

Impacto del empleo de antagonistas GnRH en la tasa de embarazo en inseminación intrauterina conyugal

Impact of GnRH antagonists in intrauterine insemination with husband's sperm

Ramón O, Corcostegui B, Mendoza R, Etxanojauregui AD, Matorras R.

URH . Servicio de Ginecología. Hospital de Cruces, Vizcaya.

Resumen

Los agonistas GnRH representan un importante papel en los tratamientos FIV, al prevenir la luteinización prematura. Sin embargo, su uso en las inseminaciones intrauterinas conyugales no ha sido asociado con un incremento en la tasa de embarazo. Recientemente los antagonistas de la GnRH han sido introducidos en los tratamientos FIV con buenos resultados, pero hay pocos trabajos relacionados con su uso en las inseminaciones intrauterinas. En el presente trabajo, realizamos un estudio retrospectivo comprando la tasa de embarazo/ciclo con nuestro protocolo standard de estimulación en IAC (150 UI FSHr/día, iniciando el segundo día de ciclo, y monitorizando la respuesta ovárica con ecografía transvaginal y determinación de estradiol plasmático) versus la adición al protocolo estándar de antagonistas GnRH (Cetrorelix, Lab Serono, 0,25 mg./día, iniciándolo ante un folículo de 17 mm) y la misma estimulación FSH, descrita previamente, pero con la adición de 75 UI de LH (Luveris, Lab. Serono), el mismo día de la incorporación del antagonista. La tasa de embarazo/ciclo, fue significativamente mayor en el grupo con antagonistas (18,7%, 45/240) versus el grupo sin antagonistas (11,4%, 32/279), siendo menor el número de ciclos requeridos ($1,2 \pm 0,6$ vs. $1,6 \pm 0,8$ $p=0,031$). El porcentaje de embarazos múltiples en general, y el de alto grado, fue similar en ambos grupos (20% vs 18%; 6,6% vs. 9,3%). Una sorprendente alta tasa de embarazos ectópicos fue observada en el grupo con antagonistas (11,1% vs. 0%) En conclusión, la incorporación de antagonistas GnRH en los protocolos de estimulación ovárica para IAC, junto con la administración de LHr en fase folicular tardía parece una buena alternativa. Se requieren mas estudios para conocer la verdadera incidencia de embarazos ectópicos en estas pacientes.

Palabras clave: Inseminación intrauterina (IAC). Antagonistas de la GnRH. Cetrorelix. LH. Tasa de embarazo. Embarazo ectópico.

Correspondencia: Dra. Olga Ramón Martínez
U.R.H. Servicio de Ginecología. Hospital de Cruces
Plaza de Cruces s/n
48903 Vizcaya
E-mail: oramon@hcru.osakidetza.net

Summary

GnRH agonists represent an important step in IVF treatments, in order to prevent premature luteinization. However, their use in intrauterine insemination with husband's sperm (IUI) has not been associated with an increase in pregnancy rates. Recently

GnRH antagonists have been introduced in IVF treatments, with good results. However, there are few reports concerning their use in IUI. In the present work we perform a retrospective study comparing per cycle pregnancy rates with our standard IUI ovarian stimulation (150 UI FSH rec. per day, starting on the second day, and monitoring ovarian response with vaginal ultrasound and estradiol) and adjusting dose afterwards) versus the protocol adding GnRH antagonist (Cetrorelix 0,25 mg/ day, starting with 17 mm follicles) and the same FSH stimulation previously described, but with the addition of 75 UI of LH the same days where Cetrorelix was given. Per cycle pregnancy rates were significantly higher in GnRH antagonist group (18,7%, 45/240) versus no antagonist group (11,4 %, 32/279), as well as the required number of cycles to achieve pregnancy (1,2 (0,6 vs. 1,6(0,8 p=0,031). Multiple pregnancy rate and high order multiple pregnancy rate were similar in both groups (20% vs.18%; 6,6 % vs. 9,3%). A surprisingly higher ectopic pregnancy rate was observed in the antagonist group (11,1% vs. 0%) It is concluded that the inclusion of GnRH antagonists in IUI ovarian stimulation protocols, together with LH recombinant in late follicular phase seems to be a good alternative. More attention should be given to study the true incidence of ectopic pregnancy in such patients.

Key words: Intrauterine insemination. GnRH antagonist, cetrorelix. LH. Pregnancy rates. Ectopic pregnancy.

INTRODUCCIÓN

La luteinización prematura es un factor pronóstico desfavorable, que aparece hasta en el 33% de las estimulaciones ováricas. La introducción de los agonistas de la GnRh en los tratamientos de estimulación folicular para FIV/ICSI estableció una marcada mejoría de los resultados al prevenir de forma eficaz este efecto secundario, estando actualmente incorporado en la mayoría de los protocolos.

