

Administración de antagonistas de la GnRH en ciclos de inseminación artificial

GnRH antagonists administration in artificial insemination cycles

Arribas Ferriol G, Monzó Miralles A, Pérez Calvo A, Aixalá Gelonch J, Romeu Sarrió A.

Servicio de Ginecología (Reproducción Humana) del H. U. La Fe de Valencia

Resumen

Objetivo: *Analizar la efectividad y seguridad del tratamiento combinado con FSH recombinante (FSH-r) y antagonistas de la GnRH (GnRH-an) en estimulaciones ováricas para inseminación artificial (IA).*

Material y métodos: *Estudio observacional prospectivo de cohortes de 249 ciclos de IA en que se diferenció: Grupo 1, formado por 193 ciclos en los que se utilizó FSH-r para inducir desarrollo monofolicular y hCG cuando se observaba ≤ 2 folículos de diámetro ≥ 18 mm; y Grupo 2, de 56 pacientes que recibieron además el GnRH-An a dosis de 0.25 mg al día desde que se observó un folículo ≥ 14 mm.*

Ámbito: *Servicio de Ginecología (Reproducción Humana) del Hospital Universitario La Fe. Valencia. España.*

Población de estudio: *Mujeres de 18 a 38 años de edad con esterilidad primaria o secundaria de al menos un año de evolución, con una cavidad uterina normal y ambas trompas permeables. Se excluyó a las pacientes que presentaran en los días 2-5 de ciclo niveles de FSH > 12 UI/L o que la pareja presentara un REM < 10 millones de espermatozoides móviles, en este caso se realizaron IA con semen de donante (IAD).*

Parámetros principales: *número y tamaño folicular, días de estimulación, niveles de estradiol el día de hCG, grosor endometrial, tasa de gestación clínica por ciclo iniciado.*

Resultados: *Los dos grupos fueron homogéneos para edad, talla, peso, IMC, características de la pareja y del semen, duración y causas de esterilidad. La duración media de la estimulación fue similar en ambos grupos, también la tasa y causas de cancelación y el grosor endometrial. Se observó una distribución similar del tamaño de los folículos el día de la administración de la hCG, también un porcentaje parecido de número de folículos ≥ 16 mm. No existieron diferencias significativas en las concentraciones séricas de estradiol y progesterona.*

La tasa de gestación clínica fue superior en el grupo con GnRH-An, aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas (11,9% en el grupo 1 y 17,9% en el grupo 2, $p=0,26$).

Conclusión: *El uso de GnRH-An en ciclos de estimulación ovárica de IA supone una alternativa a considerar, pues se observa una tendencia a la mejoría en las tasas de gestación.*

Palabras clave: Antagonistas. Inseminación artificial.

Correspondencia: Dra. Gemma Arribas Ferriol
C/Vinaroz nº15 pta 5
46020 Valencia

Summary

Objective: To analyze the effectiveness and security of the combined treatment with recombinant FSH (FSH-r) and GnRH antagonists (GnRH-an) in ovarian stimulation for artificial insemination (IA).

Material and methods: Observational prospective cohorts study of 249 cycles of IA in that differed: Group 1, formed by 193 cycles in that FSH-r was used to induce monofollicular development and hCG was used when ≤ 2 follicles with a diameter ≥ 18 mm were observed; and Group 2, of 56 patients that also received 0.25 mg of GnRH-An daily until a ≥ 14 mm follicle was observed.

Setting: Gynaecology (Human Reproduction) Unit La Fe University Hospital. Valencia. Spain

Study population: Women between 18 and 38 years old with primary or secondary sterility of at least a year of evolution, with a normal uterine cavity and both permeable tubes. Patients with levels of FSH > 12 UI/L on day 2-5 of cycle or couples with REM under 10 million mobile sperms were excluded, in this case IA with donor's semen (IAD) was used.

Principal parameters: follicular number and size, days of stimulation, estradiol levels on day of hCG, endometrial thickness, clinical pregnancy rate for initiated cycle.

