

Reproducción Asistida

## **FSH Recombinante a dosis bajas en IAC: resultados y factores indicadores de respuesta**

### *Low dose of recombinant FSH in IVI: results and predictive factors of response*

Gallego E, Fernández-Shaw S, Mayoral M, Rodríguez L, Grande C, Pons I, Martínez V, García del Real E. URH-García del Real, Instituto de Ginecología EGR. Madrid. España.

#### **Resumen**

*El objetivo del estudio es comprobar la eficacia de la estimulación con dosis bajas FSH recombinante (FSH-r) para inseminación artificial conyugal (IAC), así mismo analizamos los factores previos de la paciente que pudieran predecir la respuesta al tratamiento. Realizamos un estudio prospectivo con 237 ciclos de IAC llevados a cabo en 129 pacientes con función ovárica normal en los que estimulamos con 100UI/día de FSH-r el 3º y 4º día del ciclo y 50UI/día del 5º al 7º, individualizando la dosis a partir del 8º día. La estimulación duró una media de 7,5 días y se precisó una media de 494.09UI de FSH-r. Se obtuvieron una media de 2,35 folículos mayores o iguales a 14mm. Las tasas de embarazo por ciclo y por inseminación fueron 10,55% y 11,42%. Todos los embarazos fueron únicos, las tasas de aborto y embarazo ectópico fueron 12% y 8% y la de cancelación 7,59%. Se consideró que la respuesta al tratamiento fue excesiva si crecieron 4 ó más folículos mayores o iguales a 14mm. Analizamos la relación de la edad, índice de masa corporal (BMI), FSH, E2 y causa de esterilidad con la respuesta al tratamiento. Sólo el BMI presenta relación con el tipo de respuesta: La media del BMI es inferior en el grupo de pacientes con respuesta excesiva ( $p = 0,001$ ), el coeficiente de correlación lineal es significativo ( $p < 0,001$ ) para BMI y mediante la técnica de regresión logística stepwise es la única variable que permanece en la ecuación resultante. Concluimos que la pauta utilizada de FSH-r produce una estimulación suave en pacientes con BMI superior a 20, precisa una dosis de gonadotropinas reducida, con tasas de embarazo adecuadas y bajo riesgo de embarazo múltiple; sin embargo en pacientes con BMI inferior a 20 sería conveniente utilizar dosis inferiores de FSH-r.*

**Palabras clave:** IAC. FSH recombinante. FSH urinaria. BMI. Estimulación ovárica

---

**Correspondencia:** Dra. Encarnación Gallego Pastor.  
URH-García del Real. Instituto de Ginecología EGR  
C/ Ana Teresa 30  
28023 Aravaca, Madrid. España.  
E-mail: egallego@urh.info

## Summary

*The objective of this study was to assess the efficacy of the ovulation induction in husband intrauterine insemination (IU) with low dose of recombinant FSH (FSH-r), as well as we analyzed the previous clinical factors of the patients that could predict the response to the treatment.*

*We have performed a prospective study with 237 cycles of IU in 129 patients with normal ovarian function. We administered 100 UI o.d. of FSH-r at third and fourth day of the cycle and 50 UI o.d. at fifth day to seventh day, and the dose was modified at eight day according to ovarian response. The mean duration of stimulation was 7.5 days and an average total of 494.09 UI FSH-rec was required. The mean number of follicles ( 14 mm in diameter was 2.35. The pregnancy rates per cycle and insemination were 10.55% and 11.42% respectively. All the pregnancies were single, the miscarriage and ectopic pregnancy rates were 12% and 8% respectively, and the cancellation rate was 7.59%. We considered a high response to the treatment when ( 4 follicles with ( 14 mm in diameter being present. We analyzed the effect of the age, body mass index (BMI), FSH, E2 and causes for infertility in the response to the ovulation induction treatment. Only the BMI showed a relationship in the ovarian response: the mean of BMI is lower into the group of patients with high response ( $p = 0.001$ ), the lineal correlation test was significant ( $p < 0.001$ ) for the BMI and as well as the BMI is the single variable that remain in the resultant equation from stepwise logistic regression analysis. We concluded that with this protocol of FSH-r for IU, we obtain a soft stimulation in patients with  $BMI > 20 \text{ kg/m}^2$ , a lower total dose of FSH-r, an appropriate pregnancy rate with a low risk of multiple pregnancy; however, for patients with  $BMI < 20 \text{ kg/m}^2$  will be more advisable the use of low doses of FSH-r.*

**Key Words:** Intrauterine insemination: Recombinant FSH. Urinary FSH. BMI. Ovarian stimulation

## INTRODUCCIÓN:

Las gonadotropinas exógenas son ampliamente utilizadas en los ciclos de inseminación artificial intrauterina para conseguir una estimulación ovárica controlada ya que su uso permite obtener tasas de embarazo más altas que en ciclos no estimulados o estimulados con Citrato de Clomifeno (1, 2). El primer preparado utilizado fue la gonadotropina procedente de orina de mujeres postmenopausicas (HMG) (3, 4). Posteriormente la FSH urinaria altamente purificada permitió mejorar la pureza (5). La gonadotropina recombinante (FSH-r), similar a la FSH natural y sin actividad LH ha supuesto un nuevo avance en el desarrollo de estos preparados (6); su bioactividad es mayor que la de la urinaria tanto in vivo (7) como in vitro (8). Varios estudios (9, 10, 11, 12) demuestran que FSH-r es más potente que FSH urinaria con respecto al número de ovocitos recuperados, número de embriones y dosis total utilizada en ciclos de FIV.

