (17.2)	10 (31.1)	6 (10.9)
Masculino	3 (10.3)	1 (3.1)	2 (3.6)
Tuboperitoneal	4 (13.8)	6 (18.8)	17 (30.9)
Mixto	12 (41.4)	13 (40.6)	25 (45.5)
Total	29 (100)	32 (100)	55 (100)

*Chi cuadrada $p=0.14$

En el 84.5% de los ciclos se utilizó FSHr para la HO y hMG en los restantes. Respecto a las variables relacionadas con la HO, no se observó diferencia significativa entre los grupos en lo que respecta a la dosis total de gonadotropinas, el número de días de estimulación, el número de folículos totales desarrollados, el grosor endometrial y el día en que se realizó la IIU. Tabla 3.

Tabla 3. Resultados de la hiperestimulación ovárica en los grupos de estudio.

	Grupo	Promedio DE	Intervalo	p
Dosis total de gonadotropinas en UI	Antagonista 14 mm	944 ± 252.2	525 – 1725	0.08*
	Antagonista 16 mm	1064 ± 338.4	562 – 1800	
	Antagonista total	1007 ± 304.2	525 – 1800	
	Sin Antagonista	1046 ± 235.0	450 – 1575	
Días de Estimulación	Antagonista 14 mm	7.8 ± 1.3	5 – 10	0.22*
	Antagonista 16 mm	8.4 ± 1.6	5 – 12	
	Antagonista total	8.1 ± 1.5	5 – 12	
	Sin Antagonista	7.9 ± 1.2	5 – 12	
Días de Antagonista	Antagonista 14 mm	2.8 ± 1.4	1 – 6	0.09†
	Antagonista 16 mm	3.3 ± 1.3	1 – 7	
	Antagonista total	3.1 ± 1.3	1 – 7	
Día de inseminación	Antagonista 14 mm	12.9 ± 1.2	11 – 15	0.07*
	Antagonista 16 mm	13.4 ± 1.4	10 – 16	
	Antagonista total	13.2 ± 1.3	10 – 16	
	Sin Antagonista	12.7 ± 1.2	11 – 16	
Número de folículos maduros	Antagonista 14 mm	3.1 ± 1.5	1 – 6	0.04*
	Antagonista 16 mm	3.4 ± 1.9	1 – 9	
	Antagonista total		1 – 9	0.02†
	Sin Antagonista	2.5 ± 1.2	1 – 6	
Número de folículos totales	Antagonista 14 mm	13.8 ± 5.9	4 – 24	0.31*
	Antagonista 16 mm	13.5 ± 5.8	2 – 27	
	Antagonista total		2 – 27	
	Sin Antagonista	12.4 ± 6.3	4 – 29	
Grosor endometrial	Antagonista 14mm	9.6 ± 3.1	5 – 19	0.29*
	Antagonista 16mm	9.4 ± 2.8	6 – 19	
	Sin antagonista	10.0 ± 2.4	5 – 18	

*Prueba de Kruskal-Wallis, †Prueba de Mann-Whitney. Para folículos maduros †prueba de Mann-Whitney realizada entre A16 y control. Valores expresados en medias (promedio) ± DE.

El promedio de días de uso del antagonista para los dos grupos fue de 3.1 ± 1.3 , siendo de 2.8 ± 1.4 y 3.3 ± 1.3 días para el grupo 1 y 2 respectivamente ($p=0.09$). Al evaluar el número de folículos maduros desarrollados, éste fue de 3.1, 3.4 y 2.5 para los grupos 1, 2 y 3 respectivamente, encontrándose diferencia estadísticamente significativa entre los tres grupos ($p=0.04$); siendo ésta diferencia aún mayor, al comparar los grupos 1 y 2 (con antagonista) vs. el grupo 3 (sin antagonista) ($p=0.02$). Figura II.

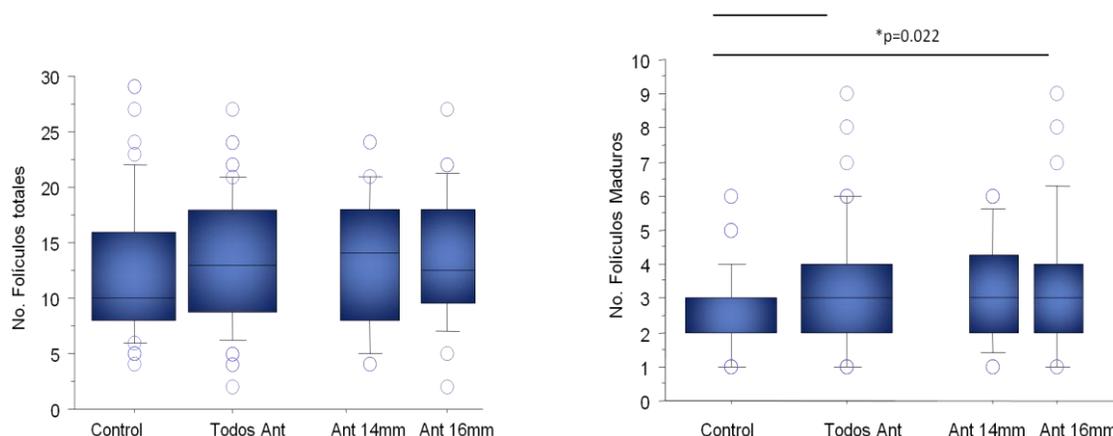


Figura II. Número de folículos totales y folículos maduros por grupo.

En cuanto los valores hormonales, se encontró diferencia significativa entre los niveles de FSH en las tres determinaciones tomadas en cada grupo: basal, inicio de antagonista (en el grupo sin antagonista de acuerdo al momento tomado a la paciente del grupo 1 y 2 con el que había sido aleatorizada) y al momento de la aplicación de la hCG; sin embargo, no se encontró diferencia significativa entre el grupo con y sin antagonista ni entre los tres grupos por separado.

Los niveles de Estradiol aumentaron progresivamente durante el ciclo de HO en los tres grupos de estudio; observándose mayores niveles el día de aplicación de hCG en el grupo de antagonista a los 16mm (grupo 2) (valor máximo promedio de 1800 pg/mL aproximadamente vs 1400 y 1200 pg/mL en los grupos 1 y 3 respectivamente), sin embargo éste valor no alcanzó significancia al momento de comparar los tres grupos de estudio. Figura III.

