

## **Comparación de dos protocolos de estimulación ovárica para Inseminación Artificial Intrauterina, con FSH-r y con o sin un antagonista de la GnRH**

*Comparison of two ovarian stimulation protocols for Intrauterine Artificial Insemination, with FSH-r and with or without a GnRH antagonist.*

Nava JM, Nava Perez p.

Centro de Reproducción Humana de Madrid.

### **Resumen**

*Se estudian 186 pacientes con estimulación ovárica controlada para inseminación artificial intrauterina; 93 se estimularon inicialmente solo con FSH-r, y otras 93 con FSH-r + un antagonista de la GnRH (Cetrotide). Las que no quedaron gestantes, se estimularon con el protocolo contrario, y así de forma alterna hasta completar seis ciclos.*

*El 50,54% quedaron gestantes: el 62,8% en ciclos con antagonista y el 37,2% en ciclos sin él. En el primer ciclo con antagonistas quedaron gestantes un 27,96% de pacientes, y solo un 13,98% sin él. La media de ciclos para conseguir gestación fue de 1,73 y 1,89 respectivamente.*

*Al añadir un antagonista de la GnRH se produjo un aumento en el número de gestaciones, y se precisaron un menor número de ciclos para obtener la gestación, debido a un alto número de gestaciones en el primer ciclo.*

**Palabras clave:** Antagonista de la GnRH. Inseminación Artificial Intrauterina

---

**Correspondencia:** Dr. J.M. Nava.  
Centro de Reproducción Humana de Madrid.  
C/ Santa Engracia nº 97  
28010. Madrid.  
e-mail: jmnavab@hotmail.com

## Summary

186 patient with controlled ovarian stimulation for Intrauterine Artificial Insemination were studied; 93 with FSH-r, and 93 with FSH-r and GnRH antagonist (Cetrorelix) in the first cycle. If no gestation was produced, the patient was stimulated with the other protocol alternatively. The gestation rate was 50,54%: 62,8% in cycles with GnRH antagonist and 37,2% in cycles without it. In the first cycle with GnRH antagonist 27,96% were pregnancy, and only 13,98% without it. The median of cycles to produced gestation were 1,73 and 1,89 respectively.

GnRH antagonist produce more pregnancy in less cycles, with a higher number of pregnancy in the first cycle.

**Key word:** GnRH antagonist. Intrauterine Artificial Insemination.

## INTRODUCCIÓN

La estimulación ovárica con gonadotropinas siempre tuvo como inconveniente la producción de picos endógenos espontáneos de LH, pues su administración produce una elevación temprana de los niveles de estradiol (1), que pueden dar lugar a una descarga de LH de forma prematura y anterior al desarrollo óptimo de los folículos, teniendo una acción deletérea sobre la calidad de los ovocitos, de los embriones y como consecuencia unas menores tasas de gestación (2-4).

La incorporación en la década de los años ochenta de los análogos de la GnRH a los ciclos de estimulación ovárica, supuso un gran avance en la estimulación ovárica para fertilización in vitro, inhibiendo los picos endógenos de LH y disminuyendo las tasas de ciclos cancelados desde el 20% al 2% (1,3,5), aumentando las tasas de fertilización y de gestación (6), debido a que tanto los ovocitos como los espermatozoides presentan receptores a la GnRH (7), cuya estimulación por un agonista de la misma facilitarían su interacción y su fecundación. Tras un corto periodo de estimulación ("Flare up"), los análogos de la GnRH producen una desensibilización hipofisaria con una importante frenación ovárica, que conlleva una serie de inconvenientes: Necesidad de dosis altas de gonadotropinas, mayor número de días de estimulación, necesidad de apoyo de la fase lútea, alta supresión en bajas respondedoras, aumento de las gestaciones múltiples y mayor riesgo de hiperestimulación ovárica. Estos inconvenientes hicieron que si bien su uso se introdujo como norma en todos los protocolos de fertilización in vitro, muy pocos centros (8) introdujeran su uso para estimulación ovárica controlada en inseminación artificial, obteniendo un mayor número de gestaciones múltiples y de hiperestimulaciones ováricas como pago por unas mayores tasas de gestación.