Results: Both groups were homogeneous for age, height, weight, BMI, couple and semen characteristic, sterility duration and causes. The middle duration of the stimulation was similar in both groups, also the cancellation rate and causes, and the endometrial thickness. A similar distribution of the follicles size on day of hCG administration was observed, also a similar percentage of number of follicles ≥ 16 mm. It didn't exist any significant difference in the serumal estradiol and progesterone concentrations.

The clinical pregnancy rate was superior in group with GnRH-An, although the differences were not statistically significant (11,9% in group 1 and 17,9% in group 2, $p=0,26$).

Conclusion: The use of GnRH-An in ovarian stimulation cycles of IA is an alternative to consider, as a tendency to the improvement of the pregnancy rate is observed.

Key words: Antagonist. Artificial insemination.

INTRODUCCIÓN

La introducción de los análogos de la GnRH ha supuesto un gran avance en los protocolos de estimulación ovárica con gonadotrofinas, ya que han solucionado el inconveniente de la producción de picos endógenos espontáneos de LH. De hecho, la administración de gonadotrofinas produce una elevación temprana de los niveles de estradiol, 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 (1).

Los agonistas de GnRH tienen una gran afinidad por el receptor de GnRH de la hipófisis y una vida media prolongada, lo que los hace más potentes que la GnRH endógena. Tras su administración inicial producen una liberación de gonadotrofinas (efecto "flare-up"), mientras que la administración continua durante una a dos semanas produce una caída en los niveles de FSH y de LH por un mecanismo de desensibilización, y con ello la supresión hipofisaria. Esto

impide que se generen picos de LH endógenos y con ello una disminución de las cancelaciones por ovulación prematura, aumentando las tasas de fecundación y de gestación (2).

A diferencia de los agonistas de GnRH, los antagonistas tienen un efecto inhibitorio directo sobre la secreción de gonadotrofinas. La molécula del antagonista ocupa el receptor de GnRH de la hipófisis, bloqueando en forma competitiva el acceso de GnRH endógena, evitando la unión y estimulación del receptor. Con ello se ha demostrado que se consigue inhibir casi totalmente los picos endógenos de LH, si su administración es adecuada (3).

Inicialmente, y en comparación con los agonistas de GnRH, los antagonistas sufrieron un retraso significativo en su aplicación clínica por la observación de efectos colaterales importantes que limitaron su utilización. Principalmente esta reacción se debía a una importante liberación local de histamina, aparentemente por la presencia de aminoácidos básicos en posición 6. La substitución con D-aminoácidos ha permitido la síntesis de nuevas generaciones de antagonistas con muy escasa liberación de histamina.

Hasta la fecha, se han desarrollado tres moléculas de antagonistas de la GnRH de tercera generación. Dos de estos compuestos, cetrorelix y ganirelix, están siendo actualmente utilizados, y existe un tercer compuesto, iturelix, que aún no se ha comercializado (4).

Junto al control de los efectos secundarios, hay que tener en cuenta también que su mecanismo de acción permite protocolos de estimulación más simples en cuanto a monitorización y número de inyecciones. Se elimina el efecto flare up por liberación inicial de FSH y LH y facilita el comienzo de la estimulación ovárica coincidiendo con el reclutamiento folicular, dando la posibilidad de una estimulación menos agresiva y más individualizada, y disminuyendo además los costes por una disminución en la cantidad de gonadotrofinas utilizadas (5).

Existen dos protocolos de administración de estos fármacos. El primero, con administración de dosis múltiples mediante inyección diaria subcutánea de 0,25 mg de antagonista desde el sexto día de la estimulación con gonadotrofinas hasta el día de la administración de la hCG, es el más ampliamente utilizado (6). El segundo sigue un esquema de dosis única de 3 mg, que se administra cuando el folículo mayor ha alcanzado los 14 mm de diámetro, o con estradiol plasmático mayor o igual a 400 pg/ml. Si transcurridas 72 horas no se ha administrado la hCG, se administra una segunda inyección de antagonista (7).

