



## Diferencia de respuesta a los antagonistas de GnRH en ciclos de hiperestimulación ovárica más inseminación intrauterina\*

Juan Carlos Barros-Delgadillo, Heidi Trejo-Castañeda, Christopher E-Ormsby, Fernando Gaviño-Gaviño

Nivel de evidencia: II-3

### RESUMEN

**Antecedentes:** la inseminación intrauterina es la primera línea de tratamiento en muchas situaciones de infertilidad, porque es una técnica de baja complejidad y relativo bajo costo.

**Objetivo:** comparar dos esquemas flexibles de antagonistas de GnRH en ciclos de hiperestimulación ovárica más inseminación intrauterina contra un grupo control.

**Material y método:** estudio prospectivo, con asignación al azar, longitudinal y analítico efectuado en 90 pacientes infértiles a las que se les realizaron 116 ciclos de inseminación intrauterina. Se dividieron en tres grupos: grupo 1: inició con antagonistas de GnRH al alcanzar el folículo mayor 14 mm; grupo 2: cuando alcanzó 16 mm; y grupo 3: sin antagonistas de GnRH. Se realizaron determinaciones hormonales séricas durante la hiperestimulación ovárica. Las principales variables que se estudiaron fueron: incidencia de pico de hormona luteinizante, luteinización prematura y tasa de embarazo por ciclo.

**Resultados:** la incidencia de pico de la hormona luteinizante fue de 2.6% (3 ciclos) y la de luteinización prematura de 6% (7 ciclos). El grupo 1 no tuvo ciclos con pico de hormona luteinizante o luteinización prematura; los grupos 2 y 3 tuvieron pico de hormona luteinizante en 3.1 y 1.8%, y luteinización prematura en 12.5 y 5.4%, respectivamente. La tasa de embarazo con antagonistas de GnRH fue de 16.4% (inseminación cervical 95% 8.1-28.1) vs 7.2% (inseminación cervical 2.0-17.5%) sin antagonista (grupo 3) ( $p = 0.16$ ); los grupos 1 y 2 tuvieron tasa de 20.6% (inseminación cervical 95% 7.9-39.7) y 12.5% (inseminación cervical 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:** hubo una tendencia a aumentar las tasas de embarazo con antagonistas de GnRH, especialmente cuando se inició con folículo mayor de 14 mm ( $p > 0.05$ ). El inicio del antagonista a los 16 mm no parece efectivo para prevenir la luteinización prematura.

**Palabras clave:** antagonista de GnRH, hiperestimulación ovárica, inseminación intrauterina, esquemas flexibles.

### ABSTRACT

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

**Materials 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 raise 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% le 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 14 mm ( $p > 0.05$ ). Starting GnRHant with 16 mm was not totally usefully to prevent PL.

**Key words:** GnRH antagonist, ovarian hyperstimulation, intrauterine insemination, flexible protocols.

### RÉSUMÉ

**Antécédents:** l'insémination intra-utérine est le traitement de première ligne de la stérilité dans de nombreuses situations parce qu'elle est une technique de faible complexité et le coût relativement faible.

**Objectif:** Pour comparer deux plans flexibles antagoniste de la GnRH hyperstimulation ovarienne dans les cycles d'insémination intra-utérine de plus contre un groupe contrôle.

**Matériel et méthode:** étude prospective, randomisée, longitudinal et analytiques effectués chez 90 patients infertiles qui ont subi la Cise 116 de l'insémination intra-utérine. Ils ont été divisés en trois groupes: Groupe 1: antagoniste de la GnRH a commencé à atteindre le follicule a augmenté de 14 mm, groupe 2: quand il atteint 16 mm, et groupe 3: pas de GnRH antagonists. Déterminations de l'hormone de sérum ont été faites au cours d'hyperstimulation ovarienne. Les principales variables étudiées ont été: l'incidence de l'hormone lutéinisante pic, lutéinisation prématurée et taux de grossesse par cycle.

**Résultats:** L'incidence de pic de LH a été de 2,6% (3 cycles) et de la lutéinisation prématurée de 6% (7 cycles). El groupe 1 n'avait pas de cycles de pointe avec lutéinisation prématurée hormone lutéinisante ou, pour les groupes 2 et 3 ont pic de LH 3,1 et 1,8%, et lutéinisation

prématurée de 12,5 et 5,4% respectivement. Le taux de grossesse avec des antagonistes de la GnRH était de 16,4% (95% d'insémination cervicale 8.1-28.1) vs 7,2% (insémination cervicale 2.0-17.5%) sans antagoniste (groupe 3) ( $p = 0,16$ ) dans les groupes 1 et 2 avaient taux de 20,6% (insémination col de l'utérus 95% 7.9-39.7) et 12,5% (3.5-28.9% insémination col de l'utérus), respectivement ( $p = 0,49$ ). Nombre de follicules matures d'assurance-emploi atteint différence entre les trois groupes ( $p = 0,04$ ), en particulier entre les groupes 1 et 2 ( $p = 0,02$ ).

**Conclusions:** On a tendance à augmenter les taux de grossesse avec des antagonistes de la GnRH, en particulier lorsqu'ils sont lancés avec follicule de plus de 14 mm ( $p > 0,05$ ). Début de l'antagoniste de l'assurance-emploi à 16 mm ne semble pas efficace pour prévenir la lutéinisation prématurée.

**Mots-clés:** antagoniste de la GnRH, hyperstimulation ovarienne, insémination artificielle, les systèmes flexibles.

## RESUMO

**Antecedentes:** inseminação intra-uterina é a primeira linha de tratamento da infertilidade, em muitas situações, porque é uma técnica de baixa complexidade e custo relativamente baixo.

**Objetivo:** comparar dois esquemas de antagonista do GnRH flexível hiperestimulação ovariana em ciclos de inseminação intra-uterina mais contra um grupo de controle.