El éxito de la inseminación artificial intrauterina está en la oportunidad de su realización en el momen-

to adecuado, con un REM suficiente, y una trompa intacta (9), y los picos precoces de LH igualmente deterioran sus resultados.

La introducción de los antagonistas de la GnRH a finales de los años noventa, en la estimulación ovárica controlada para fertilización in vitro, ha demostrado que inhiben casi totalmente los picos endógenos de LH, si su administración es la adecuada (4, 5, 10, 11). Los antagonistas de la GnRH tienen una gran afinidad por los receptores hipofisarios de la GnRH, actuando por bloqueo competitivo de los mismos, produciendo una supresión rápida (a las 4-8 horas de su administración), y reversible de los niveles de LH y FSH. Pero como inconveniente presentan un menor número de ovocitos, menor número de embriones y menor tasa de gestación (12). Algunos autores (10) han encontrado un número menor de ovocitos fecundados en FIV con los antagonistas, pero no en ICSI, donde se salta el paso de "interacción ovocito-espermatozoide".

Se ha observado una menor tasa de gestaciones múltiples con el uso de los antagonistas y una disminución del número de hiperestimulaciones ováricas (12), dado que los niveles de estradiol que se logran son menores y a que producen una mayor disminución de la LH que de la FSH (13,14).

Todos estos factores nos animaron a usar los antagonistas de la GnRH, junto a la FSH-r, en los ciclos de inseminación artificial intrauterina.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Han intervenido en el estudio un total de 238 pacientes menores de 38 años que iban a ser sometidas a inseminación artificial intrauterina con semen capacitado, bien por factor cervical, factor masculino con REM superior a 5 millones, o por ambos; con ambas trompas permeables en la HSG, con cultivos seminales y de endocervix uterino negativos, y que dieron su

consentimiento por escrito para someterse al estudio, después de ser informadas de las características y objetivos del mismo. 52 pacientes no completaron el ciclo completo de tratamiento, quedando un total de 186 casos útiles para el estudio.

La mitad (93 pacientes) fueron estimuladas en el primer ciclo con FSH-r (75 UI/ día) desde el 4º día del ciclo, y cuando el folículo mayor llegó a un diámetro de 15 mm., se administró una dosis diaria de 0,25 mg de un antagonista (Cetrotide) hasta 12 horas antes de la administración de HCG. En otras 93 pacientes solo se utilizó FSH-r para la estimulación ovárica en el primer ciclo de inseminación, a las mismas dosis y desde el mismo día del ciclo que en el otro grupo.

El control de la estimulación ovárica se hizo mediante mediciones ultrasonográficas vía transvaginal del diámetro folicular y del endometrial, y determinaciones analíticas de 17 β-Estradiol, desde el quinto día de estimulación y hasta que como mínimo un folículo y como máximo tres alcanzaron un tamaño >17mm. de diámetro, en cuyo momento se programó la inducción de la ovulación. La ovulación se indujo siempre con 10.000 U.I. de HCG por vía subcutánea. El semen se capacitó siempre mediante la técnica de "swim-up", realizado siempre por el mismo personal. Todas las inseminaciones fueron intrauterinas, realizando siempre una sola inseminación por ciclo, a las 36-38 horas post-HCG. La fase lútea fue suplementada con 400 mg/día de progesterona vía vaginal en todos los ciclos.

El ciclo fue cancelado si existían más de 3 folículos de más de 17 mm. de diámetro, o si los niveles de estradiol superaban los 900 pg/ml., volviéndose a inducir el ciclo el siguiente mes con la misma pauta de tratamiento.

Las pacientes se asignaron a uno u otro protocolo de forma alternante y según orden de admisión en el estudio: utilizando el antagonista en las pacientes impares.

Las pacientes que no quedaron gestantes en el primer ciclo, fueron estimuladas con el protocolo contrario en el segundo ciclo, y así de forma alternante hasta completar seis ciclos de inseminación artificial intrauterina.