El efecto de la luteinización prematura en las inseminaciones intrauterinas está menos documentado pero su incidencia es igual de elevada y las alteraciones que produce a nivel ovocitario y/o endometrial son semejantes a las observadas en los ciclos FIV/ICSI. Sin embargo, el uso de los agonistas no se ha generalizado, al aumentar los días de tratamiento, la dosis de gonadotropinas, el coste del tratamiento, junto con una mayor incomodidad para la paciente y la ausencia de beneficios en lo que a tasa de embarazo se refiere en los estudios randomizados (1, 2).

Sin embargo los antagonistas de la GnRh consiguen el mismo efecto preventivo a las pocas horas de su administración, incorporándose durante pocos días a los protocolos habituales de estimulación, no aumentando las necesidades de gonadotropinas, ocasionando moderados incrementos en el coste y permi-

tiendo su aplicación repetitiva ciclo a ciclo, sin periodos de latencia.

Actualmente la inseminación intrauterina es el tratamiento de elección en esterilidades idiopáticas y en las secundarias a factores masculinos leves o moderados.

Aunque se han descrito tasas de embarazo por ciclo extremas (4 a 66%), habitualmente se refieren unos resultados del 10-20% por ciclo. Esta oscilación en la eficacia se observa entre distintos grupos y dentro del mismo equipo de trabajo, siendo el motivo de tales variaciones el alto número de variables pronósticas implicadas en el resultado final. Han sido descritas más de 25 variables asociadas tanto a las características clínicas de la pareja, como a la metodología utilizada, siendo la luteinización prematura una situación constante e independiente de las demás variables.

En la Unidad de Reproducción del Hospital de Cruces, la tasa de embarazo por ciclo es del 17% con oscilaciones anuales del 13 al 22%, dependiendo de los grupos poblacionales incluidos en el tratamiento. Es evidente que no podemos modificar las características clínicas de nuestros pacientes, pero con los antagonistas podemos disminuir el número de ciclos afectados de luteinización prematura, y si, esta situación endocrina disminuye la eficacia del tratamiento, su ausencia nos debería mejorar los resultados.

Desde el año 2002, venimos empleando los antagonistas de la GnRH en las inseminaciones intrauterinas para evitar los tratamientos los fines de semana (27), con buenos resultados. En el presente trabajo valoramos los resultados, con la incorporación de los antagonistas a todos nuestros protocolos de tratamiento desde septiembre de 2005.

MATERIAL Y MÉTODOS

Las condiciones que deben reunir las parejas en nuestra Unidad para incluirlas en el programa de Inseminaciones, deben ser: edad de la mujer < de 40 años, una adecuada reserva ovarica, al menos una trompa permeable, y una recuperación de ≥ 5 millones de espermatozoides móviles, como ha sido descrito previamente (3-8).

Desde Enero de 2005 a Abril de 2006 realizamos 519 ciclos de IAC en 225 parejas. Hasta Setiembre de 2005, todas las pacientes fueron estimuladas con el protocolo estándar, realizando 279 ciclos en 92 mujeres. Desde Setiembre del 2005 modificamos el protocolo de estimulación, incorporando un antagonista (Cetrotide®, Laboratorios Serono, España), realizando 240 ciclos en 133 mujeres.

Los criterios de inclusión fueron: 1) factor masculino leve, moderado, 2) esterilidad idiopática, 3) fracaso de inducción de ovulación, 4) mujeres infértiles con al menos una trompa permeable.

Nuestro manejo estándar en IAC, ha sido previamente publicado.(4) Iniciamos la estimulación de ovulación con 150 UI/día de FSH recombinante (Gonal F®, Laboratorios Serono, España; Puregon®, Laboratorios Organon, España), desde el 2º día del ciclo menstrual, ajustando la dosis según la respuesta folicular (foliculometría transvaginal y estradiol plásmico). En el protocolo modificado con antagonistas, administramos el Cetrotide® con diámetros foliculares de 16 a 20 mm,

manteniéndolo hasta el día de la HCG, suplementando la estimulación FSH con 75 UI/día de LH recombinante (Luveris®, Laboratorios Serono, España).

Administramos 250 mcg de rec HCG (Ovitrelle, Laboratorios Serono, España) cuando observamos al menos 3 folículos \geq de 18 mm, con un nivel de estradiol > de 600 pg./ml. Si el número de folículos reclutados es inferior a 3, suspendemos la realización de la inseminación, recomendando las relaciones coitales. Si el número de folículos es superior a 5, lo transformamos en ciclo de Fertilización in Vitro o cancelamos la estimulación (7).