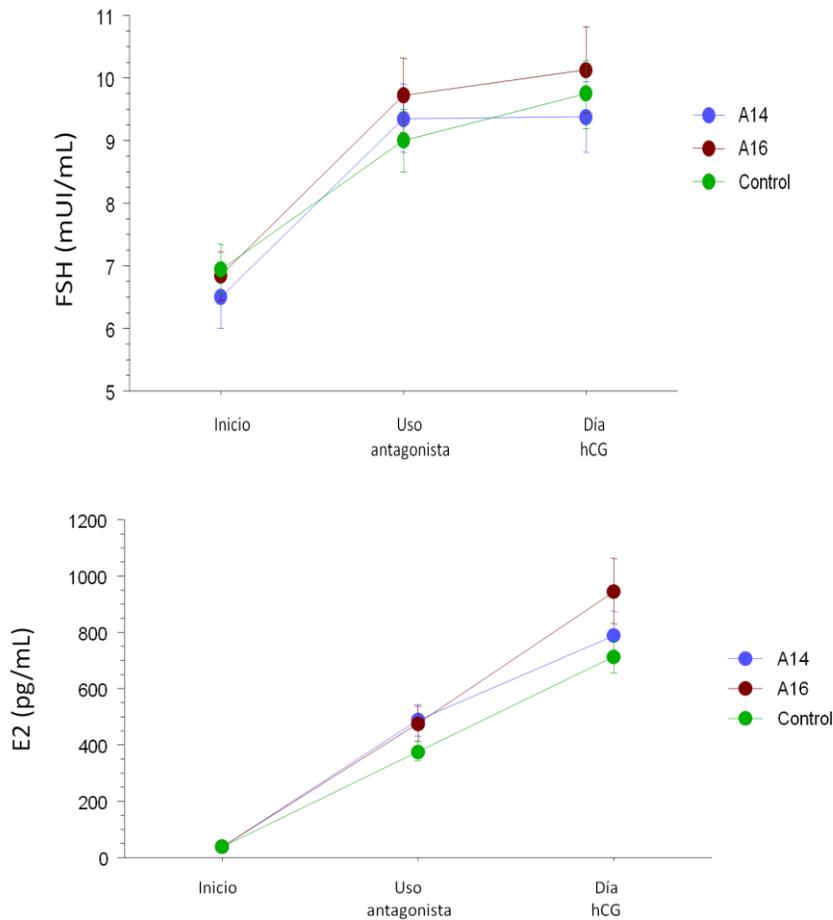
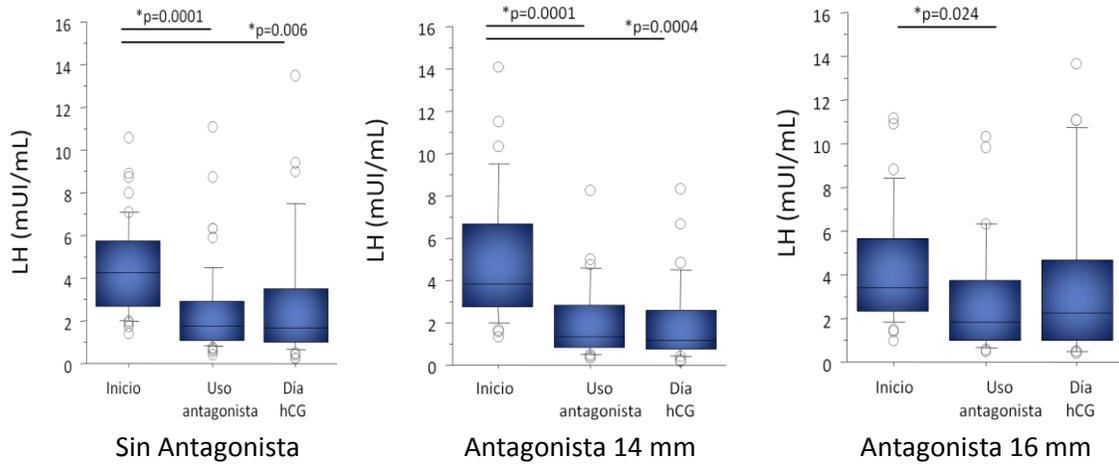


Figura III. Valores hormonales de FSH y estradiol durante el ciclo de hiperestimulación ovárica en los tres grupos de estudio.

En cuanto a las variables primarias o principales objeto de estudio; los niveles de LH, alcanzaron diferencia estadísticamente significativa entre las tres determinaciones tomadas en cada grupo. El promedio de LH el día de inicio de antagonista y el día de aplicación de hCG fue de 2.0, 2.8 y 2.3 y de 1.9, 3.6 y 3.5 mUI/mL para los grupos 1, 2 y 3 respectivamente, encontrándose sólo diferencia significativa entre los valores el día de aplicación de hCG entre el grupo 1 y 2 (antagonista 14 y 16 mm) ($p=0.03$). Los valores máximos de LH alcanzados el día de inicio de antagonista y de aplicación de hCG fueron de 8.2, 10.3 y 11.1 y de 8.3, 13.7 y 33.7 mUI/mL para los grupos 1, 2 y 3 respectivamente. Figura IV.



*Prueba de signo-rango de Wilcoxon.

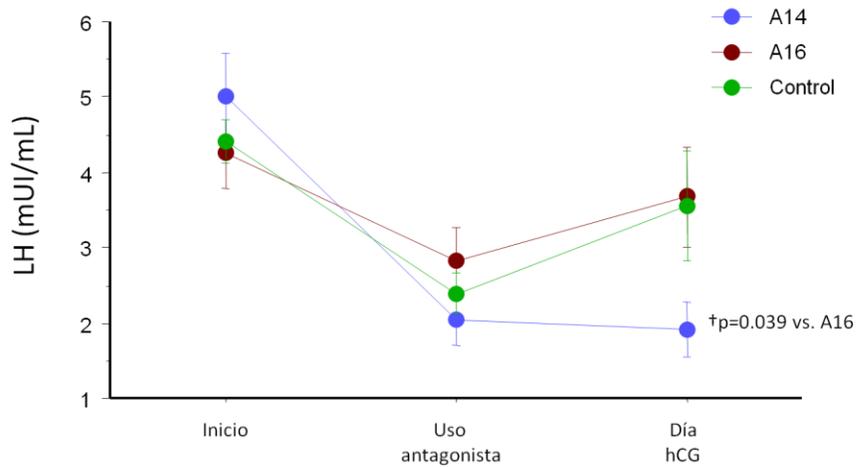


Figura IV. Comportamiento de los valores de LH durante el ciclo de hiperestimulación ovárica en los grupos de estudio. †Prueba de Mann-Whitney

Respecto a la Progesterona, el nivel promedio el día de inicio de antagonista y aplicación de hCG fue de 0.9 para los tres grupos y de 0.7, 1.0 y 1.0 ng/mL para los grupos 1, 2 y 3 respectivamente. Los valores máximos fueron de 1.1, 2.5 y 1.2 y de 1.8, 1.5 y 1.5 ng/mL respectivamente, no encontrándose diferencia significativa entre los grupos. Figura V.