**Material e método:** estudo prospectivo, randomizado, longitudinal e analítico, realizado em 90 pacientes inférteis que realizaram a cise 116 da inseminação intra-uterina. Eles foram divididos em três grupos: Grupo 1: antagonista do GnRH começaram a atingir o foliculo cresceu 14 mm, grupo 2, quando atingiu 16 mm, e Grupo 3: não antagonistas GnRH. Dosagens hormonais séricas foram feitas durante a hiperestimulação ovariana. As principais variáveis estudadas foram: incidência de pico de hormônio luteinizante, luteinização prematura e taxa de prenhez por ciclo.

**Resultados:** A incidência de pico de LH foi de 2,6% (3 ciclos) e do luteinização prematura de 6% (7 ciclos). El grupo 1 não tinha ciclos de pico com luteinização prematura hormônio luteinizante ou, para os grupos 2 e 3 tiveram pico de LH 3,1 e 1,8%, e luteinização prematuros em 12,5 e 5,4%, respectivamente. A taxa de gravidez com antagonistas de GnRH foi de 16,4% (95% inseminação cervical 8,1-28,1) vs 7,2% (inseminação cervical 2,0-17,5%) sem antagonista (grupo 3) ( $p = 0,16$ ) nos grupos 1 e 2 tiveram taxa de 20,6% (inseminação cervical 95% 7,9-39,7) e 12,5% (3,5-28,9% inseminação cervical), respectivamente ( $p = 0,49$ ). El número de foliculos maduros alcançou diferença entre os três grupos ( $p = 0,04$ ), especialmente entre os grupos 1 e 2 ( $p = 0,02$ ).

**Conclusões:** Houve uma tendência de aumentar as taxas de gravidez com antagonistas de GnRH, especialmente quando iniciada com foliculo de 14 mm ( $p > 0,05$ ). El início do antagonista em 16 milímetros, não parece eficaz na prevenção luteinização prematura.

**Palavras-chave:** antagonista do GnRH, hiperestimulação ovárica, IUI, esquemas flexíveis.

La inseminación intrauterina es el primer tratamiento en muchas situaciones de infertilidad, pues es una técnica de reproducción asistida de baja complejidad y relativo bajo costo.

Desde el primer reporte de inseminación intrauterina, en 1962, se han hecho numerosos intentos por mejorar sus resultados, realizando diferentes técnicas de capacitación espermática, modificando la monitorización preovulatoria, las gonadotropinas empleadas en la hiperestimulación ovárica, el uso de antiestrógenos, inhibidores de aromataza y los medicamentos para inducción de la ovulación propiamente dicha. Así mismo, se han empleado agonistas

de la hormona liberadora de gonadotropinas (aGnRH) y recientemente los antagonistas de GnRH (antGnRH).<sup>1</sup>

Las tasas de embarazo publicadas para inseminación intrauterina oscilan entre 5 y 70% por paciente y entre 10 a 20% por ciclo para las indicaciones habituales de este procedimiento.<sup>2</sup> En México se reportan tasas de embarazo por inseminación intrauterina de 21.7% por paciente y de 13% por ciclo.<sup>3</sup>

En la evolución de la inseminación intrauterina, ésta se ha hecho sin y con hiperestimulación ovárica, y se ha demostrado, desde hace varios años, que se logran mejores tasas de embarazo con la combinación de hiperestimulación ovárica más inseminación intrauterina.<sup>1</sup> Se recurre a la hiperestimulación ovárica para incrementar la cantidad de ovocitos disponibles para la fertilización y con esto aumentar las posibilidades de embarazo.<sup>4</sup> Con este propósito se ha recurrido a diversos medicamentos, como el citrato de clomifeno y las gonadotropinas. La combinación de inseminación intrauterina más gonadotropinas arroja tasas de embarazo significativamente mejores al compararse con inseminación intrauterina más citrato de clomifeno (razón de momios de 1.8) (inseminación cervical 95% 1.2-2.7).<sup>5</sup>

\* Premiado con el segundo lugar a Trabajos Científicos de Investigación Clínica, Premio Dr. Luis Castelazo Ayala, Concurso FEMEGO. 60 Congreso Mexicano de Ginecología y Obstetricia, Cancún, QR, 2009.

Este artículo debe citarse como: Barros-Delgadillo JC, Trejo-Castañeda H, E-Ormsby C, Gaviño-Gaviño F. Diferencia de respuesta a los antagonistas de GnRH en ciclos de hiperestimulación ovárica más inseminación intrauterina. Ginecol Obstet Mex 2010;78(1):15-28.

La versión completa de este artículo también está disponible en: [www.nietoeditores.com.mx](http://www.nietoeditores.com.mx)

El reclutamiento multifolicular producido por las gonadotropinas en la hiperestimulación ovárica es suficiente para inducir, anticipadamente, el pico de la hormona luteinizante y, secundariamente, la luteinización prematura.<sup>6</sup> Ésta es un factor limitante importante para obtener el embarazo, ya que la mayor parte de los estudios reportan que no hay embarazos cuando las concentraciones séricas de luteinización prematura superan las 10 mUI/mL, y la progesterona (P4) sérica se eleva por encima de 1 ng/mL ya que dichos valores se relacionan con pobre calidad ovocitaria y la consecuente disminución de la fertilización e implantación.<sup>7,8</sup> Se ha identificado el pico de luteinización prematura hasta en 50% de los ciclos de fertilización *in vitro* y 36% de los ciclos estimulados de inseminación intrauterina; así mismo, hasta en 24% de los ciclos de inseminación intrauterina hay luteinización prematura con la repercusión negativa que esto representa en las tasas de embarazo.<sup>8,9</sup>

Debido a que el desarrollo de un folículo maduro induce concentraciones de estradiol de aproximadamente 200 a 300 pg/mL suficientes para inducir el pico de hormona luteinizante, la mayoría de los autores induce la ovulación cuando esto ocurre. Está demostrado que en buena parte de los casos, las bajas tasas de embarazo reportadas en ciclos de baja complejidad se deben al desarrollo monofolicular, con el que se induce la ovulación, en la mayor parte de ellos, para evitar el pico de hormona luteinizante. Diversos autores encuentran tasas de embarazo significativamente mayores en ciclos con desarrollo de dos o más folículos en comparación con los ciclos con desarrollo monofolicular.<sup>10</sup>