Realizamos una única inseminación por ciclo a las 37-39 horas post HCG efectuando 6 ciclos de inseminación por paciente si no se consigue previamente el embarazo.

Las muestras de semen son preparadas con Pure sperm (Laboratorios NidaCom, Suecia), como describimos previamente. La fase lutea fue suplementada con Progesterona micronizada vaginal (Utrogestan®, Laboratorios Besins-Iscovesco, Paris, Francia) a dosis de 200 mg cada 12 Horas. El embarazo se definió como la existencia de un saco gestacional visible por ecografía transvaginal a las 5-6 semanas.

La metodología del estudio consistió en comparar los resultados en las pacientes con el tratamiento estándar y en las pacientes con antagonistas. Para el estudio estadístico se emplearon el test de Chi cuadrado y la t de Student, según los habituales criterios de aplicabilidad.

RESULTADOS

La tasa de embarazo por ciclo fue del 18,7% (45/240) en el grupo del antagonista, frente a 11,4% (32/279) en el grupo sin antagonista, siendo las diferencias estadísticamente significativas ($p>0,05$) (Tabla1).

Tabla 1
Resultados IAC (Enero 2005 - Abril 2006)

	Total	Con Antagonistas	Sin Antagonistas	
Nº pacientes	225	133	92	
Nº ciclos	519	240	279	
Embarazos	77	45	32	
Emb./ciclo (%)	14,8	18,7	11,4	P=0.025
Emb./paciente	34,2	33,8	34,8	
Ciclo/paciente	2,5	1,2 \pm 0,6	1,6 \pm 0,8	P=0.031

La tasa de embarazo por paciente fue semejante en ambos grupos: 33,8% (45/133) en el grupo antagonista, frente 34,8% (32/92) en el grupo sin antagonista, careciendo las diferencias de significación estadística (Tabla 1). Sin embargo el número de ciclos necesarios para conseguir el embarazo fue sensiblemente menor ($1,2 \pm 0,6$ vs. $1,6 \pm 0,8$ $p=0,031$).

La proporción de embarazos múltiples fue similar en ambos grupos (18% sin antagonistas y 20% con antagonistas). También fue similar la tasa de abortos (18% en ambos grupos). No tuvimos ningún embarazo ectópico en el grupo sin antagonistas, mientras que en el grupo con antagonistas observamos 6 embarazos ectópicos (11,1%) (Tabla 2).

Tabla 2
Evolución de los embarazos

	Sin Antagonistas	Con Antagonistas	
Simple	62,5% (20)	55,5% (25)	ns
Múltiple	18% (6)	20% (9)	ns
Múltiple alto grado	9,3% (3)	6,6% (3)	ns
Abortos	18% (6)	18% (6)	ns
Ectópicos	0	11,1% (5)	ns

El análisis de las tasas de embarazo a lo largo de los días de la semana mostró una evolución similar, con resultados siempre superiores para el grupo de antagonistas en todos los días. Merece destacarse que las tasas de embarazo los martes fueron sensiblemente inferiores en ambos grupos, siendo manifiestamente más bajas en el grupo sin antagonistas (Tabla 3).

DISCUSIÓN

Actualmente, la inseminación intrauterina es el tra-

tamiento de elección en esterilidades secundarias a factores femeninos y masculinos leves-moderados, refiriéndose generalmente unas tasas de embarazo del 10-20%. En nuestra Unidad la tasa de embarazo por ciclo en los últimos 10 años es del 17%, con oscilaciones anuales del 13 al 22%.

Sin embargo la tasa de embarazo desde enero a septiembre de 2005 fue la más baja de nuestra casuística: 11%. Tras revisar los criterios de inclusión, indicaciones y metodología, observamos como variable más importante un amplio incremento en el número de inseminaciones realizadas lunes y martes (123/279:45% del total) La imposibilidad de realizar tratamientos los fines de semana y festivos, nos obliga a demorar 24-48 horas la realización de las inseminaciones.

Sabemos que la luteinización prematura es una complicación de las estimulaciones ováricas que empeora los resultados reproductivos, independientemente de la técnica utilizada, con una incidencia del 25 al 33%. Su aparición está en relación con altas dosis de estradiol circulante (9) y/o con la receptividad LH inducida por los incrementos de FSH en las células de la granulosa (10). Está asociada a bajas tasas de implantación y embarazo (11) ya que aunque no se afecta la calidad ovocitaria, tasa de fertilización ni calidad embrionaria como se observa en estudios realizados en donantes de ovocitos, (12, 13) tiene un impacto negativo sobre el endometrio originando cambios secretores en fase folicular tardía y disociaciones estroma-glandulares en fases luteas tardías (14).