En 1988 Balach (13) refirió una mayor eficacia de la FSH-r en mujeres anovuladoras tipo II de la OMS pero no encuentra diferencias en los resultados en mujeres normoovuladoras en tratamiento para IAC. Trabajos posteriores en IAC demuestran una mayor eficiencia de la gonadotropina recombinante tanto en estudios que utilizan la misma dosis de FSH-r que de

urinaria (14, 15, 16), como en los que utilizan dosis más bajas de FSH-r (17, 18,19).

Por otro lado la respuesta al tratamiento que obtenemos con una misma dosis de gonadotropina varía de unas pacientes a otras; se conocen algunos factores clínicos que pueden afectar dicha respuesta: edad, índice de masa corporal (BMI), concentraciones basales de FSH sérica (20, 21, 22). En ciclos de estimulación ovárica, se ha descrito que una FSH basal muy elevada o las alteraciones del BMI se relacionan con respuestas anómalas que dificultan el manejo de la estimulación (23).

El objetivo del presente estudio es valorar la eficacia de la estimulación con dosis bajas de FSH-r para conseguir el crecimiento de un número bajo de folículos que disminuya el riesgo de embarazo múltiple manteniendo buenos resultados en ciclos de inseminación artificial conyugal (IAC). Evaluamos además qué factores pueden ser indicadores de la respuesta ovárica y servirnos, antes de iniciar el tratamiento, para establecer la pauta a utilizar en cada caso.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio prospectivo en el que se incluyen 237 ciclos de IAC realizados a 129 pacientes

en nuestro centro entre marzo de 2000 y diciembre de 2001.

Se incluyeron pacientes candidatas a tratamiento con IAC que tenían función ovárica normal: concentraciones séricas de FSH inferiores a 12 mUI/ml, y de estradiol inferiores a 80 pg/ml en el 3º día del ciclo o test de clomifeno favorable (24). Se excluyeron del estudio las pacientes diagnosticadas mediante criterios clínicos, ecográficos y analíticos de ovario poli-quístico.

La estimulación se inició en el 3º día del ciclo con FSH-r (Follitropina  $\beta$ , Puregon®; N.V. Organon, Oss, The Netherlands) a dosis de 100 UI/día durante el 3º y 4º día del ciclo; los días 5º, 6º y 7º del ciclo se continuó con dosis de 50 UI/día. El 8º día del ciclo se realizó el primer control ecográfico y la dosis se individualizó a partir de entonces en función de la respuesta ovárica. Se consideró una respuesta adecuada al tratamiento aquella en que se produjo crecimiento de entre 1 y 3 folículos mayores de 14 mm.

Para el análisis de los factores que pueden influir en la respuesta se han agrupado los tipos de la variable "diagnóstico de esterilidad" en los siguientes grupos según si el factor ovulatorio está o no alterado y por tanto si se puede o no esperar una alteración en la respuesta al tratamiento de estimulación:

1. Factor ovulatorio normal que incluye: esterilidad sin diagnóstico, factor genético, factor inmunológico, factor masculino, factor tubárico unilateral y factor uterino.
2. Factor ovulatorio alterado que incluye: factor edad, factor ovulatorio, fallo ovárico, hiperprolactinemia y endometriosis.
3. Factor mixto que incluye aquellas parejas que presentan más de un factor de esterilidad

Los ciclos con más de 4 folículos mayores de 14 mm fueron cancelados por riesgo de gestación múltiple (hiperrespuesta); los ciclos en que no hubo crecimiento folicular se cancelaron por mala respuesta, los ciclos en que el crecimiento de los folículos se produjo en el lado opuesto a la trompa sana en caso de factor tubárico unilateral se cancelaron por ovulación contralateral.

Cuando uno o más folículos habían alcanzado 18 mm de diámetro máximo se provocó la ovulación con 5000 UI de gonadotropina humana coriónica (HCG) (Profasi®, Serono, Madrid, Spain). Se realizó una única inseminación intrauterina a las 40 horas de la inyección de HCG. La muestra de semen se procesó mediante gradientes de densidad. Se apoyó la fase lútea durante dos semanas desde el día siguiente a la inseminación con progesterona natural (Utrogestan®,

Seid, Barcelona, Spain), 400 mg/día por vía vaginal. El test de embarazo se realizó a los 14 días de la inseminación.