En una cantidad significativa de mujeres el aumento prematuro de la hormona luteinizante impide la inducción efectiva de la maduración folicular múltiple para la fecundación *in vitro*.<sup>10</sup> Desde hace más de una década los análogos de la GnRH se indican para reducir la incidencia del pico de la hormona luteinizante; sin embargo, para inseminación intrauterina los GnRH no consiguieron mejorar las tasas de embarazo (RM 0.98) (inseminación cervical 95% 0.6-1.6) pero sí incrementar los embarazos múltiples.<sup>5</sup>

La aplicación de antGnRH para prevenir el pico de hormona luteinizante en inseminación intrauterina demostró, en un reciente metanálisis, que mejora significativamente las tasas de embarazo en comparación con ciclos realizados sólo con gonadotropinas.<sup>7</sup> Los antGnRH se utilizan en protocolos fijos o flexibles, de éstos el protocolo flexible

que administra el antGnRH de acuerdo con el tamaño del folículo dominante se ha reportado con mejores resultados.<sup>12</sup> Los diferentes estudios publicados hasta hoy realizan la aplicación de antGnRH cuando el folículo dominante se encuentra entre 13 y 16 mm, y la mayoría de los autores lo inician cuando el folículo dominante alcanza 14 mm;<sup>7,8,13-16</sup> en dos de los estudios con mejores resultados se indicó el antGnRH cuando el folículo mayor alcanzó 16 mm.<sup>6,17</sup>

Con el mejor conocimiento de la fisiología reproductiva y las innovaciones en los protocolos de estimulación, cada día se mejoran los resultados de los procedimientos de reproducción asistida. Con el fin de aumentar las tasas de embarazo, se realizó un estudio prospectivo comparativo para analizar los resultados obtenidos en ciclos de inseminación intrauterina más hiperestimulación ovárica, con y sin antGnRH; se utilizó el antagonista en protocolo flexible cuando el folículo mayor alcanzó 14 o 16 mm de diámetro. Los autores quisimos probar la efectividad de dos esquemas flexibles basados en los conceptos del inicio del antagonista con folículo de 14 mm, que es el protocolo más usado y, por ende, con el que se tiene más experiencia, lo que influye en las tasas de embarazo, a la vez que se ha demostrado que al alcanzar el folículo 14 mm, las concentraciones de estradiol ya son suficientes (aproximadamente 200 pg/mL) para iniciar la elevación de la hormona luteinizante. El inicio a los 16 mm se basa en que al permitir mayor desarrollo folicular, aumentan las concentraciones de estradiol y hormona luteinizante que se relacionan con mejor madurez del ovocito. Además, al iniciar el antagonista de inmediato se bloquea la liberación de gonadotropinas, lo que no influye demasiado en las concentraciones de hormona folículo estimulante ya que se reemplaza con la aplicación exógena de gonadotropinas; pero las concentraciones de hormona luteinizante permanecen bloqueadas. Está demostrado que el tiempo en el que el folículo crece de 14 a 16 mm es aproximadamente de 20 horas, lo que no implica un retraso mayor en la aplicación del antagonista pero sí un tiempo suficiente para que las concentraciones de hormona luteinizante se mantengan y beneficien la madurez del ovocito antes de su bloqueo por el antagonista.<sup>8,14,17</sup>

## MATERIAL Y MÉTODO

Estudio prospectivo, con asignación al azar, longitudinal y analítico efectuado del 1 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 se dividieron, por ciclo, en tres grupos: grupo 1 o A14 (n = 39 ciclos) en quienes se indicó antGnRH (cetorelix, Serono) cuando el folículo mayor alcanzó 14 mm de diámetro mayor; grupo 2 o A16 (n = 45) que iniciaron con antagonista cuando el folículo mayor alcanzó 16 mm, y el grupo 3 o control (n = 82) en quienes 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 hiperestimulación ovárica; es decir, pacientes que no alcanzaron el tamaño folicular adecuado de acuerdo con el día de seguimiento o, por el contrario, tenían riesgo de hiperestimulación ovárica.

La asignación se hizo de la siguiente manera: 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 o 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 o 3 o al grupo 2 o 3.

Se analizaron sólo los ciclos de estimulación que llegaron a la inseminación intrauterina, se incluyeron finalmente 116 ciclos 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 23 y 44 años, con factor masculino alterado, factor endocrino-ovárico, factor tuboperitoneal (definido como la coexistencia de al menos una trompa permeable), endometriosis grado I y II, factor mixto e infertilidad de causa no determinada.

A todas las parejas se les realizó el siguiente protocolo de estudio: espermatobioscopia directa, determinación sérica de hormona folículo estimulante, hormona luteinizante, estradiol, prolactina y pruebas de funcionamiento tiroideo (entre los días 3 al 5 del ciclo), histerosalpingografía, laparoscopia diagnóstica o quirúrgica, cultivos de exudado cérvico-vaginal; espermocultivo y cultivo de raspado uretral (para los hombres) que incluyó cultivo para *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma hominis* y *Ureaplasma urealyticum* (en ambos).

Los pacientes con factor masculino alterado, según los parámetros de la Organización Mundial de la Salud (OMS),<sup>18</sup> se evaluaron y asignaron 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 postcapitación, morfología espermática postcapitación, movilidad espermática postcapitación, cantidad 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 hizo la inseminación, presentación de pico de hormona luteinizante, 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 terminación del mismo.

*Causa de infertilidad:* se definió con base en el factor o factores que durante el estudio de la pareja se encontraron alterados. Se definió como mixta cuando hubo más de un factor alterado en la pareja. La endometriosis se dividió en I, II, III, IV de acuerdo con la clasificación de la American Society of Reproductive Medicine.<sup>19</sup>

*Densidad espermática postcapitación:* concentración espermática después de la preparación del semen.

*Morfología espermática postcapitación:* morfología espermática después de la preparación del semen.