La propia estimulación genera el riesgo de luteinización, pero la prolongación de la fase folicular (inseminaciones de lunes y/o martes) aumenta los valores de estradiol circulantes y podría incrementar la incidencia de esta complicación, y el número de ovulaciones espontáneas, por lo que la incorporación de un bloqueo hipofisario a nuestros protocolos era obligada, intentando disminuir estas situaciones, y optimizar nuestros resultados.

El efecto de la luteinización prematura sobre los resultados de la IAC ha sido poco estudiado, Manzi (15) observa que la presencia de una luteinización es-

Tabla 3
Inseminaciones de Lunes y Martes

	Lunes	Martes	Mie-Jue-Vie	Total
Sin Antagonistas	15,1% 13/86	2,7% 1/37	11,5% 18/156	11,4% 32/279
Con Antagonistas	24,6% 18/73	10,5% 4/38	17,8% 23/129	18,7% 45/240

pontanea, reduce la tasa de embarazo por ciclo al 11,1%, frente a un 26,3% cuando no se produce, observando un 90% de abortos en las gestaciones producidas en ciclos luteinizados frente al 44,3% en los ciclos sin luteinización. Igualmente Younis observa que la tasa acumulativa de embarazos tras 4 ciclos de IAC es de 15,8% cuando estuvo presente la luteinización, frente al 41,7% cuando la progesterona era < 1 ng/ml (38).

El bloqueo hipofisario efectuado por los agonistas de la GnRh reduce drásticamente la aparición de esta complicación. La incidencia de luteinización prematura en los ciclos FIV, con el uso de agonistas es del 1,3%-2,8% (39, 40) incorporándose desde 1984 a los protocolos de estimulación ovárica en los ciclos de Fertilización in Vitro aunque su uso en los ciclos de inseminación intrauterina ha sido limitado.

Manzi (15) en un estudio retrospectivo, encontró que el bloqueo hipofisario utilizando agonistas, en mujeres afectadas por la luteinización precoz, mejoraba la tasa de embarazos, pasando del 11,1 a 18,1% emb/ciclo. Gagliardi, en otro estudio similar, encontró una tasa de embarazo ciclo del 26,5% en las estimulaciones con incorporación del agonista, frente al 16% cuando no lo utilizaba ($p < 0.05$) (16), en línea con nuestros hallazgos. Estos resultados no fueron confirmados por otros autores en estudios prospectivos (17, 1) por lo que junto con un aumento de los días de tratamiento, el aumento de gonadotropinas, el incremento del coste, el disconfort de las pacientes, y la ausencia de beneficios en los estudios prospectivos randomizados, su uso no se generalizó.

Los antagonistas de la GnRH inducen una rápida y profunda supresión de la función hipofisaria, al bloquear competitivamente los receptores GnRh hipofisarios (18), reduciendo la incidencia de luteinizaciones al 0,9-3% (19). Esta supresión es dosis dependiente, tanto en intensidad, como en duración (20, 21).

La eficacia de los antagonistas para evitar las luteinizaciones prematuras no es objeto de discusión. Su aplicación en inseminaciones intrauterinas es reciente y escasa. Los grupos que las utilizan tienen como objetivos no solo la mejora de resultados sino también la posibilidad de demora en la ovulación para evitar días especiales, disminuir los síndromes de hiperestimulación, e incluso reducir la tasa de embarazo múltiple (22, 30).

Con esta hipótesis de trabajo realizamos desde Setiembre de 2005 a Abril de 2006, 240 ciclos en 133 pacientes obteniendo 32 embarazos. El bloqueo hipofisario preventivo del pico de LH, se asocio a una tasa de embarazo/ciclo significativamente superior (18,7 vs. 11,4; $p = 0,025$), así como a la consecución

del embarazo en un menor numero de ciclos (1, 2 (0.6 vs. 1,6 ($0,8 p = 0,031$)). Una prolongación de la estimulación ovárica puede tener mas incidencia de luteinización, pero también nos ofrece un mayor numero de folículos maduros, estableciéndose un frágil equilibrio entre los dos efectos. Así en las inseminaciones realizadas los lunes, con demora en el desencadenamiento de la ovulación de 24 a 48 horas, la tasa de embarazo/ciclo, fue superior a las encontradas globalmente, tanto en los ciclos sin bloqueo hipofisario (15,1% vs. 11,4%), como cuando se efectuaba el bloqueo con antagonistas (24,6 vs 18,7%). Esta situación puede ser una consecuencia del mayor numero de folículos maduros que se obtienen con la prolongación de la fase folicular.

Sin embargo demoras superiores (inseminaciones realizadas los martes) empeoran los resultados, observando una tasa de embarazo/ciclo del 2.7% en inseminaciones realizadas sin bloqueo, frente al 10.5 cuando se efectúa con bloqueo hipofisario., lo que nos induce a pensar en una mayor incidencia de luteinizaciones y/o ovulaciones (ciclos sin bloqueo) y a un efecto protector limitado del pico de LH cuando efectuamos el bloqueo hipofisario en fases foliculares muy tardías en demoras superiores a 24 horas.