Los resultados fueron analizados estadísticamente mediante los criterios de la  $\chi^2$ , y el análisis de las varianzas se realizó mediante la "t de Student".

## RESULTADOS

No hubo diferencias estadísticamente significativas respecto a la edad, tanto de la mujer como del varón, el tiempo de esterilidad, los valores del R.E.M.,

y los niveles de FSH y 17 β-Estradiol el tercer día del ciclo, entre los casos de ambos grupos estudiados, como se ve en la tabla 1.

**Tabla 1**

*Características de la población en el momento del primer ciclo del estudio*

	Con antagonistas	Sin antagonistas	p
Edad de la paciente	32±2,6	33±1,5	n.s.
Tiempo de esterilidad	2,9±1,1	2,5±1,3	n.s.
Edad del varón	37±3,4	37±5,9	n.s.
R.E.M. (x10 <sup>6</sup> )	8,6±4,3	8,9±4,7	n.s.
FSH (día3 <sup>o</sup> )	5,9±0,4	5,5±0,5	n.s.
Estradiol (día 3 <sup>o</sup> )	35,1±5,3	39,2±4,9	n.s.

Tampoco existieron diferencias significativas en la duración de la estimulación ovárica, las unidades de FSHr utilizadas, niveles de estradiol alcanzados el día de la HCG, número de folículos maduros obtenidos y número de ciclos cancelados, entre ambos grupos (Tabla 2).

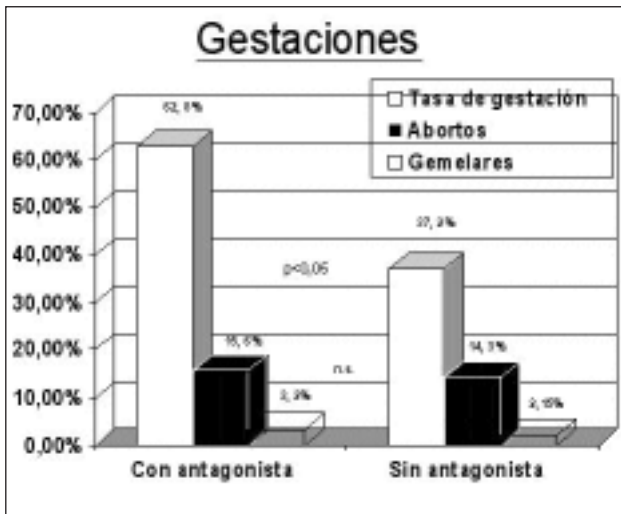
**Tabla 2**

*Características de los ciclos estudiados*

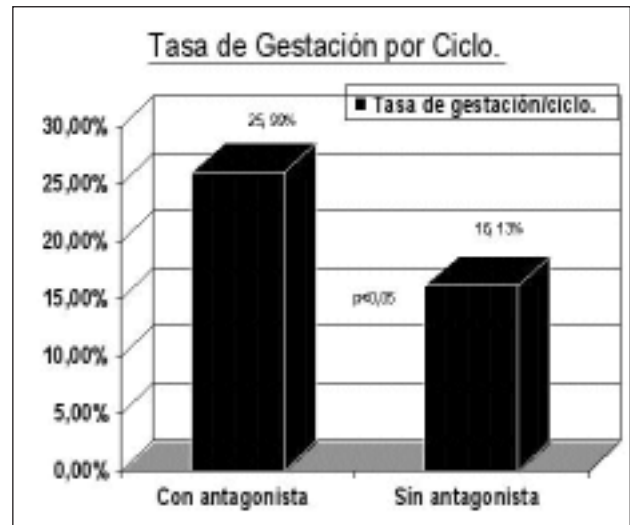
	Con antagonistas	Sin antagonistas	P
Duración de la estimulación	8,5±2,1	8,9±2,8	n.s.
Dosis de FSH r (U.I.)	700	750	n.s.
Nivel de Estradiol en día HCG	568±194	528±182	n.s.
Folículos >17mm en día HCG	1,9±0,6	1,8±0,4	n.s.
Tasa de cancelación (%)	3,6	5,7	n.s.

