

## **Efectos de la adición de un análogo de la GnRH (acetato de leuprorelina) a la FSHr en los protocolos de estimulación ovárica para ciclos de inseminación artificial**

*Effect of the addition of GnRH agonist (leuprolide acetate) to FSHr in the protocols of ovarian stimulation for artificial insemination cycles*

Carrera J<sup>1</sup>, Estrada LI<sup>2</sup>, Sarquella J<sup>3</sup>, Soriano P<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Unitat Reproducció. Hospital de Figueres. <sup>2</sup>Servei Neurofisiologia. Hospital JOAN XXIII. Tarragona. <sup>3</sup>Laboratori Reproducció Humana, Clínica Girona. <sup>4</sup> Servei Anàlisis Clíniques. Hospital de Figueres.

### **Resumen**

**Objetivo:** evaluar los efectos de la adición de un análogo de la GnRH (acetato de leuprorelina) a la FSHr, en pacientes bajo tratamiento inductor de ovulación para inseminación artificial.

**Diseño:** estudio clínico randomizado y prospectivo.

**Ambito:** Hospital Comarcal

**Pacientes:** 60 pacientes con diagnóstico de esterilidad primaria con criterios de inclusión para IAC. Se excluyen pacientes con diagnóstico de SOPQ y endometriosis.

**Intervención:** 30 pacientes recibieron tratamiento con acetato de leuprorelina 1 mg/24 horas sc. a partir 21 días del ciclo (protocolo pauta larga) y a partir 3er día del ciclo 0,5 mg junto con 100 unidades de folitropina beta sc / 24 horas. 30 pacientes recibieron a partir del 3er día del ciclo folitropina beta 100 unidades sc. / 24 horas, como tratamiento único.

**Parámetros analizados:** dosis FSH, días de tratamiento, niveles estradiol, número de folículos > 17mm, tasa embarazos, tasa abortos, tasa gestaciones múltiples, incidencia de SHO.

**Resultados:** El grupo de pacientes tratados conjuntamente con acetato de leuprorelina y folitropina presentaron un incremento significativo de la dosis requerida de FSH, de los días de tratamiento, niveles de estradiol, nº de folículos > 17 mm, tasa de gestación, tasa de gestación múltiple e incidencia de SHO.

**Conclusiones:** La utilización conjunta de un análogo de GnRh y Folitropina obtiene un incremento significativo en la tasa de gestación, objetivo principal en IUI, aunque es a costa de un incremento del coste del proceso y de efectos indeseables (SHO y gestaciones múltiples).

**Palabras clave:** Inseminación intrauterina. Infertilidad. aGnRH, FSHr.

---

**Correspondencia:** Dr. J.Carrera Rotllan.  
Servei Ginecologia i Obstetricia  
Hospital de Figueres  
Rda. Rector Arolas s/n.  
17600 - Figueres  
24586jcr@comb.es

## Summary

**Objective:** *to assess the results of addition of GnRH analogue (leuprolide acetate) over intrauterine insemination cycles in patients treated with FSHr.*

**Design:** *prospective and randomised clinical study*

**Setting:** *Region Hospital*

**Patients:** *60 patients with diagnosis of primary sterility and with inclusion criterions for IUI. Were excluded patients with diagnosis of polycystic ovary and endometriosis.*

**Intervention(s):** *30 patients were treated with leuprolide 1 mg / sc / 24 hours from luteal phase (long protocol) and in third day of menstrual cycle 100 units of folitropin beta were added. The other 30 patients were treated only with 100 units of folitropin beta from third day of menstrual cycle.*

**Main outcome measures:** *total FSHr dose, days of treatment, E2 levels, number of follicles > 17mm, pregnancy rates, number of miscarriages, multiple pregnancy rates and OHSS rates.*

**Results:** *the group of patients treated with leuprolide acetate and FSHr had a significant increased in total FSHr dose, days of treatment, E2 levels, number of follicles > 17 mm, pregnancy rates, multiple pregnancy rates and incidence of OHSS.*

**Conclusions:** *the use of in addition to FSHr allow to obtain a significant increase in pregnancy rates, although this group of patients had an increase of cost, multiple pregnancy and incidence of OHSS*