La capacidad preventiva de la luteinización prematura ejercida por los antagonistas, su comodidad de uso y nuestra experiencia previa nos llevó a su incorporación a nuestros protocolos de estimulación. Los resultados están en la misma línea de los pocos trabajos en los que se incorpora los antagonistas en las inseminaciones. Gómez Palomares, encuentra una tasa de embarazo del 38% cuando utiliza antagonistas frente al 14% cuando no los utiliza (22). Otros autores encuentran tasas de embarazo/ciclo del 34,4% (29) al 50% (30). Sin embargo otros grupos no encuentran resultados diferentes con el uso de los antagonistas refiriendo tasas de embarazo ciclo del 12% (23).

En un trabajo previo de nuestro grupo (27), al analizar los antagonistas en la inseminación intrauterina, describimos una elevada incidencia de embarazo múltiple de alto grado, lo que nos hizo plantear que si ello se confirmaba, podía representar un importante inconveniente de dicho régimen terapéutico. Sin embargo en nuestro actual trabajo, tanto la tasa de embarazo múltiple, como la de embarazo múltiple de alto grado, fueron muy semejantes en ambos grupos, por lo que podemos descartar el temor inicial en relación con el embarazo múltiple de alto grado.

En cambio, en el presente trabajo, hemos encontrado una elevadísima y sorprendente incidencia de embarazo ectópico en el grupo con antagonistas. Este hecho no había sido previamente descrito ni en nues-

tra serie, ni en otras similares, por lo que pensamos que se trata de un hecho casual, al que no obstante, habrá que prestar mas atención.

Como en otras variables influyentes en los resultados de las Inseminaciones, los datos son controvertidos y serán necesarios mas trabajos prospectivos, que determinen la influencia de los antagonistas en los resultados de la IAC. Sin embargo la confianza en el efecto supresor de los picos de LH, permite que su incorporación a los protocolos de estimulación, evite, de forma general, una situación que empeora la implantación de los embriones, al alterar la arquitectura endometrial producida por la luteinización.

Respecto a la sistemática de administración de la medicación, los antagonistas pueden administrarse en protocolo fijo, comenzando su administración a los 6 días de inicio de la estimulación o en protocolo variable, cuando al menos un folículo tenga 14 mm, no habiendo diferencias estadísticamente significativas en cuanto a tasas de embarazos entre ambas formas de aplicación, en los ciclos FIV (31).

El uso de antagonistas en folículos de tamaño superior a 17 mm ha sido descrito recientemente (26, 27, 32) con buena eficacia, a pesar de que con tamaños foliculares superiores a 14 mm, es mas frecuente la aparición del pico de LH. Sin embargo el mecanismo de acción de los antagonistas, permite prevenir y abolir el pico de LH, cuando este se ha iniciado, tanto en los ciclos naturales como estimulados, antes de las 24 horas de su administración (33).

En el año 2002 iniciamos la aplicación de antagonistas, solo en aquellos ciclos, en que debíamos demorar la inseminación 24 a 48 horas, por la presencia del fin de semana, en mujeres con desarrollos foliculares de 16 a 20 mm, encontrando unos resultados similares a los ciclos realizados sin demorar la ovulación (16,5% vs 15,7%) (27).

Igualmente Checa, demuestra la eficacia de los antagonistas para frenar el pico de LH, en folículos de mas de 17 mm, con una tasa de embarazo del 20%/ciclo, en IAC (26). Mas recientemente, Doldi estudia las diferencias entre la aplicación del antagonista en folículos de 14-15 mm y 16-17 mm, en ciclos FIV, no encontrando diferencias en el numero de ovocitos recuperados, aunque si fue significativa la menor proporción de ovocitos en MII (32).

El bloqueo hipofisario, producido por los antagonistas, condiciona una disminución de los niveles circulantes de FSH y de LH. La producción androgénica tecal precisa valores mínimos de 1,5 IU/L de LH pero estos valores son insuficientes para mantener la actividad aromatasa, cuando la FSH disminuye, necesitando valores plasmáticos $\geq 2,5$ IU/L para mantener

un adecuado sustrato androgénico, la actividad aromatasa y una correcta producción estrogénica (34).

En la mujer con ciclos menstruales regulares, el efecto supresivo en la LH es mayor en el momento de la ovulación (36). Esta disminución de la LH plasmática es mas pronunciada en los ciclos estimulados (\downarrow 94%) (33).