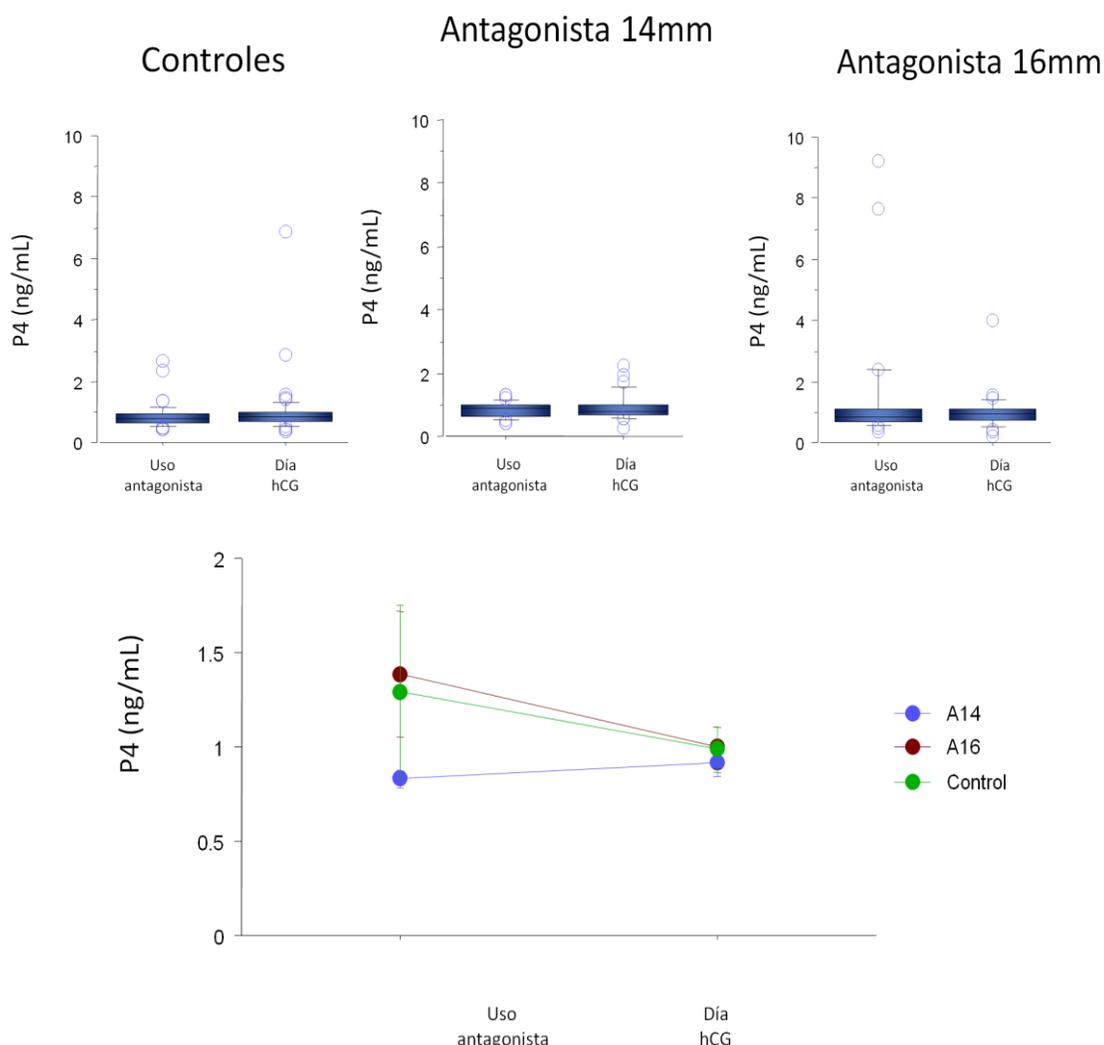


Figura V. Niveles de progesterona durante el ciclo de hiperestimulación ovárica en los grupos de estudio.

Se presentó pico de LH (LH > 10 mUI/mL) el día de inicio de antagonista en 2 ciclos (1.7%) y en 1 ciclo (0.9%) el día de hCG y luteinización prematura (LH > 10 mUI/mL y P4 > 1 ng/mL) en 7 ciclos (6%), todos en día de aplicación de hCG, en toda la población en estudio (n=116).

En el grupo 1 no se presentó pico de LH o LP en ningún ciclo, mientras en los grupos 2 y 3 se presentó pico de LH en 1 ciclo en cada grupo, lo que corresponde a una incidencia de 3.1 y 1.8% respectivamente en el día de inicio de antagonista. El día de aplicación de hCG, se presentó pico de LH sólo en el grupo 2, en 1 ciclo (3.1%) y LP en 4 ciclos en el grupo 2 (12.5%) y en 3 ciclos (5.4%) en el grupo 3,

no demostrándose diferencia significativa entre los grupos para pico de LH ($p=0.64$) ni para Luteinización prematura ($p=0.13$). Tabla 4.

De los 2 ciclos donde se presentó pico de LH el día de inicio de antagonista, el del grupo 2, no persistió para el día de aplicación de hCG y el otro en el grupo 3, sí persistió y presentó además luteinización prematura para el día de aplicación de hCG.

De acuerdo a lo anterior, la incidencia de pico de LH para el día de inicio de Antagonista fue de 3.1% para el grupo con antagonistas (sólo se presentó en el grupo 2) y de 1.8% en el grupo sin antagonista. No se presentó ningún ciclo con luteinización prematura para éste día. Respecto al día de aplicación de hCG, la incidencia de pico de LH fue nuevamente 3.1% también a expensas del grupo 2 y la incidencia de Luteinización prematura de 12.5% en el grupo con antagonista (todos los ciclos del grupo 2) y 5.4% para el grupo sin antagonista.

Tabla 4: Presentación del pico de LH y luteinización prematura en los diferentes grupos de estudio.