En total se realizaron 444 ciclos de inseminación, 227 con antagonista y 217 sin él. Un total de 94 (50,54 %) pacientes quedaron gestantes, y el número de abortos fue de 14 (14,89 %). El 62,8% de las gestaciones se produjeron en ciclos con antagonista y el 37,2% en ciclos sin él (Fig. 1), siendo la diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ ). No existieron diferencias significativas en el número de abortos (15,6% y 14,3%), ni de gestaciones gemelares (3,2% y 2,15%), no hubo gestaciones con más de dos embriones en ninguno de los grupos.

La tasa de gestaciones por ciclo fue del 16,13% en los ciclos sin antagonista y del 25,99% en los ciclos



**Figura 1**  
Total de gestaciones.



**Figura 2**  
Tasa de gestación por ciclo.

con antagonista (Fig. 2), siendo también esta diferencia estadísticamente significativa ( $p<0,05$ ).

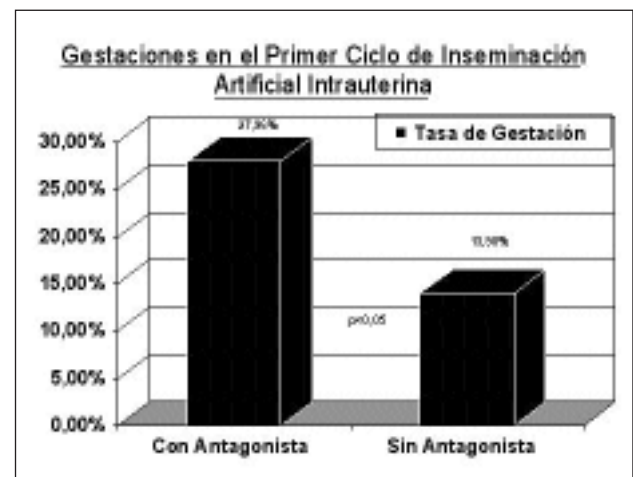
El mayor porcentaje de gestaciones se consiguió en el segundo ciclo con ambos protocolos, pero sin diferencias significativas, pero si las hubo en el primer ciclo de inseminación: 13,98% y 27,96% respectivamente ( $p<0,05$ ) (Figura 3).

La media de ciclos precisos para conseguir la gestación fue significativamente menor, cuando se utilizaron los antagonistas ( $p<0,05$ ), según se ve en la tabla 3.

No se registró ningún caso de hiperestimulación ovárica severa, en ninguno de los grupos.

## DISCUSIÓN

En nuestro estudio hemos encontrado un aumento significativo de la tasa de gestación y en el número de gestaciones en el primer ciclo de inseminación, en los casos en que se utilizó un antagonista de la Gn-RH, y creemos que fue debido a la anulación de ovulaciones precoces por picos endógenos prematuros de la LH. Son escasas las publicaciones en que se utilizó un antagonista de la Gn-RH, junto con gonadotropinas recombinantes en la estimulación ovárica para inseminación artificial, aunque si hay autores que han utilizado análogos de la Gn-RH en casos de pacientes con esterilidad de origen desconocido, consiguiendo un aumento de las tasas de gestación (15), e igualmente en casos de síndrome de ovarios poliquísticos (8). Igual que con los análogos, utilizando antagonistas de la Gn-RH se puede programar con mucha



**Figura 3**  
Gestaciones conseguidas en el primer ciclo de inseminación artificial en ambos grupos.

mayor fiabilidad el momento de la ovulación, realizando la inseminación intrauterina en el momento óptimo, y evitando el tener que hacer mas de una inseminación por ciclo.

El tiempo medio de la fase folicular fue en ambos grupos cercano a los 14 días, lo que favorece el aumento de la tasa de gestación según Kolstad y cols. (16) que encuentran que cuando la duración de la estimulación ovárica se aproxima al ciclo natural mejoran las tasas de gestación y disminuyen los abortos precoces.