*Movilidad espermática postcapitación:* 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 Organización Mundial de la Salud).<sup>18</sup>

*Número de folículos totales y maduros:* cantidad de folículos logrados al final de la estimulación ovárica, que se consideraron maduros cuando el tamaño folicular fue igual o mayor a 16 mm.

*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 hormona folículo estimulante:* cantidad total de hormona folículo estimulante utilizada por la paciente al concluir la estimulación ovárica (expresada en I, UI).

*Dosis total de gonadotropina menopáusica humana (hMG):* cantidad total de gonadotropina menopáusica humana 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 hormona luteinizante:* cuando el valor de la hormona luteinizante es mayor a 10 mU/mL en los días en que se midió.

*Luteinización prematura:* cuando hubo hormonas luteinizantes mayores a 10 mU/mL y progesterona sérica mayor a 1 ng/mL.

*Número de ciclo:* cantidad de ciclos de hiperestimulación ovárica en los que la paciente llegó a estimulación intrauterina.

### Protocolo de estimulación ovárica y seguimiento folicular

La estimulación ovárica se inició con *hormonas folículo estimulantes* (Folotropina alfa o Gonal F, Serono) o gonadotropina menopáusica humana (Merapur, Ferring) con dosis inicial de 75 o 150 UI al día a partir del tercer día del ciclo. El seguimiento folicular se efectuó con ultrasonido Logiq 5 Expert con transductor endovaginal multifrecuencia de 6.0, 8.0 y 10.0 MHz. En los tres grupos de estudio se hizo ultrasonido endovaginal basal en el segundo o tercer 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 con lo especificado por el médico tratante. El día del ultrasonido basal se tomaron determinaciones séricas de hormona folículo estimulante, hormona luteinizante y estradiol. Se hizo el seguimiento folicular en los días 6 u 8 del ciclo de acuerdo con el criterio médico y posteriormente cada 24 o 48 horas según el tamaño folicular. Cuando se encontró 1 o más folículos de 14 mm (grupo 1) o de 16 mm (grupo 2), se midieron las concentraciones séricas de hormona folículo estimulante, hormona luteinizante, estradiol y progesterona sérica, y se inició el antGnRH con dosis de 250 mcg por día vía subcutánea. En el grupo 3 se midieron las concentraciones séricas

de hormona folículo estimulante, hormona luteinizante, estradiol y progesterona sérica cuando el folículo mayor alcanzó 14 o 16 mm de acuerdo con la paciente con la que fue pareada. La hiperestimulación ovárica se llevó a cabo hasta obtener al menos 2 folículos de 16 mm o más, día en que se determinaron nuevamente las concentraciones séricas de hormona folículo estimulante, hormona luteinizante, estradiol y progesterona sérica en los 3 grupos y se administró hormona gonadotropina coriónica recombinante (hGCr) (Ovidrel, Serono). La inseminación intrauterina se realizó 36 a 38 horas después de la aplicación de la hGCr.

Los criterios de cancelación fueron: desarrollo de 6 o más folículos mayores o iguales a 16 mm por riesgo de síndrome de hiperestimulación ovárica (SHEO) o pobre respuesta a la estimulación cuando en el día ocho del ciclo no había ningún folículo mayor o igual a 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 a baño María a 37 °C. Posteriormente se realizó la espermatobioscopia precapacitación. La capacitación espermática se efectuó 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% (fluido tubárico humano más suero sintético sustituto 10%); después se centrifugó durante cinco minutos a 1,600 rpm, se eliminó el sobrenadante y se resuspendió el botón del centrifugado con 2 mL de fluido tubárico humano más suero sintético sustituto 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 gradiente mayor o *upper* (90%) con cuidado de no mezclar los gradientes; y 2) la muestra previamente resuspendida se colocó encima de los dos gradientes en 2 mL de fluido tubárico humano más suero sintético sustituto 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 postcapacitación 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 hizo 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 enseguida 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 horas desde el día siguiente a la inseminación hasta la siguiente menstruación, en caso de no presentarse embarazo, o hasta las siete 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 fuera significativa. Para las variables categóricas se utilizó la prueba de la ji al cuadrado 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 significativa una  $p < 0.05$  de dos colas.

Los valores se representaron gráficamente con *boxplot* de Tukey, en donde el rectángulo central es el rango intercuartil atravesado por una barra horizontal que representa la mediana. Los bigotes abarcan 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 1 de diciembre del 2008 al 30 de abril del 2009, se analizaron 116 ciclos de 90 pacientes que llegaron a la estimulación intrauterina. Setenta parejas (17.7%) realizaron 1 ciclo, 17 parejas (18.8%), 2 ciclos, y 3 (3.3%), 3 ciclos.

En la Figura 1 se muestra 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 hiperestimulación ovárica.

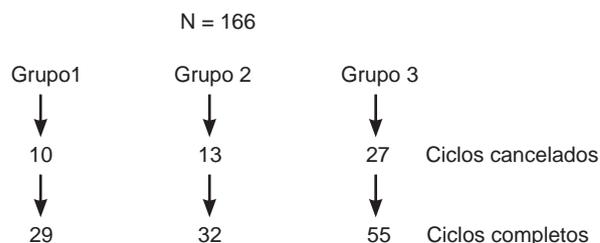


Figura 1. Disposición de pacientes en el estudio.

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

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

En 84.5% de los ciclos se utilizó hormona folículo estimulante para la estimulación ovárica y gonadotropina menopáusica humana en los restantes. Respecto a las variables relacionadas con la estimulación ovárica no hubo diferencia significativa entre los grupos respecto a la dosis total de gonadotropinas, la cantidad de días de estimulación, cantidad de folículos totales desarrollados, grosor endometrial y el día en que se hizo la inseminación intrauterina. (Cuadro 3) El promedio de días de uso del antagonista para los dos grupos fue de  $3.1 \pm 1.3$ ; de  $2.8 \pm 1.4$  y  $3.3 \pm 1.3$  días para el grupo 1 y 2, respectivamente ( $p = 0.09$ ). La cantidad de folículos maduros desarrollados fue de 3.1, 3.4 y 2.5 en los grupos 1, 2 y 3, respectivamente;

**Cuadro 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 / m <sup>2</sup> )	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 estadísticas significativas.