### Metodología estadística

Para las variables continuas y con suposición de normalidad, se ha utilizado la prueba t de Student para datos independientes para comparar los resultados entre grupos.

En el resto de variables numéricas en que la suposición de normalidad no es aplicable, se ha utilizado la prueba no paramétrica de Mann-Whitney para datos independientes.

En las variables dicotómicas se han comparado los grupos a través del test exacto de Fisher.

Para el estudio de la relación lineal entre la variable Número de folículos > 14 con el resto de variables cuantitativas estudiadas se ha utilizado el coeficiente de correlación de Spearman. Se ha realizado regresión logística stepwise tomando como variables independientes las variables que podrían ser factores indicadores de la respuesta: EDAD, BMI, FSH, E2 y Diagnóstico de la esterilidad y como variable dependiente el tipo de respuesta: correcta o incorrecta.

En todos los contrastes se ha considerado significativo un p-valor menor a 0,05.

Los análisis estadísticos se han efectuado mediante el paquete estadístico SPSS v11.0.

## RESULTADOS

Se estudiaron 237 ciclos de IAC realizados entre marzo de 2000 y diciembre de 2001.

La tabla 1 muestra las características demográficas y de esterilidad de las pacientes estudiadas.

El ciclo del estudio era el primer ciclo de inseminación que realizaba la paciente en 124 casos, lo que supone el 52,32% de los ciclos estudiados; 57 ciclos correspondían a un segundo ciclo de inseminación, lo que supone el 24,05%; 45 ciclos eran el 3º ciclo y 11 el 4º ciclo ( 18,99% y 4,64% respectivamente)

Con la pauta estudiada las pacientes precisan una media de 7,5 días de tratamiento y 494.09UI de Puregon para alcanzar los criterios de HCG. Se obtuvieron una media de 2.35 folículos de tamaño igual o superior a 14mm y 1,35 de tamaño igual o superior a 18mm. El grosor endometrial medio fue de 9.84mm. Los datos referentes al curso de la estimulación se reflejan en la Tabla 2.

Se cancelaron 18 ciclos lo que supone un 7,59% del total. La tabla 3 muestra las distintas causas por

**Tabla 1**  
*Características demográficas y de esterilidad*

Variable	NUMERO	PROMEDIO	DES. TIPICA	MINIMO	MAXIMO
EDAD	237	33,77	3,71	25	45
BMI	237	21,58	2,55	16	30
FSH	236	6,82	2,55	1,5	24,5
ESTRADIOL	235	48,62	40,63	5,3	507
Nº DE CICLO	237	1.76	0.92	1	4
<b>CAUSA DE ESTERILIDAD</b>		<b>NUMERO</b>	<b>PORCENTAJE</b>		
Edad		12	5,06%		
Endometriosis no quística		3	1,27%		
Endometriosis quística		4	1,69%		
Esterilidad de origen desconocido		115	48,52%		
Factor genético		2	0,84%		
Factor inmunológico		4	1,69%		
Factor masculino		35	14,77%		
Factor mixto		19	8,02%		
Factor ovulatorio		16	6,75%		
Factor tubárico unilateral		19	8,02%		
Factor uterino		1	0,42%		
Fallo ovárico		1	0,42%		
Hiperprolactinemia		6	2,53%		

**Tabla2**  
*Estimulación*

Variable	NUMERO	PROMEDIO	DES. TIPICA	MINIMO	MAXIMO
Días de tratamiento	237	7,50	1,96	5	14
Unidades totales de Puregon	237	494,09	139,98	350	1050
Nº Folículos >14mm	237	2,35	1,38	0	7
Nº Folículos >18mm	231	1,35	0,73	0	6
Nº Folículos 14-17mm	194	1,29	1,33	0	6
Nº Folículos 11-13mm	194	1,19	1,38	0	8
Grosor endometrial	237	9,84	1,83	5	16

las que se produjeron las cancelaciones. No hubo ningún caso de hiperestimulación ovárica.

Las características de las 219 inseminaciones realizadas se reflejan en la Tabla 4. La media del REM obtenido en la muestra utilizada el día de la inseminación fue de 40,57M/ml; la media del volumen inseminado fue de 0,17 ml. y la media del número de espermatozoides inseminados fue de 5,8 M. La inseminación fue fácil en el 93,6% de los casos, en las restantes la técnica fue difícil y fue necesario utilizar la vaina externa rígida del catéter o la pinza de Poggi para realizar la inseminación.

La Tabla 5 muestra los resultados con respecto a los embarazos. Se consiguieron 25 embarazos clíni-

cos por lo que la tasa de embarazo por ciclo fue de 10,55% y por inseminación del 11,42%. Otras 5 pacientes tuvieron una beta-HCG en sangre positiva, pero no se objetivó saco gestacional en la ecografía por lo que no se contabilizaron como embarazos clínicos.