Tanto el esquema de dosis única como el de dosis múltiple pueden administrarse junto con antagonistas de la GnRH en pauta fija (6º día del ciclo) o variable (folículo > 14mm). Ambos han demostrado ser seguros y eficaces en ciclos de fecundación in vitro, quedando por demostrar cual es mejor de los dos. Los diversos estudios realizados hasta la fecha con ambos tipos de protocolos han demostrado que el número medio de días de administración de gonadotrofinas, la dosis total de gonadotrofinas y el número de ovocitos recuperados es significativamente inferior a los obtenidos con el clásico protocolo largo con agonistas de la GnRH. Ello supone una menor tasa de hospitalización por síndrome de hiperestimulación ovárica. Sin embargo, todos estos estudios han presentado tasas de gestaciones clínicas ligeramente inferiores, aunque no estadísticamente significativas, en los grupos de pacientes tratadas con antagonistas respecto a las tratadas con agonistas (8).

La luteinización prematura es un factor pronóstico desfavorable, que aparece hasta en un tercio de las estimulaciones. Su aparición está en relación con altas dosis de estradiol circulante y con la formación de receptores a LH en las células de la granulosa inducida por los incrementos de FSH. En la fase preovula-

toria, cuando el tamaño del antro es máximo, la LH estimula la expresión de receptores de progesterona en las células granulosas del folículo dominante, promoviendo la luteinización del folículo y la producción de progesterona, que inhibe la proliferación de las células de la granulosa (9). Esta progesterona, además, aumenta el retrocontrol positivo del estradiol, contribuyendo al desencadenamiento del pico preovulatorio de gonadotrofinas. Dependiendo de la fase del desarrollo folicular, los folículos expuestos a concentraciones demasiado elevadas de LH entran en atresia o se luteinizan prematuramente, de manera que los folículos en desarrollo parecen tener unas necesidades determinadas de estimulación por LH, por encima de las cuales, el desarrollo normal cesa. En definitiva, cada folículo tiene un umbral por encima del cual debe ser estimulado por la FSH para iniciar su desarrollo y un techo por debajo del cual debe ser estimulado por la LH con el fin de que su desarrollo no se vea comprometido (10).

La luteinización prematura está asociada a bajas tasas de implantación y embarazo, ya que aunque no se afecta la calidad ovocitaria, tasa de fecundación ni la calidad embrionaria como se observa en estudios realizados en donantes de ovocitos (11), tiene un impacto negativo sobre el endometrio originando cambios secretorios en fase folicular tardía y disociaciones estroma-glandulares en fases luteas tardías (12).

El efecto de la luteinización prematura y de las ovulaciones espontáneas 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 gonadotrofinas, 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 realizados.

El empleo de los antagonistas de la GnRH no se ha estandarizado todavía en ciclos de inseminación artificial. Sin embargo, al igual que en las estimulaciones de fecundaciones in vitro, puede mejorar los resultados pues se han publicado numerosos estudios en que se han mostrado efectivos suprimiendo la liberación de gonadotrofinas, bloqueando la posibilidad de un pico endógeno de LH y la luteinización prematura de los folículos. Ello conlleva que se pueda programar con mucha mayor fiabilidad el momento de la ovulación, realizando la inseminación intrauterina en el momento óptimo, y evitando el tener que hacer más de una inseminación por ciclo. El principal in-

conveniente de estas pautas de estimulación ovárica sería el mayor coste por ciclo de los tratamientos. No obstante, si se consiguen mayores tasas de gestación en un número menor de ciclos totales, el coste global sería menor, puesto que con los antagonistas podemos disminuir el número de cancelaciones o de fracasos de tratamiento de ciclos de inseminación artificial afectos de luteinización prematura, por lo que deberíamos mejorar los resultados.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio observacional prospectivo de cohortes, considerando la cohorte expuesta aquellas pacientes que recibieron tratamiento con antagonistas de la GnRH, y la cohorte no expuesta el grupo que no recibió dicho fármaco. Todas las pacientes incluidas fueron sometidas a una técnica de Inseminación Artificial realizada en el Servicio de Ginecología (Reproducción Humana) del Hospital Universitario La Fe de Valencia. La asignación de éstas a cada uno de los grupos fue al azar, en general. En algún caso, en número no relevante, se realizó a juicio, cuando concurría alguna de las siguientes circunstancias:

- Nivel circulante de estradiol elevado con folículo de escaso tamaño (<17mm de diámetro).
- Espesor endometrial \leq 7mm con folículo preovulatorio y nivel de estradiol acorde.
- Inseminación en festivo que se pretendió diferir.