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

**Cuadro 2.** Factores causantes de infertilidad por grupo

Factores	Antagonista 14 mm (%)	Antagonista 16 mm (%)	Sin antagonista (%)
Idiopática	1 (3.4)	2 (6.3)	2 (3.6)
Endometriosis I-II	4 (13.8)	0	3 (5.5)
Endocrino-ovárico	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)

\* Ji al cuadrado p = 0.14.

hubo diferencia estadísticamente significativa entre los tres grupos ( $p = 0.04$ ); esta diferencia fue aún mayor al comparar los grupos 1 y 2 (con antagonista) vs el grupo 3 (sin antagonista) ( $p = 0.02$ ).

En cuanto a los valores hormonales hubo diferencia significativa entre las concentraciones de hormona folículo estimulante en las tres determinaciones tomadas en cada grupo: basal, inicio de antagonista (en el grupo sin antagonista de acuerdo con el momento tomado a la paciente del grupo 1 y 2 con el que había sido seleccionada al azar) y en el momento de la aplicación de la gonadotropina coriónica humana; sin embargo, no hubo diferencia significativa entre el grupo con y sin antagonista ni entre los tres grupos por separado. Las concentraciones de estradiol aumentaron progresivamente durante el ciclo de estimulación ovárica en los tres grupos de estudio; hubo mayores concentraciones el día de aplicación de la gona-

dotropina coriónica humana en el grupo de antagonista a los 16 mm (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, este valor no alcanzó significación al momento de comparar los tres grupos de estudio.

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

Respecto a la progesterona, la concentración promedio el día de inicio del antagonista y aplicación de la gonadotropina coriónica humana fue de 0.9 en los tres grupos y de 0.7, 1.0 y 1.0 ng/mL en 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 hubo diferencia significativa entre los grupos.

**Cuadro 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	
	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 14 mm	9.6±3.1	5-19	0.29*
	Antagonista 16 mm	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.

Hubo pico de hormona luteinizante (mayor a 10 mUI/mL) el día de inicio del antagonista en dos ciclos (1.7%) y en un ciclo (0.9%) el día de gonadotropina coriónica humana y luteinización prematura (hormona luteinizante mayor a 10 mUI/mL y progesterona mayor a 1 ng/mL) en siete ciclos (6%), todos el día de aplicación de gonadotropina coriónica humana, en toda la población en estudio (n = 116).

En el grupo 1 no hubo pico de hormona luteinizante o LP en ningún ciclo, y en los grupos 2 y 3 sí lo hubo en un ciclo en cada grupo, lo que corresponde a una incidencia de 3.1 y 1.8%, respectivamente en el día de inicio del antagonista. El día de aplicación de la gonadotropina coriónica humana hubo pico de hormona luteinizante sólo en el grupo 2, en un ciclo (3.1%) y luteinización prematura en cuatro ciclos en el grupo 2 (12.5%) y en tres ciclos (5.4%) en el grupo 3; no hubo diferencia significativa entre los

grupos para pico de hormona luteinizante (p = 0.64) ni para luteinización prematura (p = 0.13). (Cuadro 4)

De los dos ciclos donde hubo pico de hormona luteinizante el día de inicio del antagonista, el del grupo 2, no persistió para el día de aplicación de la gonadotropina coriónica humana, y el otro en el grupo 3 sí persistió y hubo además luteinización prematura el día de la aplicación de gonadotropina coriónica humana.

De acuerdo con lo anterior, la incidencia de pico de hormona luteinizante para el día de inicio del antagonista fue de 3.1% en el grupo con antagonistas (sólo en el grupo 2), y de 1.8% en el grupo sin antagonista. No hubo ningún ciclo con luteinización prematura para este día. Respecto al día de aplicación de la gonadotropina coriónica humana, la incidencia de pico de hormona luteinizante fue nuevamente 3.1%, también a expensas del grupo 2; y la

**Cuadro 4.** Presentación del pico de LH y luteinización prematura en los diferentes grupos de estudio

Grupo	Día de inicio del antagonista 14 mm (%)		Con luteinización prematura (%)	Día hCG	
	Pico LH (%)	Sin pico (%)		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 de la ji al cuadrado.

incidencia de luteinización prematura de 12.5% en el grupo con antagonista (todos los ciclos del grupo 2) y 5.4% en el grupo sin antagonista. La tasa promedio de embarazos por ciclo, considerando todos los grupos, fue de 12.06% (14 embarazos, 116 ciclos). El 85.6% de los embarazos se logró en el primer ciclo de tratamiento y los restantes durante el segundo ciclo.

En cuanto a la tasa de embarazo por grupos de estudio, 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 hubo diferencia significativa ( $p = 0.16$ ). Los grupos 1 y 2 (antagonista en 14 y 16 mm) tuvieron una tasa de embarazo de 20.6 (IC 95% 7.9-39.7), y 12.5% (IC 3.5-28.9%) respectivamente, no hubo tampoco diferencia significativa ( $p = 0.49$ ). (Cuadro 5)

De los 14 embarazos logrados, un embarazo (7.1%) se obtuvo después del desarrollo de un solo folículo maduro el día de la aplicación de la gonadotropina coriónica humana, dos embarazos (14.2%) con dos folículos maduros, seis embarazos (42.8%) con tres, y el resto de los embarazos con cuatro o más folículos maduros.

La tasa de embarazo por ciclo de acuerdo con la cantidad de folículos maduros fue de 6.2, 5.0, 20.6 y 16.1% con

**Cuadro 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.

uno, dos, tres y cuatro o más folículos maduros obtenidos el día de la aplicación de la gonadotropina coriónica humana, respectivamente.