**Keywords:** *intrauterine insemination. infertility. aGnRH, FSHr.*

La inseminación intrauterina (IUI) es una de las técnicas más habituales dentro de la reproducción asistida. Su primera descripción se remonta a hace más de 200 años, cuando John Hunter inyectó el fluido seminal de un paciente con hipospadias en la vagina de su mujer, obteniendo un embarazo normal(1). Desde entonces la IUI ha pasado por diversas etapas de mayor o menor utilización con unos resultados variables. La generalización de su utilización empezó a finales de los 80 y principios de los 90, cuando una serie de estudios comprobaron que la combinación de superovulación e IUI obtenía una tasa de gestación cuatro veces superior que la IUI aislada (2). Un primer objetivo dentro de la IUI es el hecho de reducir los efectos de factores que pueden impedir la progresión de los espermatozoides, tales como la acidez vaginal, hostilidad del moco cervical y el beneficio de depositar sólo espermatozoides móviles. Un segundo objetivo es producir una superovulación que aumente las posibilidades de conseguir la gestación. Así la IUI se ha convertido en la técnica de primera elección en el tratamiento de parejas estériles con normalidad tubárica y seminal.

En los protocolos de estimulación ovárica para conseguir una superovulación se han utilizado varios fármacos como: clomifeno, gonadotrofinas, agonistas de GnRH, y hCG. Dentro de los más utilizados cabe destacar las gonadotrofinas, bien urinarias o recombinantes. No obstante las cifras de embarazos obtenidas con la utilización aislada de estos fármacos no han

conseguido superar unas tasas de gestación de entre el 9-14 % dependiendo de los estudios (3).

La utilización conjunta de análogos de la GnRH y gonadotrofinas en fecundación in vitro permitió obtener un incremento significativo de la tasa de gestación (4), al compararlo con la utilización aislada de gonadotrofinas. Esto fue debido a que la utilización de análogos permitió una disminución de los niveles basales de LH, la desaparición de picos indeseables de LH y un aumento de la calidad ovocitaria. (5) A partir de este hecho se realizaron varios trabajos en IUI utilizando combinaciones de gonadotrofinas y análogos de GnRH para intentar incrementar las tasas de embarazo. Los resultados obtenidos fueron contradictorios, con estudios que recomendaban su utilización (6) y otros que la descartaban (7). La mayoría de estos estudios se realizaron con gonadotrofinas urinarias. Pocos estudios han analizado los resultados obtenidos con la utilización conjunta de análogos de GnRH y gonadotrofinas recombinantes.

El objetivo de este trabajo es analizar los efectos de la utilización conjunta de un análogo de la GnRH y gonadotrofinas recombinantes sobre los resultados obtenidos en la IUI.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se incluyeron en el estudio 60 pacientes con diagnóstico de esterilidad primaria y con criterios de in-

clusión para primer ciclo de IUI. Todas las pacientes eran de raza caucásica y de una edad inferior a 37 años. Los estudios practicados fueron en las pacientes analítica hormonal en los días 3 (FSH, LH, 17 B-estradiol) y 21 del ciclo (progesterona), junto con las serologías para Lues, Toxoplasma, Rubeola, HbsAg, HVC y HIV. Asimismo se practicaron estudios de la función tiroidea, determinación de los niveles de prolactina, ecografía vaginal e histerosalpingografía. En las pacientes en que se halló alguna anomalía en la ecografía y/o histerosalpingografía, se realizó Laparoscopia e Histeroscopia. En sus parejas se realizaron los estudios de serología de Lúes, HbsAg, HVC, HIV, junto con un seminograma, cultivo seminal y test de recuperación espermática. Fueron excluidas del estudio las pacientes con diagnóstico clínico y ecográfico de síndrome de ovario poliquístico, diagnóstico laparoscópico de endometriosis, FSH > 15 u. en 3er día del ciclo, HSG y/o Laparoscopia con ambas trompas no permeables y parejas con REM < 3 x 10<sup>6</sup>. Asimismo fueron excluidas las pacientes en que se hallaron alteraciones importantes de la función tiroidea, hiperprolactinemia y serología HIV positiva en alguno de los miembros de la pareja.