Se han observado valores de LH de 0,9 IU/L, en los ciclos con antagonistas (24) por debajo del umbral necesario para mantener el sustrato que necesitan las células de la granulosa para la producción de estrógenos y péptidos necesarios para la diferenciación celular, habiéndose descrito disminuciones de los valores de estradiol en el 35% de donantes tratadas con FSHr y antagonistas, produciendo una tasa de embarazo/ciclo en receptoras de 15% frente al 54% que se producía, cuando los embriones procedían de donantes sin alteración de la curva de estradiol (35)

Utilizando el mismo modelo (donantes de óvulos) se observo que la suplementación con 75 UI de LH r desde el día de administración del antagonista produjo tasas de embarazo del 51% en receptoras, frente al 30%, cuando se transferían embriones obtenidos de ovocitos en cuya pauta de estimulación no estaba incluida la LH (36).

Aunque la suplementacion con LH es controvertida, incorporamos 75 UI /día de LHr el mismo día de la administración del Antagonista y hasta la administración de HCG a nuestro protocolo de estimulación, considerando el importante déficit de LH, producido por la administración de antagonistas en fases tan tardías del desarrollo folicular, pudiendo sobrepasar el valor umbral de LH (37) y generar situaciones hormonales subóptimas que lesionaran la salud ovocitaria. Por el mismo motivo, no disminuimos la dosis de FSH. Una tasa de embarazo por ciclo del 18% avalan por lo menos, la ausencia del efecto negativo de la suplementacion con LH.

En síntesis, en nuestro estudio el empleo de antagonistas y LH, se asoció a superiores tasas de embarazo. Si bien no se trata de datos absolutamente concluyentes (por la naturaleza no randomizada de nuestro trabajo, y por utilizar como control el grupo mas reciente, cuya tasa de embarazo era sensiblemente más baja que la media en nuestro centro) nuestra propuesta terapéutica es recomendar el empleo de los antagonistas con LH en el manejo del ciclo de inseminación intrauterina.

Los antagonistas pueden ser la llave que permita abrir o cerrar la secreción gonadótropa hipofisaria. Su incorporación es reciente y la experiencia en su utilización limitada, en general, a los protocolos de FIV/ICSI, han demostrando una alta eficacia en la

prevención del pico de LH, pero con resultados inferiores a los obtenidos en ciclos con agonistas (37).

Necesitamos estudios prospectivos randomizados más amplios hasta determinar su eficacia, establecer las dosis apropiadas y concretar los protocolos de estimulación, que no tienen porque ser los utilizados bajo agonistas, teniendo siempre como objetivo cumplir los requisitos fisiológicos de maduración ovocitaria y receptividad endometrial.