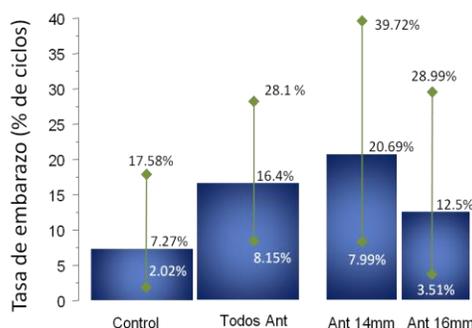
Grupo	Día de inicio de Antagonista		Día hCG		
	Pico LH (%)	Sin pico (%)	Con luteinización prematura (%)	Pico LH (%)	Sin pico (%)
Antagonista 14	0	29 (100)	0	0	29 (100)
Antagonista 16	1 (3.1)	31 (96.9)	4 (12.5)	1 (3.1)	27 (84.4)
Sin antagonista	1 (1.8)	54 (98.2)	3 (5.4)	0	52 (94.6)
Total	2 (1.7)	114 (98.3)	7 (6)	1 (0.9)	108 (93.1)

No hubo diferencia significativa para pico de LH y LP ($p=0.64$ y $p=0.13$), prueba Chi cuadrada.

La tasa promedio de embarazo por ciclo, considerando todos los grupos, fue de 12.06% (14 embarazos/116 ciclos). El 85.6% de los embarazos fue logrado en el primer ciclo de tratamiento y los restantes durante el segundo ciclo.

En cuanto a la tasa de embarazo por grupos de estudio, ésta fue de 16.4% (IC 95% 8.1-28.1) en los ciclos con antagonista (grupos 1 y 2) vs. 7.2% (IC 2.0-17.5%) en el grupo sin antagonista (grupo 3), no alcanzando diferencia significativa ($p=0.16$). Los grupos 1 y 2 (antagonista en 14 y 16mm.) presentaron una tasa de embarazo de 20.6 (IC 95% 7.9-39.7) y 12.5% (IC 3.5-28.9%) respectivamente, no logrando tampoco diferencia significativa ($p=0.49$). (Figura VI, tabla 5).

Embarazos por grupo (\pm intervalo de confianza 95%)*



*Prueba binomial

Figura VI: Distribución de embarazos por grupos de estudio.

Tabla 5: Porcentaje de embarazo por grupos de estudio.

Grupos	Sin Embarazo (%)	Con embarazo (%)	p*
Antagonista 14 mm	23 (79.3)	6 (20.7)	0.496
Antagonista 16 mm	28 (87.5)	4 (12.5)	
Ambos grupos con antagonista	51 (83.6)	10 (16.4)	0.161
Sin antagonista	51 (92.7)	4 (7.3)	
Total	87.93	12.07	

* Prueba Exacta de Fisher.

De los 14 embarazos logrados, 1 embarazo (7.1%) se obtuvo después del desarrollo de 1 sólo folículo maduro el día de la aplicación de hCG, 2 embarazos (14.2%) con 2 folículos maduros, 6 embarazos (42.8%) con 3 y el resto de los embarazos con 4 o más folículos maduros.

La tasa de embarazo por ciclo de acuerdo al número de folículos maduros fue de 6.2, 5.0, 20.6 y 16.1% con 1, 2, 3 y 4 o más folículos maduros obtenidos el día de aplicación de hCG respectivamente.

De acuerdo al número de folículos por grupos de estudio, la tasa de embarazo se comportó así: en el grupo 1 (A14), las tasas de embarazo con 1, 2, 3 y 4 o más folículos fue de 0, 20, 0 y 40%; el grupo 2 (A16), fueron de 0, 0, 27.2 y 9.0% y en el grupo 3 (sin antagonista) de 11.1, 0, 25 y 0% respectivamente. Tabla 6

Tabla 6. Tasa de embarazo por número de folículos maduros y por grupo.

Grupos	1 Folículo (%)		2 Folículos (%)		3 Folículos (%)		≥ 4 Folículos (%)	
	Ciclos	Embarazos	Ciclos	Embarazos	Ciclos	Embarazos	Ciclos	Embarazos
Antagonista 14mm	3	0	10	2 (20%)	6	0	10	4 (40%)
Antagonista 16mm	4	0	6	0	11	3 (27.2%)	11	1 (9.0%)
Sin antagonista	9	1 (11.1%)	24	0	12	3 (25%)	10	0
Total (3 grupos)	16	1 (6.25%)	40	2 (5%)	29	6 (20.6%)	31	5 (16.1%)

Cabe mencionar que, en el ciclo en el que se presentó pico de LH el día de inicio de antagonista (grupo 2), los niveles de LH disminuyeron con la aplicación del antagonista para el día de aplicación de hCG y se logró embarazo; mientras que, en el otro ciclo que presentó pico de LH para el día de inicio de antagonista se presentó luteinización prematura para el día de aplicación de hCG y no se logró embarazo (éste ciclo ocurrió en el grupo 3).

De los ocho ciclos en los que se presentó pico de LH para el día de aplicación de hCG, en siete hubo además, luteinización prematura. De éstos, se logró embarazo en un ciclo con luteinización el día de aplicación de hCG (grupo 2).

De los restantes 12 embarazos, en ninguno hubo pico de LH ni luteinización prematura en ningún momento del ciclo.

En la figura VII, se aprecia el comportamiento de los niveles hormonales de FSH, LH, estradiol y progesterona en las pacientes embarazadas.