Todos los embarazos obtenidos fueron únicos, las tasas de aborto y de embarazo ectópico están recogidas en la Tabla 5.

Solamente en 1(0,42%) ciclo no hubo crecimiento folicular; los demás ciclos los hemos dividido en dos grupos según la respuesta obtenida: hemos considerado una respuesta adecuada al tratamiento aquella en la que se obtuvieron de 1 a 3 folículos de diámetro

**Tabla 3**  
*Causa de cancelación*

Variable	NUMERO	PORCENTAJE
<b>Nº Cancelaciones</b>	18	7,59%
Causa		
Hiperrespuesta	15	6,33%
Baja respuesta	1	0,42%
Ovulación contralateral	2	0,84%

**Tabla 4**  
*Inseminación*

Variable	Nº	Promedio	Des. Tipica	Mini.	Maxi.
REM	219	40,57	33,59	0,1	150
Volumen	219	0,17	0,06	0,1	0,32
Nº De espermatozoides	219	5,80	4,91	0,02	30

**Tabla 5**  
*Tasas de embarazo*

Variable	Numero	Tasa
Embarazo por ciclo	25	10,55%
Embarazo por inseminación	25	11,42%
Aborto	3	12%
Embarazo ectópico	2	8%
Embarazo múltiple	0	0%

superior a 14 mm. De los 236 ciclos: 195 (82,62%) han presentado una respuesta correcta mientras que 41 (17,37 %) ha habido 4 o más folículos > de 14 mm. Hemos comparado los resultados obtenidos en ambos grupos observando no existen diferencias significativas en las tasas de embarazo por ciclo ni por inseminación a pesar de que como es lógico el porcentaje de cancelación es mucho más alto en el grupo con respuesta excesiva (Tabla 6).

Para analizar la existencia de posibles factores indicadores de respuesta hemos estudiado la relación de las variables edad, BMI, FSH basal, E2 basal y causa de esterilidad con la respuesta al tratamiento administrado.

Hemos comparado la media de los valores de las variables cuantitativas en ambos grupos de respuesta (Tabla 7). La media del BMI es de 21,83 en el grupo con respuesta adecuada y de 20,40 en el grupo con respuesta excesiva ( $p=0,001$ ), mientras que las me-

dias de las demás variables analizadas no presentan diferencias estadísticamente significativas.

Mediante el estudio de la relación lineal entre la variable Número de folículos > 14mm con el resto de variables cuantitativas estudiadas observamos que sólo la variable BMI presenta un coeficiente de correlación lineal significativo ( $p < 0,001$ ). El valor de R es igual a -0,299 y, por tanto, la relación lineal es moderada y en el sentido de que a mayor BMI menor número de folículos > 14 mm y viceversa. Los valores del coeficiente de correlación de Spearman y su significación aparecen en la Tabla 8.

Para valorar la relación entre la causa de la esterilidad y la respuesta hemos agrupado los diferentes factores diagnósticos en tres categorías como se indicó anteriormente: factor ovulatorio normal que incluye: esterilidad sin diagnóstico, factor genético, factor inmunológico, factor masculino, factor tubárico unilateral y factor uterino; factor ovulatorio alterado que incluye: factor edad, factor ovulatorio, fallo ovárico, hiperprolactinemia y endometriosis y factor mixto.

Hemos analizado la relación mediante test de chi cuadrado y la conclusión de este análisis es que no existe relación entre el tipo de respuesta (adecuada o excesiva) y el diagnóstico ( $p=0,386$ ).

Hemos completado el estudio con la realización de la técnica de regresión logística stepwise para seleccionar las variables que pueden permitir una predicción del tipo de respuesta. Incluimos las variables cuantitativas: edad, BMI, FSH y E2 y la variable cualitativa diagnóstico de esterilidad, agrupando los factores como se indicó anteriormente, sólo la variable BMI permanece en el modelo tras completar todos los pasos resultando la siguiente ecuación: **Respuesta =  $\exp(\lambda)/(1+\exp(\lambda))$ ; donde  $\lambda = -4,464 + 0,286 \cdot \text{BMI}$**

Tomando como punto de corte el valor 0,65 se obtiene un 83,1 % de individuos bien clasificados y podemos efectuar la siguiente clasificación:

- \* Si  $\exp(\lambda)/(1+\exp(\lambda)) < 0,65 \rightarrow$  Respuesta incorrecta
- \* Si  $\exp(\lambda)/(1+\exp(\lambda)) > 0,65 \rightarrow$  Respuesta correcta

Por tanto, los individuos con un BMI menor o igual a 17,777 se clasificarían como de respuesta incorrecta y el resto como de respuesta correcta.

Hemos analizado el tipo de respuesta que han presentado nuestras pacientes según su BMI estableciendo dos puntos de corte: BMI 18 que es el valor resultante de la ecuación y BMI 20 que es valor a partir del que el BMI se considera normal. Como se observa en la Tabla 9 las diferencias son significativas utilizando los dos puntos de corte, pero la significación es mayor para el umbral BMI 20.