Previamente a su inclusión en el estudio las pacientes fueron informadas de las características y del objetivo del estudio, dando su conformidad escrita para la realización del trabajo.

Mediante distribución por números aleatorios las 60 pacientes fueron randomizadas en 2 grupos compuestos por 30 pacientes cada uno de ellos. El grupo A lo constituían 30 pacientes que recibieron a partir del 3er día del ciclo 100 unidades de folitropina beta (PUREGON) vía subcutánea cada 24 horas. El grupo B fue constituido por 30 pacientes que a partir del 21 día del ciclo recibieron acetato de leuprorelina (PROCRIN) 1 mg / 24 horas /sc, y a partir del 3er día del siguiente ciclo 0,5 mg de acetato de leuprorelina y 100 unidades de folitropina beta/24 horas/sc.

Se realizaron controles ecográficos (valoración endometrial y tamaño folicular) y analíticos (17 B-estradiol) a partir del 5º día de estimulación con folitropina. Si la respuesta era considerada insuficiente (estradiol < 50 y/o folículos < 10 mm) se incrementaba la dosis de folitropina en 25 unidades diarias, realizando un nuevo control a los 4 días del cambio de tratamiento. Cuando la respuesta se consideraba adecuada se mantenía el mismo esquema terapéutico y se realizaban nuevos controles ecográficos y analíticos a las 48-72 horas, hasta que como mínimo un folículo o un máximo de 3 alcanzaban un tamaño de 18 mm. En ese momento se inducía la ovulación mediante la administración de 10.000 unidades de B-hCG vía intra-

muscular. Entre las 36-38 horas posteriores a la administración de la B-hCG se realizaba la IUI. Se procedía a la cancelación del ciclo si existían > 3 folículos > 18mm, o bien unos niveles de estradiol > 1000 pg / ml.

La técnica utilizada para la preparación de la muestra de semen para IUI fue la de gradiente de densidades mediante Percoll. La técnica de gradiente es la que ha demostrado una mayor eficacia en la recuperación de espermatozoides móviles (8).

Para la realización de la IUI la paciente era colocada en posición ginecológica, se procedía a un lavado de las secreciones vaginales con PBS y se procedía a realizar la IUI. El catéter utilizado era un Gynetics.

Todas las pacientes (de ambos grupos) recibieron soporte de fase lútea con progesterona natural micronizada a dosis de 200 mg / 12 horas vía vaginal desde el día de la inseminación hasta la realización de la determinación de la B.-hCG, que se realizaba los 14 días de la IUI.

## ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para el análisis de los datos se ha utilizado la comparación de medias para grupos independientes y el test de Chi-cuadrado. Se han considerado significativas diferencias de  $p < 0,05$ .

## RESULTADOS

### Estudio de la población:

En la tabla 1 se expresan los datos de la población femenina en cuanto a edad, peso, altura, IMC, FSH 3er día y duración de la esterilidad en los dos grupos. Los datos están expresados en media y desviación estándar (entre paréntesis). En cuanto a estos datos no existían diferencias significativas entre ambos grupos.

En la tabla 2 se expresan los resultados (media) en cuanto a unidades de FSH utilizadas, días de tratamiento, niveles de E2 el día de B-hCG, número de folículos mayores de 17mm, tasa de gestación, tasa de gestación múltiples, tasa de cancelación, número de abortos y desarrollo de SHO. Dado el bajo número de abortos, los datos se han expresado de forma cuantitativa sin realizar análisis estadístico entre ambos grupos.

En la tabla 3 se indican las características de los varones en cuanto a edad y cifras de REM. Las cifras se expresan en media y desviación estándar (paréntesis). No se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos.

En el gráfico 1 se representan el nº total de embarazos, las gestaciones únicas y las gestaciones múltiples obtenidas en cada grupo de pacientes. No hubo ningún embarazo de más de 2 fetos.