El tratamiento se llevó a cabo siguiendo siempre los protocolos habituales del centro. Todas las pacientes a las que se administró el antagonista de la GnRH firmaron un consentimiento informado en el que se explicaba los detalles de la investigación.

Se estudió un total de 249 ciclos de inseminación artificial realizados a 180 parejas. La muestra total fue clasificada en los siguientes grupos:

a) Grupo 1, formado por 193 ciclos en los que se utilizó FSH recombinante para inducir desarrollo monofolicular (Puregon, Laboratorios Organon, Barcelona; o Gonal F, Laboratorios Merck-Serono, Madrid) a dosis de 50 a 75 UI/día por vía subcutánea. Esta pauta de estimulación ovárica se inició a partir del 2º-5º día de ciclo, después de una menstruación espontánea o inducida. Entre los días 4º a 6º de estimulación, se realizó un control ecográfico para evaluar el ajuste de dosis de FSH, basado en el reclutamiento folicular, y los controles posteriores se realizaron cada uno a tres días hasta la administración de la hCG. Ésta se realizaba cuando se observaba ecográficamente uno o dos folículos de diámetro me-

dio igual o mayor a 18 mm, se administraban 250 mcg de Ovitrelle s.c. (Laboratorios Merck-Serono, Madrid).

b) Grupo 2, formado por 56 pacientes que recibieron además del tratamiento anteriormente descrito, el antagonista de GnRH Ganirelix (Orgalutrán, Laboratorios Organon, Barcelona) o Cetrorelix (Cetrotide, Laboratorios Merck-Serono, Madrid) a dosis de 0.25 mg al día via s.c., comenzando la administración cuando se observó un folículo de al menos 14 mm y finalizándola el día de la administración de hCG.

Se consideró criterio de cancelación del ciclo cuando se observó más de 3 folículos mayores de 16 mm de diámetro medio, y en consecuencia no se administró hCG, ni se realizó la inseminación y se indicó a la pareja que no mantuvieran relaciones sexuales.

Cuando se consideró que la maduración folicular era adecuada, se realizó inseminación artificial intrauterina a las 34-36 horas de la administración de la hCG. En algunos casos se realizaron dos inseminaciones para evitar fracasos del tratamiento por ovulaciones precoces, realizando una primera inseminación a las 12 horas de la administración de hCG y posteriormente otra a las 34-36 horas.

La población de estudio fue constituida por aquellas mujeres estériles que entre el 1 de octubre de 2006 (fecha de inicio) y el 30 de abril de 2007 (fecha de fin de reclutamiento) fueron candidatas a tratamiento de inseminación artificial según las condiciones normales de la práctica clínica de nuestro centro. Los criterios de inclusión en el estudio eran los usuales según la práctica clínica habitual para realizar inseminación intrauterina. Esto incluye mujeres de 18 a 38 años de edad con esterilidad primaria o secundaria de al menos un año de evolución, con una cavidad uterina normal y ambas trompas permeables, valoradas por histerosalpingografía o laparoscopia. De la misma forma, los criterios de exclusión del estudio fueron presentar en los días 2-5 de ciclo niveles de FSH >12 UI/L o que la pareja presentara un REM <10 millones de espermatozoides móviles.

Se compararon los siguientes parámetros:

a) Características de las mujeres estudiadas: Edad, Talla, Peso, Índice de masa corporal (IMC), duración de la esterilidad.

b) Resultado de la estimulación ovárica: Número y tamaño de los folículos, días de estimulación y de fase folicular, niveles séricos de estradiol y de progesterona, espesor y aspecto endometrial (todos ellos evaluados el día de la administración de la hCG). Características del semen utilizado para la insemina-

ción: Concentración y motilidad pre-capacitación y recuento de espermatozoides móviles (REM) post-capacitado.

Se utilizó el programa PIERA para la recuperación de los datos de las pacientes y la versión 12 de SPSS para análisis estadístico. Se realizó un estudio descriptivo y, posteriormente, se utilizó el test de T de Student para comparar variables cuantitativas y el test de chi-cuadrado para variables cualitativas.