De acuerdo con la cantidad de folículos por grupos de estudio, la tasa de embarazo se comportó así: en el grupo 1 (A 14), las tasas de embarazo con uno, dos, tres y cuatro o más folículos fue de 0, 20, 0 y 40%; en el grupo 2 (A 16) fue de 0, 0, 27.2 y 9.0%; y en el grupo 3 (sin antagonista) de 11.1, 0, 25 y 0% respectivamente. (Cuadro 6)

El ciclo en el que hubo pico de hormona luteinizante el día de inicio del antagonista (grupo 2), las concentraciones de dicha hormona disminuyeron con la aplicación del antagonista el día de la aplicación de la gonadotropina coriónica humana y se logró el embarazo; en el otro ciclo con pico de hormona luteinizante para el día del inicio del antagonista se presentó luteinización prematura para el día de aplicación de la gonadotropina coriónica humana y no se logró el embarazo (este ciclo ocurrió en el grupo 3).

De los ocho ciclos en los que hubo pico de hormona luteinizante el día de la aplicación de la gonadotropina coriónica humana, en siete hubo además luteinización prematura. De éstos, se logró el embarazo en un ciclo con luteinización el día de la aplicación de la gonadotropina coriónica humana (grupo 2).

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

Se registraron, en total, dos embarazos gemelares dobles lo que representa 14.2% de los embarazos (2/14), uno de éstos fue en el grupo 1 en un ciclo con cinco folículos maduros en el momento de la aplicación de la gonadotropina coriónica humana, y el otro en el grupo 3 con tres folículos maduros. No hubo embarazos de alto orden fetal.

**Cuadro 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 14 mm	3	0	10	2 (20%)	6	0	10	4 (40%)
Antagonista 16 mm	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%)

\* Ji al cuadrado  $p = 0.14$ .

## DISCUSIÓN

El objetivo de este estudio fue comparar dos esquemas flexibles de uso de antGnRH en ciclos de hiperestimulación ovárica más inseminación intrauterina; por esto se discuten los factores pronósticos relacionados con el éxito de la inseminación intrauterina, y la real influencia del pico de hormona luteinizante 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 es uno de los principales factores pronósticos para el éxito de los procedimientos de reproducción asistida, independientemente del esquema usado en la hiperestimulación ovárica. Según diferentes reportes, se obtienen tasas de embarazo mayores en mujeres menores de 30 años en comparación con mujeres de edades mayores en ciclos de hiperestimulación ovárica más inseminación intrauterina.<sup>20</sup> Otros autores no consideran la edad como un factor pronóstico importante.<sup>21</sup> En este 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 inseminación intrauterina. Diversos autores demuestran que las mejores tasas de embarazo en ciclos de inseminación intrauterina se obtienen en parejas con factor masculino levemente alterado y en infertilidad de causa no determinada.<sup>1,8,20</sup> En este estudio no se identificaron diferencias significativas entre los grupos en cuanto al factor alterado; aunque el grupo A 14 (grupo 1) tuvo mayor porcentaje de factor masculino como causa de infertilidad en relación con los otros grupos, lo cual se asocia con menores tasas de embarazo en comparación con la infertilidad de causa desconocida.<sup>8,20</sup> El factor endocrino-ovárico, contrario al factor masculino, se asocia con mejores tasas de embarazo en inseminación intrauterina; en este estudio

su incidencia fue mayor en el grupo A 16 (grupo 2) como factor causal de infertilidad.<sup>20</sup>

Varios autores describen que el desarrollo de múltiples folículos maduros en ciclos de hiperestimulación ovárica para inseminación intrauterina incrementa las tasas de embarazo al compararlos con el desarrollo monofolicular.<sup>17,21-24</sup> En un metanálisis realizado por van Rumste<sup>10</sup> donde se analizaron 24 estudios con 11,599 ciclos de inseminación intrauterina, los autores encontraron aumento significativo de las tasas de embarazo al examinar el desarrollo monofolicular y el desarrollo de dos o más folículos. Reportan, al comparar el desarrollo monofolicular con el desarrollo de dos y tres o más folículos, una razón de momios de 1.6 (IC 99% 1.3-1.9) y de 2.0 (IC 99% 1.6-2.5), respectivamente, lo que se traduce en incremento de las tasas de embarazo de 5 y 8%. Los autores también comparan el desarrollo de cuatro o más folículos con el desarrollo monofolicular; hubo un incremento similar de las tasas de embarazo. En este estudio los grupos con antGnRH tuvieron mayor cantidad de folículos maduros el día de la aplicación de la gonadotropina coriónica humana en comparación con el grupo sin antGnRH ( $p = 0.02$ ). 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 pudo haber influido en que los médicos al momento de realizar el seguimiento folicular, se sintieran más seguros respecto a la presentación del pico de LH en las pacientes que recibieron antagonista; sin embargo, no hubo diferencia significativa entre los grupos en cuanto a los días de estimulación, dosis de hormona folículo estimulante empleada en los grupos ni en el día de inseminación, aunque hubo 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.

La hiperestimulación ovárica con gonadotropinas, en comparación con citrato de clomifeno o ciclos naturales, se asocia con mejores tasas de embarazo en pacientes para inseminación intrauterina ya que el objetivo de las gonadotropinas es el desarrollo multifolicular;<sup>5,11</sup> sin embargo, debido a que este tipo de desarrollo incrementa las concentraciones de estradiol, puede inducir la aparición del pico prematuro de hormona luteinizante y de LP, lo cual se refleja en efectos adversos en la calidad ovocitaria, la fertilización y la implantación.<sup>14</sup> Para evitar esos efectos indeseables en ciclos estimulados de inseminación intrauterina, se usan los agonistas de GnRH porque evitan el pico de hormona luteinizante y de 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.<sup>8</sup> Por el contrario, los anti GnRH por su acción inmediata facilitan un tratamiento más corto y simple con tasas de embarazo comparables a los agonistas de GnRH en inseminación intrauterina.<sup>25</sup> Recientemente diversos autores demostraron la efectividad de los anti GnRH en ciclos de hiperestimulación ovárica más inseminación intrauterina.<sup>5-8,17,26,27</sup>

Cunha-Filho y su grupo<sup>28</sup> analizaron los factores relacionados con la presentación del pico prematuro de LH y LP en ciclos de inseminación intrauterina, sin encontrar factores predictores para determinar los ciclos con estos efectos no deseados; dado que no es posible predecirlo, el momento ideal de inicio de los anti GnRH aún no se establece. La mayoría de los autores inician el anti GnRH cuando el folículo dominante alcanza 14 mm,<sup>8,13-15</sup> y otros menos, cuando éste alcanza 16 mm.<sup>6,17</sup> Este estudio es el primero que comparó los resultados de la incidencia del pico de hormona luteinizante y LP, así como las tasas de embarazo en ciclos de inseminación intrauterina con dos protocolos flexibles para el inicio del anti GnRH.