## DISCUSIÓN

Un punto importante a considerar en la utilización de las técnicas de reproducción asistida es el hecho de la relación coste-beneficio. Ante el hecho de las tasas de gestación relativamente bajas obtenidas mediante IUI con la utilización aislada de FSHr, hay parejas que pueden decidir optar por realizar de entrada técnicas más sofisticadas como la fecundación in vitro. Esto sucede a pesar del mayor coste y del aumento de complejidad y posibles efectos secundarios que supone ésta técnica. Debido a que la IUI es la técnica de 1ª elección en casos de infertilidad de causa desconocida, pacientes con trompas intactas y parejas con seminograma normal o alteraciones leves del mismo

**Tabla 1**  
*Características de la población femenina*

	GRUPO A	GRUPO B
Media de edad	32,1(2,8)	32,5 (2,6)
Peso medio	60,3 (7,6)	60,9 (7,9)
Altura media	164,3 (5,9)	160,8 (6,2)
IMC	22,6 (1,4)	22,9 (1,3)
Duración esterilidad (años)	3,2 (1,6)	3,4 (1,8)
FSH 3er día	6,6 (2,3)	6,2 (2,4)

**Tabla 2**  
*Resultados obtenidos*

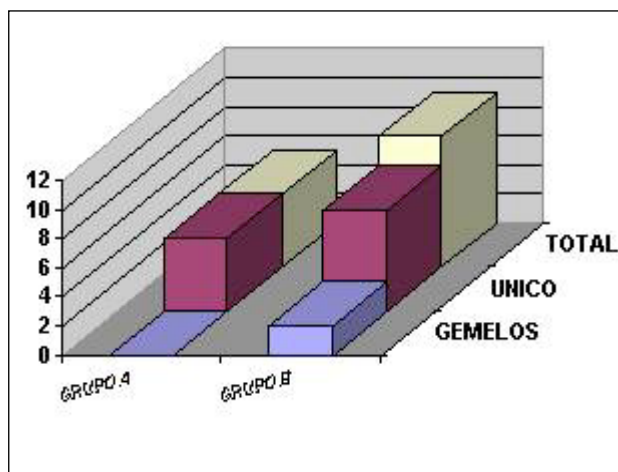
	GRUPO A	GRUPO B	Significación
Dosis FSH (unidades)	850	1240	p < 0,001
Días de tratamiento	10	13	p < 0,05
Niveles E2	610	830	p < 0,001
Folículos > 17 mm	1,5	2,2	p < 0,01
Tasa de gestación %	170	30	p < 0,05
Tasa gestaciones múltiples %	0	22	p < 0,05
Tasa de cancelación %	10	3	p < 0,05
Abortos	1	2	-
SHO %	10	17	p no significativ

**Tabla 3**  
*Características población masculina*

	GRUPO A	GRUPO B	Significación
Edad	33,4 (3,1)	34,1 (3,9)	p no significativa
REM (x 106)	9,6 (4,3)	8,8 (4,9)	p no significativa

(9), es altamente recomendable buscar regímenes de tratamiento que permitan por una parte aumentar las tasas de gestación hasta ahora conseguidas y que otra parte no provoquen un incremento significativo de los efectos secundarios de estos tratamientos. Esta búsqueda ha conducido a unos autores a la realización de protocolos con utilización de altas dosis de FSH, similares a las utilizadas en FIV. Este hecho ha permitido incrementar las tasas de gestación hasta el 15-20 %, pero a costa de un incremento de las gestaciones múltiples y del riesgo de SHO (10). Otros autores optaron por la utilización conjunta de FSH, principalmente urinaria, y aGnRH con resultados contradictorios en cuanto a optimización de resultados. Pocos datos existen sobre la utilización conjunta de FSRr y aGnRH.