BIBLIOGRAFÍA

1. **Dodson WC, Walmer DK, Hughes CL Jr, Yancy SE, Haney AF.:** Adjunctive leuprolide therapy does not improve cycle fecundity in controlled ovarian hyperstimulation and intrauterine insemination of subfertile women. *Obstet Gynecol.* 1991; 2: 187-190.
2. **Karlstrom PO, Bergh T, Lundkvist O.:** Addition of gonadotrophin-releasing hormone agonist and/or two inseminations with husband's sperm do not improve the pregnancy rate in superovulated cycles. *Acta Obstet Gynecol Scand,* 2000; 1: 37-42.
3. **Matorras R, García F, Corcostegui B, Neyro JL, Montoya F, Mendoza R, Rodríguez-Escudero FJ.:** Primeros resultados de un programa de inseminación artificial conyugal. *Actua Obstet Ginecol,* 1991; 3: 256-262.
4. **Matorras R, García F, Corcostegui B, Ramón O, Montoya F, Rodríguez-Escudero FJ.:** Factors that influence the outcome of the intrauterine insemination with husband's sperm. *Clin Exper Obstet Gynecol,* 1994; 31: 38-44.
5. **Matorras R, Corcostegui B, Pérez C, Mandiola M, Mendoza R, Rodríguez-Escudero FJ.:** Sperm morphology analysis (strict criteria) in male infertility is not a prognostic factor in intrauterine insemination with husband's sperm. *Fertil Steril,* 1995; 63: 604-607.
6. **Matorras R, Pérez C, Corcostegui B, Pijoan JI, Ramón O, Delgado P, Rodríguez Escudero FJ.:** Treatment of the male with follicle - stimulating hormone in intrauterine insemination with husband's spermatozoa: a randomized study. *Hum Reprod,* 1997; 12: 24-28.
7. **Matorras R, Recio V, Corcostegui B, Rodríguez-Escudero FJ.:** Recombinant human follicle stimulating hormone versus highly purified urinary FSH: a randomized study in intrauterine insemination with husband's sperm. *Hum Reprod,* 2000; 15: 1231-1234.
8. **Matorras R, Corcostegui B, Mendoza R, Ramón O, Aparicio V, Uriarte MT, Rodríguez-Escudero FJ.:** Converting an IVF cycle to IUI in low responders with at least 2 follicles. *J Reprod Med,* 2003; 48: 789-791.
9. **Goh HH, Ratnam SS.:** The gonadotrophin surge in humans: its mechanism and role in ovulatory function. A review. *Ann Acad Med Singapore,* 1990; 4: 524-529.
10. **Ubaldi F, Camus M, Smitz J, Bennink HC, Van Steirteghem A, Devroey P.:** Related Articles, Links Premature luteinization in vitro fertilization cycles using gonadotrophin-releasing hormone agonist (GnRH-a) and recombinant follicle-stimulating hormone (FSH) and GnRH-a and urinary FSH. *Fertil Steril,* 1996; 2: 275-280.
11. **Hamori M, Stuckensen JA, Rumpf D, Kniewald T, Kniewald A, Kurz CS.:** Premature luteinization of follicles during ovarian stimulation for in-vitro fertilization. *Hum Reprod,* 1987; 8: 639-643.
12. **Hofmann GE, Bentzien F, Bergh PA, Garrisi GJ, Williams MC, Guzman I, Navot D.:** Premature luteinization in controlled ovarian hyperstimulation has no adverse effect on oocyte and embryo quality. *Fertil Steril.* 1993; 4: 675-679.
13. **Melo MA, Meseguer M, Garrido N, Bosch E, Pellicer A, Remohi J.:** The significance of premature luteinization in an oocyte-donation programme. *Hum Reprod,* 2006; 6: 1503-1507
14. **Ezra Y, Simon A, Sherman Y, Benshushan A, Younis JS, Laufer N.:** The effect of progesterone administration in the follicular phase of an artificial cycle on endometrial morphology: a model of premature luteinization. *Fertil Steril.* 1994; 1: 108-112.
15. **Manzi DL, Dumez S, Scott LB, Nulsen JC.:** Selective use of leuprolide acetate in women undergoing superovulation with intrauterine insemination results in significant improvement in pregnancy outcome. *Fertil Steril.* 1995; 4: 866-873.
16. **Gagliardi CL, Emmi AM, Weiss G, Schmidt CL.:** Gonadotrophin-releasing hormone agonist improves the efficiency of controlled ovarian hyperstimulation/intrauterine insemination. *Fertil Steril.* 1991; 5: 939-944.
17. **Nuojua-Huttunen S, Tuomivaara L, Juntunen K, Tomas C, Martikainen H.:** Long gonadotrophin releasing hormone agonist/human menopausal gonadotrophin protocol for ovarian stimulation in intrauterine insemination treatment. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1997; 1: 83-87.
18. **Al-Inany H, Aboulghar M.:** Gonadotrophin-releasing hormone antagonists for assisted conception. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; 4: CD001750.
19. **Felberbaum RE, Albano C, Ludwig M, Riethmuller-Winzen H, Grigat M, Devroey P, Diedrich K.:** Ovarian stimulation for assisted reproduction with HMG and concomitant midcycle administration of the GnRH antagonist cetrorelix according to the multiple dose protocol: a prospective uncontrolled phase III study. *Hum Reprod.* 2000; 5: 1015-1020.