**Tabla 6**  
Resultados según la respuesta

Variable	R. Adecuada	R. Excesiva	p
N	195	41	
Cancelación (tasa)	2 (1,02%)	15 (36,59%)	<0,001
Embarazo por ciclo (tasa)	21 (10,77%)	4 (9,76%)	1.000
Embarazo por iac (tasa)	21 (10,93%)	4 (15,38%)	0,511

**Tabla 7**  
Factores indicadores de respuesta: media de las variables en ambos grupos

Variable	R. Adecuada	R. Excesiva	p
N	195	41	
Media (D.S.) de edad	33,80 (3.795)	33,63 (3.337)	N.S.
Media (D.S.) de BMI	21,83 (2.583)	20,40 (1.973)	0,001
Media (D.S.) de FSH	6,87 (2.701)	6,56 (1.615)	N.S.
Media (D.S.) de E2	49,08 (43.460)	46,37 (22.381)	N.S.

**Tabla 8**  
Factores indicadores de respuesta: regresión lineal. rho de spearman

Factor	Coefficiente de Correlación	Significación (Bilateral)	N
Edad	-0,23	0,720	237
BMI	-0,299*	0,000	237
FSH	-0,12	0,856	236
E2	0,021	0,746	235

\*La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).

**Tabla 9**  
Tipo de respuesta según BMI.

BMI	R. Adecuada	R. Excesiva	p
BMI< 18	3 (42,86%)	4 (57,14%)	0,019
BMI>18	192 (83,84%)	37 (16,15%)	
BMI< 20	65 (73,03%)	24 (26,96%)	0,004
BMI>20	130 (88,44%)	17 (11,56%)	

## DISCUSIÓN

En los primeros estudios de FSH-r en IAC, no se encontraron diferencias en la eficiencia de la gonadotropina recombinante en mujeres normoovuladoras tratadas para ciclos de IAC (13); sin embargo en este estudio el tratamiento se iniciaba en el 7º día del ciclo cuando ya se había producido la selección del folículo

dominante. En trabajos posteriores en que el tratamiento se inicia dentro de los 3 primeros días del ciclo, la gonadotropina recombinante ha demostrado ser más eficiente que la FSH urinaria para el tratamiento de estimulación ovárica para IAC (14, 15, 16, 17). Estudios que comparan diferentes dosis de gonadotropinas recombinantes encuentran que con dosis bajas se obtienen resultados similares pero se precisa una dosis total menor: Muñoz presenta un estudio en el que compara las dos FSH recombinantes que hay en el mercado utilizando diferente dosis para cada una de ellas, aunque concluye que serían necesarios estudios que comparen ambas gonadotropinas a diferentes dosis, el uso de 100UI diarias de FSH-r es suficiente según sus datos para la estimulación ovárica para inseminación intrauterina (18); Inaudi compara los resultados de ciclos estimulados con dosis iniciales de FSH-r de 50UI con otros estimulados con 100UI obteniendo también resultados similares (19).

Partiendo de esos datos hemos querido comprobar

si con dosis menores de FSH-r se podrían conseguir estimulaciones con desarrollo de un número bajo de folículos que permita disminuir en lo posible los embarazos múltiples sin disminuir las tasa de gestación en IAC. Para ello hemos diseñado un estudio utilizando una dosis descendente de FSH-r: iniciamos el tratamiento con 100UI en el 3° y 4° día y continuamos con 50UI durante los días 5°, 6° y 7°.

Las características de la estimulación ovárica de nuestras pacientes son correctas y comparables a las referidas por otros grupos, sin embargo, nuestras pacientes han utilizado una media de FSH-r mucho más baja que la observada en trabajos en los que se inicia el tratamiento con dosis de gonadotropina recombinante más elevadas: 150UI (15, 16) ó 100UI (17, 18). La dosis de FSH-r media utilizada en nuestro grupo es de 494.09UI y, se asemeja a la referida cuando la dosis de inicio es de 50UI (19) o 75UI (14).

En cuanto a la duración del tratamiento nuestros resultados son similares a los obtenidos en trabajos previos (16, 17) mientras que Matorras refiere una mayor duración del tratamiento (10,49 días) probablemente debido a la mayor proporción de pacientes con trastornos de la ovulación incluidas en su estudio (15).

Con nuestra pauta obtuvimos una media de 2,35 folículos de tamaño igual o superior a 14mm y 1,35 folículos de tamaño igual o superior a 18mm, resultados similares a los referidos en los estudios antes citados: en los trabajos en que la estimulación se hace con 150UI de FSH-r se obtienen una media de 3,75 y 2,7 folículos de diámetro superior a 16mm (15, 16), mientras que utilizando 100UI de FSH-r se obtienen: una media de 2,28 folículos de diámetro superior a 17mm (17), 1,6 (14) y 1,68 (19) folículos mayores de 18mm; en este último estudio en el grupo estimulado con dosis de 50UI la media de folículos de diámetro superior a 18mm fue de 1,35(19).