En este estudio prospectivo y randomizado se ha comprobado que la utilización conjunta de aGnRH y FSHr produce un incremento significativo de la tasa de gestación, que es uno de los objetivos fundamentales de las unidades de reproducción. A raíz de los resultados obtenidos en el trabajo parecería que la causa de este incremento podría estar relacionada con 2 hechos: uno sería el incremento en el número de folí-



**Figura 1**  
*Características de los embarazos obtenidos en ambos grupos.*

culos maduros que existe en este grupo y otro en la optimización del momento de colocación de los espermatozoides en el sistema genital. El mayor número de folículos maduros explicaría el incremento en la tasa de gestaciones múltiples y de SHO secundario a los mayores niveles de estradiol que existirían en este grupo (11). En cuanto al segundo hecho, es conocido que lo más racional para el momento de la inseminación es que los espermatozoides viables deben estar presentes en el sistema genital en el momento de la ovulación (12). La utilización de aGnRH permite poder predecir con mucha exactitud el momento de la ovulación de los ovocitos maduros y realizar la IUI en el momento óptimo, evitando además el hecho de ovulaciones espontáneas. En los ciclos de IUI donde no se utilizan aGnRH se ha descrito que pueden ocurrir múltiples ovulaciones secuenciales varias horas después de la administración de hCG (13). Ante este hecho varios autores han recomendado la realización de 2 IUI en el mismo ciclo. Con la utilización de los aGnRH se evitaría la realización de más de 1 IUI en el mismo ciclo.

En el endometrio existen numerosos receptores para la GnRH. Un hecho que se podría considerar es que el aumento de la tasa de gestación obtenida en el grupo que los utiliza, fuera debido a un posible efecto beneficioso a este nivel. No obstante en trabajos previos que han estudiado el efecto de los aGnRH sobre el endometrio, se ha descrito o bien un deterioro de la fase lútea (14) o bien no se han hallado efectos positivos ni negativos sobre el endometrio que afectarían la implantación (15).

La tasa de gestaciones múltiples en el grupo de análogos es significativamente superior, no obstante se mantiene dentro los parámetros habituales descritos por otros autores al realizar ciclos de IUI (16). Destaca que en el grupo de FSHr no se hayan producido gestaciones múltiples, no obstante este hecho podría explicarse por el número de embarazos existente en este grupo, y que en grupos con mayor número de pacientes probablemente se vería incrementado. Aunque la cifra de gestaciones múltiples obtenidas se halle dentro de parámetros habituales, y considerando que la tendencia actual es a disminuir la tasa de gestaciones gemelares, un hecho a considerar en futuros trabajos sería conseguir una optimización de la dosis del análogo de GnRH y de la FSHr para conseguir una disminución de estas cifras.

Existe un aumento en el número de unidades de FSH y días de tratamiento en el grupo de análogos que se explicaría por la supresión de la actividad ovárica causada por el análogo. No obstante este incremento quedaría compensado por el incremento de la

tasa de gestación y en la disminución del número de ciclos que a largo plazo requerirían estos pacientes.

Cabe comentar que a pesar del incremento de los casos de SHO todos ellos fueron leves o moderados, sin ningún caso de SHO grave que requiriera tratamiento específico y/o ingreso hospitalario. Como en el caso de las gestaciones múltiples, es posible que una optimización de los protocolos de utilización conjunta de ambos fármacos, permitiera obtener el objetivo de una disminución de estas cifras.

En cuanto al número de abortos creemos que el grupo es poco numeroso para poder extraer conclusiones. No obstante en trabajos previos en pacientes en ciclos de FIV se ha comprobado un efecto beneficioso de los análogos en cuanto a disminución de la tasa de abortos espontáneos. Este efecto beneficioso estaría relacionado con la disminución de los niveles basales de LH o la supresión de picos de LH (17).

Los resultados descritos están en concordancia con los datos obtenidos de la utilización de aGnRH en los procesos de fecundación in vitro, donde su utilización ha permitido un incremento en el número de ovocitos recuperados, incrementos de la tasa de gestación y disminución del número de ciclos cancelados.

A la vista de los resultados obtenidos en este trabajo, la utilización conjunta de análogos de la GnRH y FSH recombinante es una pauta a valorar en pacientes bajo tratamiento para ciclos de IAC. Futuros trabajos con mayor número de pacientes serían necesarios para poder corroborar estos datos.