Cantineau y sus colaboradores<sup>9</sup> estudiaron la influencia del pico de la hormona luteinizante en la tasa de embarazo y encontraron que ésta fue mayor en los ciclos en los que no hubo pico de LH; obtuvieron 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 inseminación intrauterina de 42%. Diversos autores manifiestan que con anti GnRH el pico de LH disminuye hasta menos de 2%.<sup>5,8,13,14</sup> En este estudio observamos que en el día de inicio de anti GnRH la incidencia de

pico de LH fue de 3.1% para el grupo con anti GnRH (a expensas del grupo de 16 mm únicamente) y de 1.8% para el grupo sin anti GnRH; para el día de la aplicación de hCG, la incidencia de pico de hormona luteinizante y LP fue de 3.1% y de 12.5%, respectivamente, se presentaron todos los casos en el grupo 2; en el grupo sin anti GnRH no hubo picos de hormona luteinizante pero sí de LP en 5.4% en este mismo día. No hubo diferencia significativa entre estos grupos para pico de hormona luteinizante ( $p = 0.64$ ) ni para LP ( $p = 0.13$ ).

En este estudio se observó una tendencia de los anti GnRH a evitar el pico de LH y la LP, específicamente en el grupo 1 (A 14), y aunque no se demostró de una forma estadísticamente significativa al compararlo con el grupo 2 y 3 (quizá por el tamaño de la muestra), sí coincide con los reportes de otros autores.<sup>1,8,14</sup>

En relación con el pico de LH, diversos autores<sup>1,8,14,29</sup> 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<sup>13,30</sup> han reportado una incidencia de 0% en grupos tratados con antGnRH. La incidencia de LP también la han reportado diversos autores, que publicaron 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, que alcanzaron significación estadística.<sup>8,14,31</sup> Otros autores<sup>26</sup> han reportado una incidencia de LP a favor de los ciclos con antGnRH alcanzando diferencia significativa. Nosotros encontramos que en el grupo 1 no hubo 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 *versus* 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.<sup>3,10</sup> 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 y su grupo<sup>7</sup> que reporta una tendencia, esta 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,<sup>1</sup> que refiere que la

tasa de embarazo aumenta en 5.3% (IC 95% 1.5 - 9.2) con antagonistas. En estos estudios calculan la cantidad de ciclos necesarios a realizar para obtener un embarazo adicional, que es de 19 y 20, respectivamente en los dos estudios mencionados.

Diversos autores han publicado tasas de embarazo con significación estadística a favor de los antagonistas de GnRH en inseminación intrauterina,<sup>6,7,8,16,17,31</sup> mientras que otros no han encontrado tal significado.<sup>14,15,25,26,27,29</sup>

En una revisión sistemática, los autores<sup>5</sup> no encontraron ventajas significativas al agregar un antGnRH en ciclos de inseminación intrauterina comparado con las gonadotropinas únicamente (OR 1.5 IC 95% 0.83 - 2.8), de acuerdo con lo reportado por nosotros en este estudio.

Otro aspecto que se comparó en este estudio fue el resultado de la tasa de embarazo al comparar los dos grupos en los que se utilizó antGnRH. En el primero de estos grupos se inició con el antGnRH al momento que el folículo mayor alcanzó 14 mm, mientras en el segundo grupo se inició con 16 mm y se obtuvieron 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 de los 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, nosotros fuimos los primeros en hacerlo, no se ha establecido, por parte de lo hasta ahora conocido por nosotros en la bibliografía, cuál es el mejor protocolo flexible para el uso de los antGnRH.<sup>6,8,14,15,17,26,27</sup> Nosotros, aunque sin significado estadístico, obtuvimos mejores resultados iniciando el antGnRH cuando el folículo dominante alcanzó 14 mm.

Consideramos que debido a que la tendencia a la mejora de la tasa de embarazo fue importante con antagonistas en general y más específicamente en el grupo 1, quizá al aumentar el tamaño de la muestra en cada grupo se pudiera obtener significado estadístico a favor de los antagonistas o de algún protocolo flexible en particular.

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 hubo casos de ninguno de estos 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), estas tasas parecen haber sido más 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 aumentando el tamaño de la muestra en los grupos de estudio.

Se ha relacionado el desarrollo multifolicular con incremento en la tasa de embarazo múltiple.<sup>32</sup> Hay autores<sup>11</sup> que señalan 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 identificaron dos embarazos dobles; uno de ellos en una paciente que desarrolló tres folículos maduros y el otro en una paciente que desarrollo cinco folículos maduros (tasa de embarazo múltiple 14.2%). No se detectó ningún embarazo de alto orden fetal.

Con base en la consideración de 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 1,200 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 fertilización *in vitro*, donde las tasas de embarazo han aumentado en los últimos años, las tasas de embarazo con "U han permanecido casi constantes, a pesar del uso de las gonadotropinas como coadyuvantes para la hiperestimulación ovárica. Las causas por las cuales esto sucede no están definidas.

En apariencia, la planeación adecuada del momento exacto para la realización de la inseminación artificial parece ser la clave; sin embargo, no siempre es posible. Al parecer, la ocurrencia del pico de LH, con la consecuente luteinización y los efectos sobre el óvulo, son los principales problemas a resolver; sin embargo, existen resultados contradictorios al respecto. Otro aspecto impor-

tante para aumentar la tasa de embarazo con inseminación artificial sería lograr el desarrollo multifolicular en lugar del monofolicular, pero para ello sería necesario evitar el pico de LH.