La tasa de gestación por ciclo fue del 16,1% en

**Tabla 3**  
Ciclos de IAH hasta conseguir gestación

Nº Ciclos	con % antagonista	sin% antagonista	?2	P
1	27,96	13,98	5,48	<0,05
2	28,75	19,40	1,72	n.s.
3	18,52	15,79	0,15	n.s.
Total	25,99	16,13	6,45	<0,05
Media	1,73	1,89	t:50,09	<0,01

los casos sin antagonista, porcentaje que se encuentra dentro del amplio rango considerado como normal para la inseminación homóloga, y entre el 12,6% publicado por Nuojua y cols. (17) sobre 811 ciclos, el 13,4% publicado sobre 9963 ciclos por Stone y cols. (18) y el 19,6% de Tomlinson y cols. (19). En los casos donde se utilizó antagonista la tasa ascendió de forma significativa al 25,99%, cifras ligeramente superiores solo a las publicadas por Requena y cols. (20) del 24% sin antagonistas.

El incremento en el número de gestaciones fue del 9,86% por ciclo, y del 13,98% en el primer ciclo de tratamiento, muy similar a la disminución en el número de ciclos cancelados en FIV cuando se introdujeron los análogos (del 17% al 4% por ciclo). Inicialmente esperábamos un incremento superior pero quizás no fuera así debido a que al parecer los antagonistas pueden producir alteraciones en la interfase ovocito-espermatozoide con un descenso en la tasa de fecundación (10).

El número de gestaciones gemelares fue similar en ambos grupos y no se produjeron gestaciones triples o de más embriones, con el protocolo que hemos utilizado, siendo el número inferior al encontrado por otros autores: 10,5% al 23% (21, 22). Se ha observado una menor tasa de gestaciones múltiples con el uso de los antagonistas y una disminución del número de hiperestimulaciones ováricas por otros autores (12).

### CONCLUSIONES

Cuando se añadió un antagonista (Cetrotide) a la estimulación ovárica con FSH-r en ciclos de estimulación ovárica para inseminación artificial intrauterina, se consiguió un aumento significativo en el número de gestaciones, y se necesitaron menos ciclos para conseguir el éxito deseado, lo que se manifestó por un importante incremento de gestaciones en el primer

ciclo de gestación, y un aumento significativo de las tasas de gestación por ciclo.

El empleo sistemático de los antagonistas de la GnRH en ciclos de inseminación, puede aportar buenos resultados, contrarrestando el aumento del costo económico de la medicación utilizada en la estimulación ovárica, con la disminución del número de ciclos precisos para lograr el éxito, según los resultados que hemos obtenidos.

### BIBLIOGRAFÍA

1. **Fleming R.:** Induction of multiple follicular growth in normally menstruating women with endogenous gonadotrophins suppression. *Fertil Steril* 1986; 45 (2): 226-230.
2. **Stanger JD, Yovich JL.:** Reduced in vitro fertilization of human oocytes from patients with raised basal luteinizing hormone levels during the follicular phase. *Br J Obstet Gynaecol* 1985; 92: 385-393.
3. **Lomaye E.:** The control of endogenous secretion of LH by gonadotrophin-releasing hormone agonist during ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization and embryo transfer. *Hum Reprod* 1990; 5: 357-376.
4. **Al-lhany H, Aboulghar M.:** GnRH antagonist in assisted reproduction: a Cochrane review. *Hum Reprod* 2002; 17 (4): 874-885.
5. **Diedrich K, Diedrich C, Santos E et al.:** Suppression of the endogenous luteinizing hormone surge by the gonadotrophin-releasing hormone antagonist cetrotrelax during ovarian stimulation. *Hum Reprod* 1994; 9: 788-791.
6. **Albano C, Smitz J, Camus M, et al.:** Hormonal profile during the follicular phase in cycles stimulated with a combination of human menopausal gonadotrophin and gonadotrophin-releasing hormone antagonist (Cetrotrelax). *Hum Reprod* 1996; 11 (10):2114-2118.
7. **Casan EM, Raga F, Bonilla-Musoles F, Polan ML.:** Human oviductal gonadotrophin-releasing hormone: possible implications infertilization, early embryonic development and implantation. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 1377-1381.
8. **Carrera J, Estrada LI, Rocas A, Francisco E, Sarquella J.:** Resultados de la adición de un análogo de GnRH a la FSH-r en la estimulación ovárica para ciclos de inseminación intrauterina en pacientes con síndrome de ovarios poliquísticos. *Rev Iber Fértil* 2002, 19 (6) 399-405.
9. **Nava JM, Perez M, Nava P.:** Factores que influyen los éxitos conseguidos en la inseminación artificial homóloga. XXII congreso de la SEF. Madrid.1998.
10. **Moraga R, Saucedo E, García-Jimeno T, Ródenas JJ, Monzó A, Romeu A.:** Estudio comparativo entre dos protocolos de supresión hipofisaria en hiperestimulación ovárica controlada para fecundación in vitro. *Rev Ibero Fértil*, 2003; 20 (5) 283-289.
11. **Galera F.:** Estudio observacional para valorar la utili-