La estimulación obtenida con esta pauta es suave, precisa una dosis total inferior a 500UI, por tanto de bajo coste para las pacientes, segura, ya que no hemos tenido ningún caso de síndrome de hiperestimulación ovárica y con la que hemos obtenido una tasa de embarazo por ciclo de 10,55% y por inseminación del 11,42%.

La tasa de cancelación en nuestro estudio fue de 7,59%. Sólo el 0,42% de los ciclos fue cancelado por baja respuesta, lo cual indica que a pesar de la baja dosis utilizada, en pacientes incluidas con función ovárica normal, es muy infrecuente que el ovario no responda. Sin embargo, la causa más frecuente de las cancelaciones fue la hiperrespuesta, motivo por el que se canceló el 6,33% de los ciclos. Esta tasa de cancelación es similar a la que refieren trabajos pre-

vios que utilizan criterios para la cancelación por hiperrespuesta similares a los nuestros (crecimiento de 4 o de más de 4 folículos de diámetro superior a 14-18 mm según los autores) independientemente de la dosis inicial de gonadotropina utilizada: con 150UI se han referido tasas de cancelación por hiperrespuesta de: 6,3% (18) y 4,06% (16); con 100 UI de FSH-r: 2,3% (18) y 5,9% (19); por último, con 50UI se ha referido una tasa de cancelación por hiperrespuesta de 4,8% (19). Matorras sin embargo observa una tasa de cancelación por hiperrespuesta mucho menor (1,2%) utilizando dosis de 150UI ya que sus criterios para cancelación por esta causa son menos estrictos (crecimiento de más 6 o más folículos de diámetro superior a 17mm). Esta diferencia en el criterio puede explicar la tasa de embarazo múltiple elevada en su grupo (16%) y sobre todo que se observen 1 gestación triple y 2 cuádruples (15). En nuestro estudio no hubo ningún caso de gestación múltiple mientras que las tasas de gestación múltiple referidas en los otros trabajos que seguían criterios de cancelación similares a los que hemos utilizado nosotros están entre el 18% (16) 9,2% (18), por ello consideramos que el criterio de cancelación cuando existe crecimiento de entre 4 ó mas folículos de diámetro entre 14 y 17 es correcto.

Tanto en nuestro estudio como en los otros citados, observamos que aun con dosis bajas de gonadotropina, existe un determinado porcentaje de pacientes que por sus características previas responden en exceso a dosis que son adecuadas para la mayoría. Consideramos correcta aquella respuesta en que se obtiene crecimiento de 1 a 3 folículos de diámetro superior a 14mm, porque nos permite obtener una tasa de gestación por ciclo y por inseminación similar a la obtenida en el grupo con una respuesta más alta, con una tasa de cancelación significativamente menor ( $p < 0,001$ ) sin riesgo de embarazo múltiple y con menos molestias para la paciente. El 17,30% de nuestras pacientes ha tenido una respuesta excesiva al tratamiento; para disminuir este porcentaje, sería útil conocer los factores previos de las pacientes que pudieran indicarnos que la respuesta sería adecuada o excesiva antes de iniciar el tratamiento.

Hemos realizado un análisis de estos posibles factores previos al tratamiento que podrían influir en la respuesta: edad, BMI, FSH basal, estradiol basal y causa de esterilidad agrupando los distintos factores según si el factor ovulatorio es normal, anormal o se trata de un factor mixto. El análisis de esta variable nos indica que no existe relación entre el tipo de respuesta ( $p = 0,386$ ). No observamos diferencias significativas al comparar las medias de las variables cuantitativas entre el grupo de respuesta correcta o

incorrecta para edad, estradiol basal ni FSH basal. En un trabajo previo no se encuentran diferencias en los resultados de la estimulación ovárica cuando la FSH es normal en las pacientes de más de 40 años (23). Este estudio sí encontró que concentraciones de FSH superiores a 20 UI/l en ciclos de estimulación ovárica se traducen en una disminución de la respuesta (menor número de folículos grandes y concentraciones de estradiol más bajas) y de la tasa de embarazo, precisando además una dosis mayor de gonadotropinas y una mayor duración del tratamiento, mientras ciclos de pacientes con concentraciones de FSH entre 10 y 20 UI/l tenían una respuesta normal. Nuestro estudio incluye pacientes con concentraciones de FSH inferiores a 12UI/l, es posible que sean necesarias concentraciones más elevadas de FSH basal para que se observe una influencia de la misma en la respuesta ovárica.