RESULTADOS

Para determinar el impacto en las tasas de gestación de la inclusión de un antagonista de GnRH en estimulaciones ováricas controladas de ciclos de IA, se estudiaron 249 pacientes que se asignaron de forma aleatoria como ha sido descrito en Material y Métodos.

Características de las pacientes

Como se puede observar en la tabla 1, los dos grupos estudiados eran comparables por la edad, talla, peso e índice de masa corporal (IMC). La media total de edad (n=249) fue 33,42 años y de IMC fue 24,17 kg/m². Tras analizar ambos grupos por separado se determinó una media de edad en el grupo no expuesto a ganirelix (Grupo 1) de 33,25±3,6 años y de 33,54±3,1 años en el grupo tratado con ganirelix

(Grupo 2), y la media de IMC en el grupo 1 fue de 24,38±3,9 kg/m² y en el grupo 2 de 23,48±3,8 kg/m². Existía un porcentaje parecido de fumadoras en ambos grupos, con un consumo similar de cigarrillos al día.

Ambos grupos presentaron un porcentaje similar de esterilidad primaria, con una media de duración de la esterilidad de 4,11 años en el grupo 1 y de 3,92 años en el grupo 2. No se encontraron diferencias significativas en las causas de esterilidad, siendo la función reproductora normal en el 83,4% de las pacientes del grupo 1 y en el 92,9% de las pacientes tratadas con ganirelix. Las pacientes habían realizado un número similar de ciclos previos de IA, encontrándose en el tercer ciclo o más el 44,6% de las pacientes del grupo 1 y el 44,6% de las pacientes del grupo 2, mientras que estaban tratándose por primera vez con un ciclo de IA el 32,1% de las pacientes del grupo 1 y el 35,7% de las pacientes del grupo 2.

Respecto a la pareja, como puede observarse en la tabla 2, no existieron diferencias significativas en la edad del cónyuge, ni en las causas de esterilidad masculina, siendo el diagnóstico de semen más predominante el de astenozoospermia moderada en el 50,8% de los casos del grupo 1 y en el 53,6% de los casos del grupo 2. Tampoco hubo diferencias en el tipo de semen utilizado, pues se realizó una inseminación artificial conyugal (IAC) con semen de la pareja en el 72% de los casos del grupo 1 y en el 75% de los casos del grupo 2, y una inseminación artificial con se-

Tabla 1

Características basales de las pacientes incluidas en el estudio

Características	Grupo 1 (no antagonistas GnRH)	Grupo 2 (antagonistas GnRH)	P
Nº pacientes	193	56	
Edad (años)	33,25±3,6	33,54±3,1	NS
IMC (kg/m ²)	24,38±3,9	23,48±3,8	NS
Tasa de pacientes fumadoras	68 (35,2%)	19 (33,9%)	NS
≤ 5 cigarrillos/día	21 (10,9%)	5 (8,9%)	NS
6-10 cigarrillos/día	11 (5,7%)	1 (1,8%)	NS
≥10 cigarrillos/día	36 (18,7%)	13 (23,2%)	NS
Años esterilidad	4,11±1,9	3,92±2,2	NS
Causa de infertilidad femenina			
Función reproductora normal	161 (83,4%)	52 (92,9%)	NS
Anovulación	23 (11,9%)	3 (5,4%)	NS
Lesión tubárica no obstructiva	8 (4,1%)	1 (1,8%)	NS
Cervical	1 (0,5%)	0	
Número de ciclos de IA			
Primer ciclo	62 (32,1%)	20 (35,7%)	NS
Segundo ciclo	45 (23,3%)	11 (19,7%)	NS
Tercer o > ciclo	86 (44,6%)	25 (44,6%)	NS