Por todo lo anterior se ideó el uso de los antGnRH, con el fin de evitar el pico de LH. De esta manera se logró el desarrollo multifolicular y aumentar las tasas de embarazo.

En este estudio se evaluó la eficacia de dos esquemas flexibles de uso de antGnRH en ciclos de hiperestimulación ovárica más inseminación intrauterina. Se encontró que los antagonistas son efectivos para inhibir el pico de LH y la luteinización cuando se inician con folículo dominante de 14 mm. Por lo que se refiere a las tasas de embarazo, se apreció una tendencia no significativa a aumentarlas 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 alcanza 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 hiperestimulación ovárica más inseminación intrauterina; sin embargo, debido al tamaño de la muestra de este estudio, se requieren estudios con muestras más amplias para establecer recomendaciones definitivas.

## REFERENCIAS

1. The ESHRE Capri Workshop Group. Intrauterine Insemination. Hum Reprod Update 2009;15(3):265-277.
2. Sánchez I, Amorós D, Lucco F, González S, y col. Inseminación artificial. En: Bellver J, Domingo J, ed. Manual práctico de esterilidad y reproducción humana. Madrid: McGraw-Hill, 2008;p:23-40.
3. Barros JC, Rojas JC, Molina AC, Villalobos S, y col. Factores pronósticos de embarazo en inseminación intrauterina. Ginecol Obstet Mex 2006;74:611-625.
4. Bendsorp J, Cohlen BJ, Heineman MJ, et al. Inseminación intrauterina para la subfertilidad masculina. Biblioteca Cochrane Plus, 2008, num. 2 <http://www.update-sofware.com>
5. Cantineau AEP, Cohlen BJ, Heineman MJ. Ovarian stimulations protocols (antioestrogens, 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 D01.
6. Gómez P, Juliá B, Acevedo M, Martínez M, et al. Timing ovulation for intrauterine insemination with GnRH antagonist Hum Reprod 2005;20(2):368-372.
7. Kosmas I, Tatsioni A, Kolibianakis E, Verpoest W, et al. Effects and clinical significance of GnRH antagonist administration for IUI timing in FSH superovulated cycles: a metaanalysis. Fertil Steril 2008;90:367-372.
8. Allegra A, Marino A, Coffaro F, Scaglione P, et al. GnRH antagonists-induced inhibition of the premature LH surge increases pregnancy rates in IUI-stimulated cycles. A prospective randomized trial. Hum Reprod 2007;22:101-108.
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;88:107-112.
10. Van Rumste MME, Custers LM, van der Veen F, van Wely, et al. The influence of the number of follicles on pregnancy rates in intrauterine insemination with ovarian stimulation: a metaanalysis. Hum Reprod Update 2008;14:563-570.
11. Al-Inany HG, About-Setta AM, Aboulghar M. Antagonistas de la hormona liberadora de gonadotropina para la concepción asistida. En: Biblioteca Cochrane Plus 2008, No 2 <http://www.update-sofware.com>.
12. Ludwig M, Katalinic A, Banz C, Schroeder A, et al. 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):2842-2845.
13. Ragni G, Alagna F, Brigante C, Riccaboni A, et al. 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 CB, Leader A, Olivennes F, Fluker MR, 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;21:3:632-639.
15. Crosignani PG, Somigliana E. On behalf of the Intrauterine Insemination Study Group. Effect of GnRH antagonists in FSH mildly stimulated intrauterine insemination cycles: a multicentre randomized trial. Hum Reprod 2007;22(2):500-505.
16. Lee Tsung-Hsien, Lin YuHung, Seow Kok-Min, Hwang Jiann-Loung. 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. Gomez P, Acevedo B, Chavez M, Manzanares M, et al. Multifollicular recruitment in combination with gonadotropin-releasing hormone antagonist increased pregnancy rates in intrauterine insemination cycles. Fertil Steril 2008;89:620-624.
18. 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: Panamericana, 2001.
19. Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis 1996. Fertil Steril 1997;67:817-821.
20. Merviel P, Heraud M, Grenier N, Lourdel E, et al. 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.
21. Iberico G, Vioque J, Ariza N, Lozano J, et al. Analysis of factors influencing pregnancy rates in homologous intrauterine insemination. 2004;81(5):1308-1313.
22. Rohi M, Rasmussen P, Erb K, Broch S, Rex S. Homologous intrauterine insemination. An evaluation of prognostic factors

- based on a review of 2473 cycles. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001;80:74-81.
23. Goverde AJ, Lambalk CB, McDonnell J, Schats R, et al. 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.
  24. Steures P, van der Steeg J, Mol BW, Eijkemans M, et al. CECERM (Collaborative Effort in Clinical Evaluation in Reproductive Medicine) Prediction of an ongoing pregnancy after intrauterine insemination. *Fertil Steril* 2004;82(1):45-51.
  25. Zikopoulos K, Kaponis A, Adonakis G, Sotiriadis A, et al. 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.
  26. Williams S, Hillard J, De Vane G, Yeko I, et al. A randomized, multicenter study comparing the efficacy of recombinant FSH vs recombinant FSH with Ganirelix during superovulation IUI therapy. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191(2):648-653.
  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. Cunha-Filho J. Premature LH and progesterone rise in premature insemination cycles: analysis of related factors. *Reproductive BioMedicine Online*. [www.rbmonline.com/Article](http://www.rbmonline.com/Article) 89.
  29. Ragni G, Veggetti W, Baroni E, Colombo M, et al. Comparison of luteal phase profile in gonadotrophin stimulated cycles with or without gonadotrophin releasing hormone antagonists. *Hum Reprod* 2001;16:2258-2262.
  30. Ragni G, Caliani L, Nicolosi A, Arnoldi M, et al. Preventing highorder 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.
  31. Ertunc D, Tok E, Savas A, Ozturk LL, 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.
  32. Palmer R. Strategies to reduce multiple pregnancy due to ovulation stimulation *Fertil Steril* 2009;91:1-17.