dad terapéutica de CETROTIDE en el tratamiento de pacientes sometidas a estimulación ovárica para técnicas de reproducción asistida. *Rev Ibero Fértil*, 2003; 20 (5):291-298.

12. **Ludwig M, Katalinic A, Diedrich K.:** Use of antagonist in ovarian stimulation for assisted reproductive technologies compared to the long protocol. Meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet*, 2001; 265: 175-182.
13. **Reissman T, Felberbaum R, Diedrich K, Engel J, Comaru-Schally AM, Schally AV.:** Development and applications of luteinizing hormone-releasing hormone antagonists in the treatment of infertility: an overview. *Hum Reprod* 1995; 10: 1974-1981.
14. **Van Loenen A, Huirne J, Schats R, Hompes P, Lambalk C.:** GnRH agonist, antagonist and assisted conception. *Sem Reprod Med* 2002; 20: 349-364.
15. **Carrera J, Estrada LI, Sarquella J, Soriano P.:** Efecto de la adición de un agonista de la GnRH (acetato de leuprolide) a la FRS en los protocolos de estimulación ovárica para ciclos de inseminación. *Rev Ibero Fértil*. 2002; 19 (2): 109-114.
16. **Kolstad HA, Bonde JP, Hjollund NH, Jensen TK, Henriksen TB, Ernst E, Giwercman A, Skakkebaek NE, Olsen J.:** Menstrual cycle pattern and fertility: a prospective follow-up study of pregnancy and early embryonal loss in 295 couples who were planning their first pregnancy. *Fertil Steril*. 1999; 71 (3): 490-496.
17. **Nuojua-Huttenen S, Tomas C, Bloigu R, Tomivaara L, Martikainen H.:** Intrauterine insemination treatment in subfertility: an analysis of factors affecting outcome. *Hum Reprod* 1999; 14 (3): 698-703.
18. **Stone BA, Vargyas JM, Ringler GE, Stein AL, Marrs RP.:** Determinants of the outcome of intrauterine insemination: analysis of outcomes of 9963 consecutive cycles. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180 (6): 1522-1534.
19. **Tomlison MJ, Amisshah-Arthur JB, Thompson KA, Kasraie JL, Bebtck B.:** Prognostic indicators for intrauterine insemination (IUI): statistical model for IUI success. *Hum Reprod* 1996; 11 (9): 1892-1896.
20. **Requena A, Martinez-Salazar J, Párraga M, et al.:** Inseminación Artificial. En: *Reproducción Humana*. 2ª Ed. Madrid. Mc Graw-Hill Interamericana Eds. 2002. pp:263-272.
21. **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: 613-618.
22. **Khalil MR, Rasmussen PE, Erb K, Laursen SB, Rex S, Westergaard LG.:** Homologous intrauterine insemination. An evaluation of prognostic factors based on a review of 2473 cycles. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001; 80: 74-81.