20. **Leroy I, d'Acremont M, Brailly-Tabard S, Frydman R, de Mouzon J, Bouchard PA.:** Single injection of a gonadotrophin-releasing hormone (GnRH) antagonist (Cetrorelix) postpones the luteinizing hormone (LH) surge: further evidence for the role of GnRH during the LH surge. *Fertil Steril.* 1994; 3: 461-467.
21. **Hohmann FP, Laven JS, Mulders AG, Oberye JJ, Mannaerts BM, de Jong FH, Fauser BC.:** LH suppression following different low doses of the GnRH antagonist ganirelix in polycystic ovary syndrome. *J Endocrinol Invest.* 2005; 11: 990-997.
22. **Gómez-Palomares JL, Julia B, Acevedo-Martín B, Martínez-Burgos M, Hernández ER, Ricciarelli E.:** Timing ovulation for intrauterine insemination with a GnRH antagonist. *Hum Reprod.* 2005; 2: 368-372.
23. **Williams RS, Hillard JB, 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. *Am J Obstet Gynecol.* 2004; 2: 648-651.
24. **Zikopoulos K, Kaponis A, Adonakis G, Sotiriadis A, Kalantaridou S, Georgiou I, Paraskevidis E.:** A prospective randomized study comparing gonadotrophin-releasing hormone agonists or gonadotropin-releasing hormone antagonists in couples with unexplained infertility and/or mild oligozoospermia. *Fertil Steril.* 2005; 5: 1354-1362.
25. **Antoine JM.:** GnRH antagonists in insemination: can we avoid weekends? *J Gynecol Obstet Biol Reprod.* 33(Pt 2): 50-52.
26. **Checa MA, Prat M, Robles A, Carreras R.:** Use of gonadotropin-releasing hormone antagonists to overcome the drawbacks of intrauterine insemination on weekends. *Fertil Steril.* 2006; 3: 573-577.
27. **Matorras R, Ramón O, Expósito A, Corcostegui B, Ocerin I, González-Lopera S, Rodríguez-Escudero FJ.:** Gn-RH antagonists in intrauterine insemination: the weekend-free protocol. *J Assist Reprod Genet.* 2006; 2: 51-54.
28. **Ragni G, Vegetti W, Baroni E, Colombo M, Arnoldi M, Lombroso G, Crosignani PG.:** Comparison of luteal phase profile in gonadotrophin stimulated cycles with or without a gonadotrophin-releasing hormone antagonist. *Hum Reprod.* 2001; 11: 2258-2262.
29. **Ragni G, Caliani I, Nicolosi AE, Arnoldi M, Somigliana E, Crosignani PG.:** Preventing high-order multiple pregnancies during controlled ovarian hyperstimulation and intrauterine insemination: 3 years' experience using low-dose recombinant follicle-stimulating hormone and gonadotropin-releasing hormone antagonists. *Fertil Steril.* 2006; 3:619-624.
30. **Ragni G, Alagna F, Brigante C, Riccaboni A, Colombo M, Somigliana E, Crosignani PG.:** GnRH antagonists and mild ovarian stimulation for intrauterine insemination: a randomized study comparing different gonadotrophin dosages. *Hum Reprod.* 1:54-58, 2004
31. **Al-Inany H, Aboulghar MA, Mansour RT, Serour GI.:** Optimizing GnRH antagonist administration: meta-analysis of fixed versus flexible protocol. *Reprod Biomed Online.* 2005; 5: 567-570.
32. **Doldi N, Persico P, Marsiglio E, Di Sebastiano F, Di Puppo F, Ferrari A.:** The use of Gonadotrophin-releasing hormone antagonist at different follicle size. 12th World Congress of Gynaecological Endocrinology. Abstract Book. Florencia, 2006 pg108.
33. **Christin-Maitre S, Olivennes F, Dubourdiou S, Chabbert-Buffet N, Charbonnel B, Frydman R, Bouchard P.:** Effect of gonadotrophin-releasing hormone (GnRH) antagonist during the LH surge in normal women and during controlled ovarian hyperstimulation *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2000;. 6: 721-726.
34. **Sullivan MW, Stewart-Akers A, Krasnow JS, Berga SL, Zeleznik AJ.:** Ovarian responses in women to recombinant follicle-stimulating hormone and luteinizing hormone (LH): a role for LH in the final stages of follicular maturation. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999; 1: 228-232.
35. **Lindheim SR, Morales AJ.:** GnRH antagonists followed by a decline in serum estradiol results in adverse outcomes in donor oocyte cycles. *Hum Reprod.* 2003; 10: 2048-2051.
36. **Acevedo B, Sánchez M, Gómez JL, Cuadros J, Ricciarelli E, Hernández ER.:** Luteinizing hormone supplementation increases pregnancy rates in gonadotropin-releasing hormone antagonist donor cycles. *Fertil Steril.* 2004; 2: 343-347.
37. **Filicori M, Cognigni GE, Pocognoli P, Ciampaglia W, Bernardi S.:** Current concepts and novel applications of LH activity in ovarian stimulation. *Trends Endocrinol Metab.* 2003; 6: 267-273.
38. **Younis JS, Haddad S, Matilsky M, Ben-Ami M.:** Premature luteinization: could it be an early manifestation of low ovarian reserve?. *Fertil Steril.* 1998; 3: 461-465
39. **Borm G, Mannaerts B.:** Treatment with the gonadotrophin-releasing hormone antagonist ganirelix in women undergoing ovarian stimulation with recombinant follicle stimulating hormone is effective, safe and convenient: results of a controlled, randomized, multicentre trial. The European Orgalutran Study Group. *Hum Reprod.* 2000; 15: 1490-1498.
40. **Olivennes F, Belaisch-Allart J, Empereire JC, Dechaud H, Alvarez S, Moreau L, Nicollet B, Zorn JR, Bouchard P, Frydman R.:** Prospective, randomized, controlled study of in vitro fertilization-embryo transfer with a single dose of a luteinizing hormone-releasing hormone (LH-RH) antagonist (cetrorelix) or a depot formula of an LH-RH agonist (triptorelin). *Fertil Steril.* 2000; 73: 314-320.