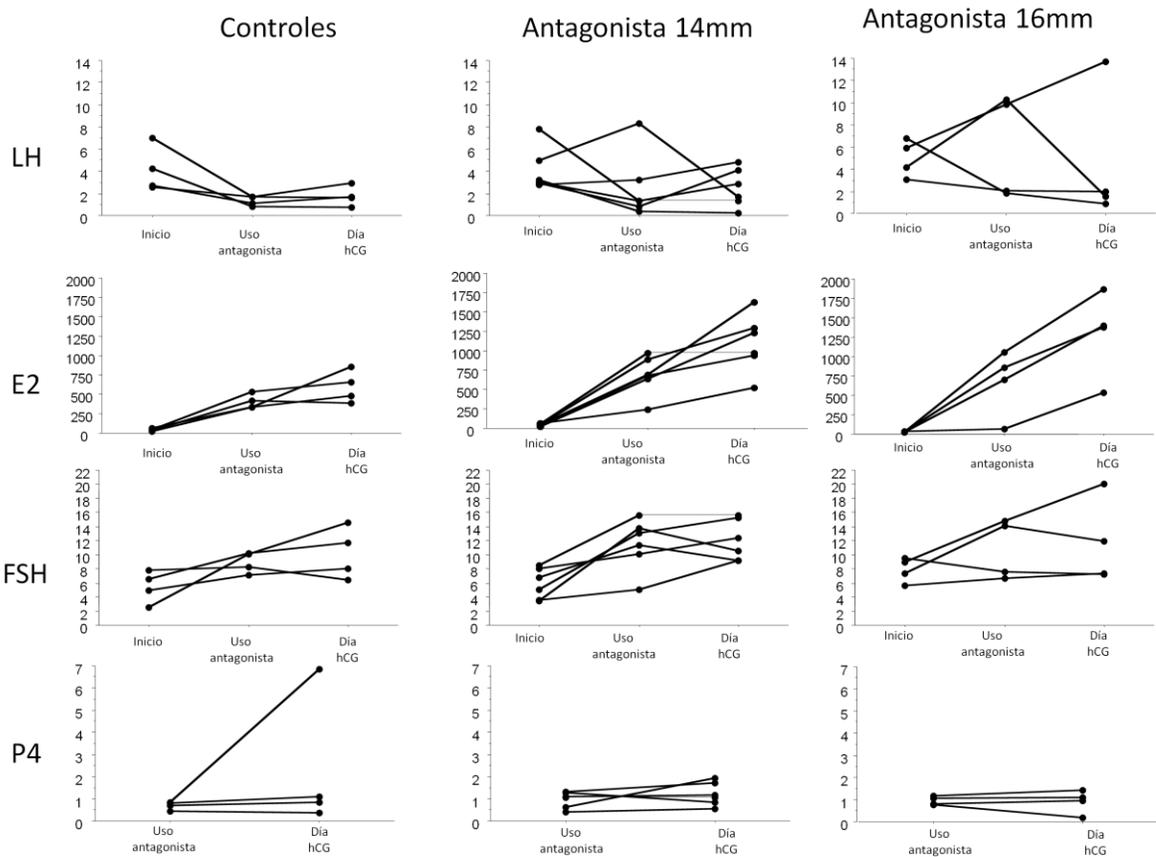


Figura VII. Comportamiento de los valores hormonales en las pacientes embarazadas. (n=14)

Se registraron en total, 2 embarazos gemelares dobles lo que representa el 14.2% de los embarazos (2/14), uno de éstos embarazos fue en el grupo 1 en un ciclo con 5 folículos maduros al momento de la aplicación de hCG y el otro en el grupo 3 con 3 folículos maduros. No se presentaron embarazos de alto orden fetal.

DISCUSION

Teniendo como objetivo del presente estudio, el comparar dos esquemas flexibles de uso de antGnRH en ciclos de HO más IIU; iniciaremos discutiendo factores pronósticos relacionados con el éxito de la IIU para luego adentrarnos en la discusión de la real influencia del pico de LH y la luteinización, la efectividad de los antagonistas en su inhibición, el desarrollo multifolicular y la relación de todo esto con las tasas de embarazo.

La edad sigue siendo uno de los principales factores pronósticos para el éxito de los procedimientos de RA independientemente del esquema usado en la HO. Diferentes reportes han publicado que se obtienen tasas de embarazo mayores en mujeres menores de 30 años al compararlas con mujeres de edades mayores en ciclos de HO más IIU ⁽³⁰⁾; otros autores no han encontrado la edad como un factor pronóstico importante. ⁽²¹⁾; en nuestro estudio en los tres grupos, la edad promedio superó los 30 años sin diferencia significativa entre los grupos.

La causa de infertilidad es otra variable relacionada con el éxito de la IIU. Diversos autores han demostrado que las mejores tasas de embarazo en ciclos de IIU se obtienen en parejas con factor masculino levemente alterado y en infertilidad de causa no determinada ^(1, 8, 30). En este estudio no se detectó diferencia significativa entre los grupos en cuanto al factor alterado; aunque el grupo con A14 (grupo 1) presentó un mayor porcentaje de factor masculino como causa de infertilidad en relación a los otros grupos; lo cual se ha asociado a menores tasas de embarazo al compararlo con infertilidad de causa desconocida ^(8,30). El factor endocrinoovárico, contrario al factor masculino, se ha asociado con mejores tasas de embarazo en IIU, en nuestro estudio su incidencia fue mayor en el grupo A16 (grupo 2) como factor causal de infertilidad ⁽³⁰⁾.

Varios autores han descrito que el desarrollo de múltiples folículos maduros en ciclos de HO para IIU incrementa las tasas de embarazo al compararlos con el desarrollo monofolicular ^(17, 20, 21, 31, 32). En un metanálisis realizado por van Rumste ⁽¹⁰⁾ en el que se analizaron 24 estudios que involucraron 11599 ciclos de IIU, los autores encuentran un aumento significativo de las tasas de embarazo al comparar el desarrollo monofolicular con el desarrollo de dos o más folículos. Reportan, al comparar el desarrollo monofolicular con el desarrollo de dos y tres o más folículos un OR de 1.6 (IC 99% 1.3-1.9) y de 2.0 (IC 99% 1.6-2.5) respectivamente, lo cual se traduce en un incremento de las tasas de embarazo

de 5% y 8%. Los autores también comparan el desarrollo de 4 o más folículos contra el desarrollo monofolicular encontrando un incremento similar de las tasas de embarazo. En este estudio encontramos que los grupos con antGnRH tuvieron un mayor número de folículos maduros el día de la aplicación de hCG al compararlos con el grupo sin antGnRH ($p=0.02$). Lo anterior llama la atención debido a que a pesar de que tratamos de evitar el sesgo en el grupo sin antagonista, el hecho de que no se trata de un estudio doble ciego pudiera haber influido en que los médicos participantes en la toma de decisiones, al momento de realizar el seguimiento folicular, se sintieran más seguros respecto a la presentación del pico de LH en las pacientes que usaban antagonista; sin embargo, no se encontró diferencia significativa entre los grupos en cuanto a los días de estimulación, dosis de FSH empleada en los grupos ni en el día de inseminación, aunque se encontró una tendencia leve a prolongar los días de estimulación y el día de inseminación en los grupos con antagonista pero sin observarse esta tendencia en la dosis de gonadotropinas utilizada en cada grupo.

Actualmente se ha demostrado que la HO con gonadotropinas vs Citrato de Clomifeno o ciclos naturales, se asocia a mejores tasas de embarazo en pacientes para IIU ya que el objetivo del uso de gonadotropinas es el desarrollo multifolicular^(5,11), sin embargo debido a que este tipo de desarrollo incrementa los niveles de E2, puede inducir la presentación del pico prematuro de LH, así como LP lo cual se refleja en efectos deletéreos sobre la calidad ovocitaria, la fertilización y la implantación⁽¹⁴⁾. En un intento de evitar estos efectos indeseables en ciclos estimulados de IIU, se han usado los agonistas de GnRH porque evitan el pico de LH y la LP; sin embargo, requieren un protocolo de estimulación más largo, con mayor dosis de gonadotropinas, mayores tasas de embarazo múltiple y mayor riesgo de síndrome de hiperestimulación ovárica⁽⁸⁾. Por el contrario, los antGnRH por su acción inmediata, facilitan un tratamiento más corto y simple con tasas de embarazo comparables a los agonistas de GnRH en IIU⁽²²⁾. Recientemente diversos autores han demostrado la efectividad de los antGnRH en ciclos de HO más IIU^(5, 6, 7, 8, 17, 26, 27).