## BIBLIOGRAFÍA

1. **Shields FE.:** Artificial insemination as related to females. *Fertil Steril* 1950; 1:271.
2. **Kemmann E, Bohrer M, Shelden R, Fiasconaro G, Beardley L.:** Active ovulation management increases the monthly probability of pregnancy occurrence in ovulatory women who receive intrauterine insemination. *Fertil Steril* 1987; 48:916-920.
3. **Khalil MR, Rasmussen PE, Erb K, Laursen SB, Rex S, Westergaard LG.:** *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001 Jan; 80(1):74-81.
4. **French IVF Registry FIVNAT1995 Report.** *Contraception, Fertility, Sexualite.* 1996; 24:694-9.
5. **Hughes EG, Ferdorkow DM, Daya S, Sagle MA, Van de Koppel P, Collins JA.:** The routine use of gonadotropin-releasing hormone agonists to in vitro fertilization and gamete intrafallopian transfer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Fertil Steril* 1992; 58:888-896.

6. **Gagliardi CL.:** Utility of gonadotropin-releasing hormone agonists in programs of ovarian hyperstimulation with intrauterine insemination. *Clin Obstet Gynecol* 1993 Sep; 36(3):711-8
7. **Dodson WL, Walmer DK, Huughles Jr CL, Yancy SE, Haney AF.:** Adjunctive therapy does not improve cycle fecundity in controlled ovarian hyperstimulation and intrauterine insemination. *Obstet Gynecol* 1991; 78:187-190.
8. **Pyunjabi V, Gerris J, Van Bijilen J.:** Comparison between different pre-treatment techniques for sperm recovery prior to intrauterine insemination, GIFT or IVF. *Human Reprod* 1990; 5:75-8.
9. **Zayed F, Lenton EA, Cooke ID.:** Comparison between stimulated in vitro fertilisation and stimulated intrauterine insemination for the treatment of unexplained and mild male factor infertility. *Hum Reprod* 1997; 12:2408-13.
10. **Chaffkin LM, Nulsen JC, Juciano AA, Metzger DA.:** A comparative analysis of the cycle fecundity rates associated with combined human menopausal gonadotropin (hMG) and intrauterine insemination (IUI) versus either hMG or IUI alone. *Fertil Steril* 1991; 55:252-7.
11. **Navot D, Goldstein N, Mor-Josef S, Simon A, Relou A, Birkenfeld A.:** Multiple pregnancies: risk factors and prognostic variables during induction of ovulation with human menopausal gonadotrophins. *Hum Reprod* 1991; 6:1152-5.
12. **Mars RP, Vargyaas JM, Saito H, Gibbon WE Berger T, Mishell DR.:** Clinical applications of techniques used in human in vitro fertilisation research. *Am J Obstet Gynecol* 1983; 146:477-51.
13. **Abbasi R, Kenigsberg D, Danforth D, Falk RJ, Hodgen GD.:** Cumulative ovulation rate in human menopausal/human chorionic gonadotropin-treated monkeys: "step-up" versus "step down" dose regimen. *Fertil Steril* 1987; 47:1019-1024.
14. **Testart J, Forman R, Belaisch-Allart J, Volante M, Hazout A, Strubb N, Frydman R.:** Embryo quality and uterine receptivity in vitro fertilization cycles with or without agonists of gonadotrophin-releasing hormone. *Hum Reprod* 1989; 4:198-201.
15. **Remohi J, Gutierrez A, Vidal A, Tarin JJ, Pellicer A.:** The use of gonadotrophin-releasing hormone analogues in women receiving oocyte donation does not affect implantation rates. *Hum Reprod* 1994 Sep; 9(9):1761-4
16. **Pasqualotto EB, Falcone T, Goldberg JM, Petrauskis C, Nelson DR, Agarwal A.:** Risk factors for multiple gestation in women undergoing intrauterine insemination with ovarian stimulation. *Fertil Steril* 1999; 72:613-8.
17. **Abdalla HI, Ahuja KK, Leonard T, Morris NN, Honour JW, Jacobs HS.:** Comparative trial of luteinizing hormone-releasing hormone analog/human menopausal gonadotropin in an assisted conception program. *Fertil Steril* 1990; 53:473-8.