Sin embargo, sí encontramos diferencias significativas entre la media del BMI en los dos grupos (20,4 versus 21,83) y el coeficiente de correlación lineal es sólo significativo para éste factor ( $p < 0,001$ ). Ya se había referido el efecto negativo sobre la estimulación ovárica de las alteraciones del BMI, sobre todo del exceso de peso (21, 22, 23) que hace que la duración del tratamiento sea mayor y en general más difícil el manejo de la estimulación. Nosotros que analizamos ciclos de pacientes con BMI inferior a 30 podemos observar que un BMI demasiado bajo puede producir una respuesta ovárica excesiva al tratamiento.

Mediante la técnica de regresión logística stepwise se confirma que sólo el BMI puede indicar el tipo de respuesta.

Para determinar el umbral a partir del cual deberíamos utilizar una dosis inferior para disminuir el porcentaje de respuestas excesivas, hemos comparado la respuesta obtenida según el BMI utilizando dos umbrales (Tabla 9). Utilizamos el umbral 18 por ser el obtenido por la ecuación resultante de la regresión logística, observamos que el error total al clasificar a todas las pacientes en cada grupo es menor pero, como es de esperar en pacientes con un BMI tan bajo, el 57,14% de los ciclos de mujeres con BMI inferior a 18 presentan una respuesta excesiva al tratamiento y, además, las pacientes con BMI superior o igual a 18 aún presentan respuestas excesivas en un 16,15%. Por ello elevamos el punto de corte para el BMI a 20; observamos que el porcentaje de pacientes con respuesta excesiva entre aquellas cuyo BMI se encuentra por encima de este umbral se reduce hasta el 11,56%. Por tanto consideramos que en la práctica clínica podríamos utilizar este punto de corte y tratar con la

pauta estudiada a las pacientes con BMI superior a 20 mientras que las pacientes con BMI inferior o igual a 20 podrían beneficiarse del uso de dosis menores de gonadotropinas, que podría ser 50 UI de FSH-r diarias del 3º al 7º día.

Concluimos que la FSH-r a la dosis utilizada: 100UI en el 3º y 4º día y 50 UI en los días 5º, 6º y 7º es útil en la mayoría de las pacientes con función ovárica normal para la estimulación de la ovulación para IAC; esta pauta produce una estimulación suave y por tanto bien tolerada por las pacientes, precisa una dosis total de gonadotropinas reducida y nos permite obtener tasas de embarazo adecuadas con poco riesgo de embarazo múltiple. Sin embargo las pacientes con BMI inferior o igual 20 la posibilidad de que la respuesta obtenida sea excesiva es significativamente más alta que en aquellas con BMI inferior, por lo que estas pacientes deberían ser tratadas con dosis inferiores que podría ser una dosis fija de 50 UI del 3º al 7º día del ciclo.

## BIBLIOGRAFÍA

1. **Tredway DR, Chan P, Heing I et al.:** Effectiveness of stimulated menstrual cycles and Percoll sperm preparation in intrauterine insemination. *J. Reprod. Med* 1990; 35: 103-108.
2. **Guzik DS, Carson SA, Coutifaris C et al.:** Efficacy of superovulation and intrauterine insemination in the treatment of infertility. *N. Engl. J. Med* 1999; 340: 177-183.
3. **Breckwoldt M, Zahradnik HP.:** Induction of ovulation with human gonadotropins. In Coelingh Bennink HJT, Vemer HM, Van Keep PA (eds): *Chronic Hypoandrogenic Anovulation*. Parthenon Publishing Group 1991, Carnforth, UK.
4. **Vandervorst M, Devroey P.:** Recombinant FSH: results in assisted reproduction. In Filicori M, Flamigni C (eds): *Ovulation Induction: Update '98: the Proceedings of the 2nd World Conference on Ovulation Induction*. Parthenon Publishing Group 1997, Carnforth, UK.
5. **Flamigni C, Venturoli S, Dal Prato L, Porcu E.:** Purified FSH: characteristics and applications. In Filicori M, Flamigni, C (eds): *Ovulation induction: Basic Science and Clinical Advances*. Elsevier Science 1994, Amsterdam, Holland.
6. **Olijve W, Boer de W, Mulders JWM, Van Weezenbeek PMGF.:** Molecular biology and biochemistry of human recombinant follicle stimulating hormone (Puregon). *Mol Hum Reprod* 1996; 2: 371-382.
7. **Matikainen T, Leeuw de R, Mannaerts B, Huthaniemi I.:** Circulating bioactive and immunore-