Cunha-Filho *et al*⁽²⁵⁾ analizó los factores relacionados con la presentación del pico prematuro de LH y LP en ciclos de IIU, sin encontrar factores predictores para determinar los ciclos que presentarán estos efectos no deseados; por tanto, dado que no es posible predecirlo, el momento ideal de inicio de los antGnRH tampoco se ha establecido; iniciando la mayoría de autores el antGnRH cuando el folículo dominante alcanza 14 mm.^(8, 13, 14, 15) y otros menos, cuando éste alcanza 16 mm.^(6,17). Nuestro estudio es el primero en comparar los resultados de la incidencia del

pico de LH y LP así como de las tasas de embarazo en ciclos IIU usando dos protocolos flexibles para el inicio del antGnRH.

Cantineau A. et al ⁽⁹⁾, estudiaron la influencia del pico de LH sobre la tasa de embarazo y encontraron que ésta fue mayor en los ciclos en los que no se presentó pico de LH, obteniendo tasas de 9.2 vs. 3.6% en los ciclos sin y con pico respectivamente. Así mismo, reportan una incidencia de pico de LH en ciclos estimulados de IIU de 42%. Diversos autores han encontrado que con el uso de antGnRH el pico de LH disminuye hasta menos del 2% ^(5, 8, 13, 14,). En este estudio encontramos que para el día de inicio de antGnRH la incidencia de pico de LH fue de 3.1% para el grupo con antGnRH (a expensas del grupo de 16mm. únicamente) y de 1.8% para el grupo sin antGnRH; así mismo, para el día de la aplicación de hCG, la incidencia de pico de LH y LP fue de 3.1% y de 12.5% respectivamente, presentándose todos los casos en el grupo 2; mientras en el grupo sin antGnRH no se presentaron picos de LH pero sí LP en 5.4% para éste mismo día. No se encontró diferencia significativa entre éstos grupos para pico de LH ($p=0.64$) ni para LP ($p=0.13$).

En éste estudio, observamos una tendencia de los antGnRH a evitar el pico de LH y la LP específicamente en el grupo 1 (A14) y aunque no se demostró de una forma estadísticamente significativa al compararlo con el grupo 2 y 3 (probablemente por el tamaño de la muestra), sí coincide con los reportes de otros autores ^(7, 8, 14).

En relación al pico de LH, diversos autores ^(7, 8, 14, 33) han reportado incidencias de 5.3 vs. 28.2%, 2.9 vs. 23.4%, 7 vs. 35% y 4.7 vs. 11.1%, con diferencias significativas, en ciclos con y sin antagonistas respectivamente. Otros autores ^(13, 34) han reportado una incidencia del 0% en grupos tratados con antGnRH. La incidencia de LP también ha sido reportada por diversos autores, publicando cifras de 9.5 vs. 26.5%, 1.0 vs. 17.0% y 1.4 vs. 10.4% respectivamente, en grupos de pacientes con y sin antGnRH, alcanzando significancia estadística ^(8, 14, 35). Otros autores ⁽²⁶⁾ han reportado una incidencia de LP a favor de los ciclos con antGnRH alcanzando diferencia significativa. Nosotros encontramos que en el grupo 1, no se presentó ningún caso de pico de LH ni LP, sin embargo en el grupo 2 (también con uso de antagonista) sí se presentó pico de LH y LP de forma similar al grupo sin antGnRH; sin alcanzar diferencia significativa entre el grupo 1 vs. los grupos 2 y 3.

En este estudio encontramos una tasa promedio de embarazo por ciclo de 12.06% considerando todos los grupos de estudio, comparable con resultados previamente reportados en México y en otros países ^(3, 10). En cuanto a la tasa de embarazo por grupos de estudio, ésta fue de 16.4% en los ciclos con antagonista (grupos 1 y 2) vs. 7.2% en el grupo sin antagonista (grupo 3), ($p=0.16$), estos datos muestran una tendencia no significativa a mejorar las tasas de embarazo con el uso de antGnRH, lo cual coincide con el metanálisis realizado por Kosmas *et al* ⁽⁷⁾ que reporta una tendencia, ésta vez significativa, a mejorar las tasas de embarazo con antGnRH (OR 1.5 IC 95% 1.05 - 2.33) y con el consenso de la ESHRE 2009 ⁽¹⁾, que refiere que la tasa de embarazo aumenta en 5.3% (IC 95% 1.5 – 9.2) con el uso de antagonistas. En estos estudios calculan el número de ciclos necesario a realizar para obtener un embarazo adicional, siendo de 19 y 20 respectivamente en los dos estudios mencionados.

Diversos autores han publicado tasas de embarazo con significancia estadística a favor del uso de los antagonistas de GnRH en IIU ^(6, 7, 8, 17, 16, 35), mientras que otros no han encontrado tal significancia ^(14, 15, 22, 26, 27, 33,).

En una revisión sistemática, los autores ⁽⁵⁾ no encuentran beneficio significativo de agregar un antGnRH en ciclos de IIU comparado con las gonadotropinas únicamente (OR 1.5 IC 95% 0.83 – 2.8), de acuerdo a lo reportado por nosotros en el presente estudio.

Otro aspecto que se comparó en este estudio, fue el resultado de la tasa de embarazo al comparar los 2 grupos en los que se utilizó antGnRH. En el primero de éstos grupos se inició antGnRH al momento que el folículo mayor alcanzó 14 mm., mientras en el segundo grupo se inició con 16 mm., obteniéndose tasas de embarazo de 20.6 y 12.5% respectivamente ($p=0.49$); lo cual, muestra una tendencia no significativa a mejorar las tasas de embarazo al iniciar el antGnRH con 14 mm.

En los estudios hasta hoy realizados para valorar la eficacia del uso de antGnRH en cuanto a tasas de embarazo, se han utilizado esquemas con inicio a los 14 y 16 mm., sin embargo debido a que ninguno ha comparado los dos protocolos en un mismo estudio, siendo nosotros los primeros en hacerlo, no se ha establecido, por parte de lo hasta ahora conocido por nosotros en la literatura, cuál es el mejor protocolo flexible para el uso de los antGnRH ^(6, 8, 14, 15, 17, 26, 27). Nosotros, aunque sin significancia estadística, obtuvimos mejores resultados iniciando el antGnRH cuando el folículo dominante alcanzó 14 mm. Consideramos

que debido a que, la tendencia a la mejoría de la tasa de embarazo fue importante con el uso de antagonistas en general y más específicamente en el grupo 1, probablemente, al aumentar el tamaño de la muestra en cada grupo se pudiera obtener significancia estadística a favor de los antagonistas o de algún protocolo flexible en particular.

Casi por último, vale la pena analizar, si el comportamiento de las tasas de embarazo logradas se debió a la acción del antagonista en inhibir el pico de LH o al desarrollo multifolicular que permite lograr o a ambos. Entre los grupos con antGnRH el comportamiento de las tasas de embarazo (20.6 vs. 12.5%) para los grupos 1 y 2 respectivamente, parece deberse al beneficio por parte del antagonista de la inhibición del pico de LH y la LP, ya que en el grupo 1 no se presentaron casos de ninguno de éstos eventos. En cambio, al analizar el comportamiento de las tasas de embarazo entre los grupos con y sin antagonistas (grupo 1 + grupo 2 vs. grupo 3), éstas tasas parecen haber sido mas bien favorecidas por el mayor desarrollo multifolicular logrado en los grupos con antagonistas vs sin antagonista ($p=0.02$); sin embargo el verdadero significado de la utilidad del antagonista en las tasas de embarazo valdría la pena aclararlo aumentado el tamaño de la muestra en los grupos de estudio.

Se ha relacionado el desarrollo multifolicular con un incremento en la tasa de embarazo múltiple ⁽³⁶⁾, encontrando autores ⁽¹⁰⁾ un aumento significativo en la tasa de embarazo múltiple al comparar el desarrollo de tres o más folículos vs. el desarrollo monofolicular (OR 2.8 IC 99% 1.2 – 6.4) lo cual representa un riesgo absoluto de 2.8% de embarazo múltiple con el crecimiento multifolicular. En nuestro estudio se detectaron 2 embarazos dobles; uno de ellos en una paciente que desarrolló 3 folículos maduros y el otro en una paciente que desarrollo 5 folículos maduros (tasa de embarazo múltiple 14.2%). No se detectó ningún embarazo de alto orden fetal.

Considerando que el promedio de días de aplicación de antagonista, fue 2.8 para el grupo uno y 3.3 días para el grupo dos, el incremento en el costo en la Institución, representó un gasto adicional de aproximadamente 980 a 1200 pesos respectivamente, para los grupos 1 y 2 con respecto al grupo sin antagonista.

CONCLUSIONES

Contrario a lo que ha sucedido con los ciclos de FIV, donde las tasas de embarazo han aumentado en los últimos años; las tasas de embarazo con IIU han permanecido casi constantes a pesar del uso de las gonadotropinas como adyuvantes para la HO.

Las causas por las cuales esto sucede no están definidas. Aparentemente planear adecuadamente el momento exacto cuando realizar la IIU parece ser la clave sin embargo no siempre es posible. Parece ser la ocurrencia del pico de LH con la consecuente luteinización y los efectos sobre el óvulo los principales problemas a resolver, sin embargo existen resultados contradictorios al respecto. Otro aspecto importante para aumentar la tasa de embarazo con IIU sería lograr el desarrollo multifolicular en lugar del monofolicular pero para ello sería necesario evitar el pico de LH.

Por todo lo anterior, se ha ideado el uso de los antGnRH; con el fin de evitar la presentación del pico de LH, lograrse de esta manera el desarrollo multifolicular y aumentar así, las tasas de embarazo.

En el presente estudio, se evaluó la eficacia de dos esquemas flexibles de uso de antGnRH en ciclos de HO más IIU. Nosotros encontramos que el uso de antagonistas es efectivo en inhibir la presentación del pico de LH y la luteinización cuando se inician con folículo dominante de 14 mm. Respecto a las tasas de embarazo, se apreció una tendencia no significativa a aumentar éstas, en los grupos en los que se usó el antagonista especialmente en el grupo con inicio a los 14 mm versus el grupo sin antagonista. Por lo anterior, parece ser mejor el esquema flexible con inicio de antagonista cuando el folículo dominante alcance 14 mm.

Hasta la fecha, por nuestros resultados y lo que se encuentra publicado, no es posible recomendar el uso rutinario de antGnRH en ciclos de HO más IIU; sin embargo, debido al tamaño de la muestra en éste estudio, se requerirían estudios con muestras más amplias para establecer recomendaciones más definitivas.

REFERENCIAS

1. The ESHRE Capri Workshop Group. Intrauterine Insemination Hum Reprod Update 2009;15:3:265-77
2. Sanchez I, Amorós D, Lucco F, González S, Ballesteros A, Pellicer A. Inseminación Artificial. En: Remohí J, Bellver J, Domingo J. editores. Manual Práctico de Esterilidad y Reproducción Humana. Mc Graw Hill. 2008;pp23-40
3. Barros JC, Rojas JC, Molina AC, Villalobos S, Sánchez V, Barroso G, Gaviño F. Factores pronósticos de embarazo en inseminación intrauterina. Ginecol Obstet Mex 2006;74:611-25
4. BensdorpAJ, Cohlen BJ, Heineman MJ, Vanderckhove P. Inseminación intrauterina para la subfertilidad masculina. La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 2. <http://www.update-software.com>
5. Cantineau AEP, Cohlen BJ, Heineman MJ. Ovarian stimulations protocols (anti-oestrogens, gonadotrophins with and without GnRH agonists/antagonists) for intrauterine insemination (IUI) in women with subfertility. Cochrane Database of Systematic Reviews 2008, Issue 2, Art. No CD005356. DOI 10.1002/14651858.CD005356.pub2
6. Gómez P, Juliá B, Acevedo M, Martínez M, Hernández E, Ricciarelli E. Timing ovulation for intrauterine insemination with GnRH antagonist Hum Reprod 2005;20:2.368-72
7. Kosmas I, Tatsioni A, Kolibianakis E, Verpoest W, Toumaye H, Van del Elst J, Devroey P. Effects and clinical significance of GnRH antagonist administration for IUI timing in FSH superovulated cycles: a meta-analysis. Fertil Steril 2008;90:2;367-72
8. Allegra A, Marino A, Coffaro F, Scaglione P, Sammartano F, Rizza G, Volpes A. GnRH antagonists-induced inhibition of the premature LH surge increases pregnancy rates in IUI-stimulated cycles. A prospective randomized trial. Hum Reprod 2007;22:1.101-8