- active recombinant follicle stimulating hormone (Org 32489) after administration to gonadotropin deficient volunteers. *Fertil Steril* 1994; 61: 62-69.
8. **Lambert A, Rodgers M, Mitchell R, Wood AM, Wardle C, Hilton B, Robertson WR.:** In-vitro biopotency of glycoform distribution of recombinant human follicle stimulating hormone (Org 32489), Metrodin and Metrodin-HP. *Mol Hum Reprod* 1995; 10: 1928-1935.
  9. **Out HT, Mannaerts BMJL, Driessen SGAJ, Coelingh Bennink HJT.:** A prospective, randomised, assessor-blind, multicentre study comparing recombinant and urinary follicle stimulating hormone (Puregon® versus Metrodin®) in in-vitro fertilization. *Hum Reprod* 1995; 10: 2534-2540.
  10. **Bergh C, Howles CM, Borg K, Hamberger L, Josefsson B, Nilsson L, Wikland M.:** Recombinant human follicle stimulating hormone (r-hFSH, Gonal-F) versus highly purified urinary FSH (Metrodin HP): results of a randomised comparative study in women undergoing assisted reproductive techniques. *Hum Reprod* 1997; 12: 2133-2139.
  11. **Frydman R, Howles CM, Truong F.:** A double-blind, randomized study to compare recombinant human follicle stimulating hormone (FSH; Gonal-F®) with highly purified urinary FSH (Metrodin HP) in women undergoing assisted reproductive techniques including intracytoplasmic sperm injection. *The French Multicentre Trialists. Hum Reprod* 2000; 15: 520-525.
  12. **Ravhon A, Lavery S, Aurell R, Trew G, Margara R, Winston R.:** Clinical experience with recombinant follicle-stimulating hormone (FSH) and urinary FSH: a retrospective case- controlled analysis. *Fertil Steril* 2001; 75: 920-925.
  13. **Balasz J, Fábregues F, Peñarrubia J, Creus RV, Casamitjana R, Manau D, Vanrell JA.:** Follicular development and hormonal levels following highly purified or recombinant follicle-stimulating hormone administration in ovulatory women and WHO group II anovulatory infertile patients. *J Assist Reprod Genet* 1998; 115: 552-559.
  14. **Alonso-Zafra J, Iribame C, Granda-Gorrochano J, Ruiz-Balda JA, De la Fuente P.:** Comparison of ovulation induction with recombinant FSH and highly purified urinary FSH in intrauterine insemination cycles. Abstract book of 16th World congress on fertility and sterility-IFFS '98, San Francisco, 1998; p-055,143.
  15. **Matorras R, Recio V, Corcóstegui B, Rodríguez-Escudero FJ.:** Recombinant human FSH versus highly purified urinary FSH: a randomized study in intrauterine insemination with husbands' spermatozoa. *Hum. Reprod* 2000; 15: 1231-1234.
  16. **Parés P, Bordas JR, Sak MJ, Suñol J, Bassas L, Viscasillas P, Calaf J.:** FSH recombinante versus FSH urinaria en la estimulación ovárica para inseminaciones artificiales conyugales intrauterinas. Estudio prospectivo y randomizado. *Revista Iberoamericana de Fertilidad* 2002; 19: 115-121.
  17. **Isaza V, Requena A, García-Velasco J, Landazabal A, Martínez Salazar J, Remohí J, Pellicer A, Simón C.:** Urinary-FSH vs recombinant-FSH in patients undergoing intrauterine inseminations: a prospective study. Abstract of the 16th Annual Meeting of ESHRE, Bologna, 2000; 124p-062.
  18. **Muñoz EA, García Velasco J, Scheffer B, Muñoz M, Remohí J, Pellicer A, Simón C.:** El uso de FSH recombinante a dosis de 100 UI por día alcanza resultados similares a 150 UI en inseminación intrauterina (IIU). *Revista Iberoamericana de Fertilidad* 2002; 19: 253-259.
  19. **Inaudi P, Petrili S, Trusso A, Joghtapour A, D'Aniello G, De Palma R, D'Antona N.:** Trattamento dell'infertilità mediante stimolazione ovarica a basse dosi di FSH ricombinante (Puregon 50 UI) associata ad inseminazione intrauterina. *Giorn. It. Ost. Gin* 1999; 11: 501-503.
  20. **Chong AP, Rafael RW, Forte CC.:** Influence of weight in the induction of ovulation with human menopausal gonadotropin and human chorionic gonadotropin. *Fertil. Steril* 1986; 46: 599-603.
  21. **Cahill DJ, Prosser CJ, Wardle PG, Ford WC, Hull MG.:** Relative influence of serum follicle stimulating hormone, age and other factors on ovarian response to gonadotrophin stimulation. *Br. J. Obstet. Gynaecol* 1994; 101: 999-1002.
  22. **Kably-Ambe A, Barron-Vallejo J, Limon-Luque LM.:** Effect of body mass index and follicular synchrony in the ovarian response to ovulation induction with menotropins. *Int. J. Fertil* 1999 *Women's Med.* 44: 156-159
  23. **Sheila L, Jim XW, Colin DM.:** The influence of body mass index, basal FSH and age on response to gonadotrophin stimulation in non-polycystic ovarian syndrome patients. *Hum Reprod* 2002; 17: 1207-1211.
  24. **Coroleu M, Martínez F, Parera N, Tur R, Buxaderas R, Veiga A, Barri PN.:** Estudio previo a fecundación in vitro. Screening hormonal. *Revista Iberoamericana de Fertilidad* 1999; 16: 259-263 253-259.