9. Cantineau AE, Cohlen BJ. The prevalence and influence of luteinizing hormone surges in stimulation cycles combined with intrauterine insemination during a prospective cohort study. *Fertil Steril* 2007;88:107-12
10. Van Rumste M.M.E, Custers I.M, van der Veen F, van Wely, Evers J.L.H, Mol B.W.J. The influence of the number of follicles on pregnancy rates in intrauterine insemination with ovarian stimulation: a meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2008;14;6:563-70
11. Al-Inany HG, About-Setta AM, Aboulghar M. Antagonistas de la hormona liberadora de gonadotropina para la concepción asistida. *La Biblioteca Cochrane Plus* 2008 Número 2 <http://www.update-software.com>
12. Ludwing M, Katalinic A, Banz C, Schröder A, Löning M, Weiss J, Diedrich K. Tailoring the GnRH antagonist cetrorelix acetate to individual patient's needs in ovarian stimulation for IVF: results of a prospective, randomized study. *Hum Reprod* 2002;17:11.2842-45
13. Ragni G, Alagna F, Brigante C, Riccaboni A, Colombo M, Somigliana E, Crosignani P.G. GnRH antagonists and mild ovarian stimulation for intrauterine insemination: a randomized study comparing different gonadotrophin dosages. *Hum Reprod* 2004;19:1.54-58
14. Lambalk C.B, Leader A, Olivennes F, Fluker M.R, Andersen A.N, Ingerslev J, Khalaf Y, Avril C, Belaisch-Allart J, Roulier R, Mannaerts B. 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;21:3.632-39
15. Crosignani P.G, Somigliana E. on behalf of the Intrauterine Insemination Study Group. Effect of GnRH antagonists in FSH midly stimulated intrauterine insemination cycles: a multicentre randomized trial. *Hum Reprod* 2007;22:2.500-505
16. Lee Tsung-Hsien, Lin Yu-Hung, Seow Kok-Min, Hwang Jiann-Loung, Tzeng Chii-Ruey, Yang Yu-Shih. Effectiveness of cetrorelix for the prevention of premature luteinizing hormone during controlled ovarian stimulation using letrozole and gonadotropins a randomized trial. *Fertil Steril* 2008;90:1.113-120

17. Gómez P, Acevedo B, Chavez M, Manzanares M, Ricciarelli E, Hernández E. Multifollicular recruitment in combination with gonadotropin-releasing hormone antagonist increased pregnancy rates in intrauterine insemination cycles. *Fertil Steril* 2008;89:3.620-4
18. Macklon N, Stouffer R, Giudice L, Fauser B. The Science behind 25 Years of Ovarian Stimulation for *in Vitro* Fertilization. *Endoc Rev* 2006;27:2.170-207
19. Verhulst SM, Cohlen BJ, Hughes E, Heineman MJ, Te Velde E. Intrauterine insemination for unexplained subfertility. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006. Medline: Cd001838 I:4
20. Rohi M, Rasmussen P, Erb K, Broch S, Rex S, Grabow L. Homologous intrauterine insemination. An evaluation of prognostic factors based on a review of 2473 cycles. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001;80:74-81
21. Ibérico G, Vioque J, Ariza N, Lozano J, Rocca M, Llacer J, Bernaud R. Analysis of factors influencing pregnancy rates in homologous intrauterine insemination 2004;81:5.1308-1313
22. Zikopoulos K, Kaponis A, Adonakis G, Sotiriadis A, Kalantaridou S, Georgiou I, Paraskevidis E. A prospective randomized study comparing gonadotropin-releasing hormone agonists or gonadotropin-releasing hormone antagonists in couples with unexplained infertility and/or mild oligozoospermia. *Fertil Steril* 2005;83:5.1354-1362
23. Coccia M, Comparetto C, Bracco GL, Scarselli G. GnRH antagonists 2004 *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004; S44-56
24. Olivennes F, Belaisch-Allart J, Emperaire JC, Dechaud H, Alvarez S, Moreau L. Prospective randomized controlled study in IVF-ET with a single dose of a luteinizing hormone-releasing hormone (LH-RH) antagonist (cetorelix) or a depot formula of an LH-RH agonist (Triptorelin). *Fertil Steril* 2000;73:314-320
25. Cunha-Filho J. Premature LH and progesterone rise in premature insemination cycles: analysis of related factors. *Reproductive BioMedicine Online*; www.rbmonline.com/Article/894 on web 2003;7:2.194-199

26. Williams S. Hillard J. De Vane G. Yeko T. Kipersztok S. Rhoton-Vlasak A. Siström C. A randomized, multicenter study comparing the efficacy of recombinant FSH vs recombinant FSH with Ganirelix during superovulation/IUI therapy. 2004;191:648-53
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;85:3.573-577
28. OMS Manual de laboratorio para el examen del semen humano y de la interacción entre el semen y el moco cervical. 4a ed. Buenos Aires. Editora Panamericana, 2001.
29. Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis 1996; *Fertil Steril* 1997; 67: 817-21.
30. Merviel P. Heraud M. Grenier N. Lourdel E. Sanguinet P. Copin H. Predictive factors for pregnancy after intrauterine insemination (IUI): An analysis of 1038 cycles and a review of the literature *Fertil Steril* 2008 published on line november 2008
31. Goverde A.J. Lambalk C.B. McDonnell J. Schats R. Homburg R. Vermeiden J.P.W. Further considerations on natural or mild hyperstimulation cycles for intrauterine insemination treatment: effects on pregnancy and multiple pregnancy rates. *Hum Reprod* 2005;20:11.3141-3146
32. Steures P. van der Steeg J. Mol B.W. Eijkemans M. van der Veer F. Habbema J.D. Hompes P. Bossuyt P. Verhoeven H. van Karsteren Y. van Dop P. CECERM (Collaborative Effort in Clinical Evaluation in Reproductive Medicine) Prediction of an ongoing pregnancy after intrauterine insemination *Fertil Steril* 2004;82:1.45-51
33. Ragni G. Veggetti W. Baroni E. Colombo M. Arnoldi M. Lombroso G. Crosignani P. Comparison of luteal phase profile in gonadotrophin stimulated cycles with or without gonadotrophin releasing hormone antagonists *Hum Reprod* 2001;16:2258-62
34. Ragni G. Caliarì I. Nicolosi A. Arnoldi M. Somigliana E. Crosignani P. Preventing high-order multiple pregnancies during controlled ovarian

hyperstimulation and intrauterine insemination: 3 year's experience using low-dose recombinant follicle-stimulating hormone and gonadotropin-releasing hormone antagonists. *Fertil Steril* 2006;85:3.619-624

35. Ertunc D, Tok E, Savas A, Ozturk LI, Dilek S. Gonadotropin-releasing hormone antagonist use in controlled ovarian stimulation and intrauterine insemination cycles in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2009. published on line February 2009

36. Palmer R. Strategies to reduce multiple pregnancy due to ovulation stimulation *Fertil Steril* 2009;91:1-17