Tabla 2
Características basales de la pareja de las pacientes y semen utilizado

Características	Grupo 1 (no antagonistas GnRH)	Grupo 2 (antagonistas GnRH)	P
Edad pareja (años)	35,65±4,9	35,37±4,6	NS
Diagnóstico de semen de pareja			
Astenozoospermia moderada	98 (50,8%)	30 (53,6%)	NS
Astenozoospermia severa	36 (18,7%)	13 (23,2%)	NS
Azoospermia	47 (24,4%)	11 (19,6%)	NS
Normal	3 (1,6%)	0	NS
Oligoastenozoospermia moderada	1 (0,5%)	1 (1,8%)	NS
Oligoastenozoospermia severa	8 (4,1%)	1 (1,8%)	NS
Tipo semen			
Pareja	139 (72%)	42 (75%)	NS
Donante	54 (28%)	14 (25%)	NS
Características de semen			
Concentración en fresco (.10 ⁶ /mL)	43,45±21,2	43,44±24,2	NS
Motilidad en fresco (%)	15,04±6,3	16,33±6,3	NS
Concent. tras capacitación (.10 ⁶ /mL)	31,12±20,7	31,09±23,1	NS
Motilidad tras capacitación (%)	84,87±9,5	86,2±7,3	NS
REM (.10 ⁶ /mL)	26,47±17,4	26,8±19,7	NS

men de donante (IAD) en el 28% del los casos del grupo 1 y en el 25% de los casos del grupo 2.

Tras el análisis del semen utilizado para la realización de la IA no se observan diferencias en las características del mismo entre los dos grupos, ni en la concentración ni motilidad en fresco, ni en éstas en el semen capacitado, ni en el REM, siendo la media del REM en el grupo 1 de 26,47±17,4 y en el grupo 2 de 26,8±19,7.

Duración de estimulación, dosis de rFSH y parámetros de seguridad

La duración media del tratamiento fue similar en ambos grupos (Tabla 3). La media de días de estimulación en el grupo 1 fueron 8,2±3 días y de 8,5±3 días en el grupo tratado con ganirelix, utilizando en ambos una dosis similar de rFSH entre 50-75 UI, siendo la media de dosis total de FSH de 525 UI en el grupo 1 y de 551 UI en el grupo 2. Tampoco existieron diferencias significativas en lo referente a la duración de la fase folicular, pues la media de días en el grupo 1 fue 12,4±4 días y en el grupo 2 fue de 12,8±3 días.

La tasa de cancelación fue similar en ambos grupos, cancelándose el 11,3% de los ciclos en el grupo no tratado con antagonistas de la GnRH, y el 14,3% en el grupo tratado con ganirelix. Las causas de cancelación se especifican en la tabla III, destacando discretamente como causa predominante la cancelación por desarrollo multifolicular. Llama la atención que

en el grupo 2 hubo un 8,9% de cancelaciones por disminución del estradiol antes de la administración de hCG, todas ellas relacionadas con el inicio de la pauta de ganirelix.

Crecimiento folicular y endometrial

El número medio de folículos observados en las distintas ecografías realizadas durante la estimulación ovárica se describen en la figura 1, agrupándolos en <10mm, 10-14mm y 14-16mm. En ambos grupos se observó una distribución similar del tamaño de los folículos el día de la administración de la hCG, hallando un mayor número de folículos menores de 10mm en el grupo no expuesto a los antagonistas de GnRH. En la figura 2 se describe el porcentaje del número de folículos mayores de 16mm el día de la administración de hCG, no existiendo diferencias significativas en la media calculada. En el grupo 1 se observó un solo folículo en el 73,2% de los casos, mientras que en el grupo 2 fue en el 65,2% de los casos. El grosor endometrial medido el día de la administración de hCG tampoco mostró diferencias estadísticas entre ambos grupos (Tabla 4).

Es importante señalar los casos en que se precisó de una doble inseminación para inseminar adecuadamente en caso de ovulaciones precoces, realizando una primera inseminación a las 12 horas de la administración de HCG y posteriormente otra a las 34-36 horas. En el grupo 1 fue necesario realizar este trata-

Tabla 3
Características de la estimulación ovárica

Características	Grupo 1 (no antagonistas GnRH)	Grupo 2 (antagonistas GnRH)	P
Días de estimulación	8,18±3,2	8,47±2,9	NS
Días de fase folicular	12,40±4,5	12,78±2,9	NS
Días de fase lútea	13,5±1,9	15,5±3,5	NS
Dosis de rFSH (UI)	65,91±13,2	65,18±12,4	NS
Tasa de cancelación y causas:	22 (11,3%)	8 (14,3%)	NS
Desarrollo multifolicular	7 (3,6%)	3 (5,4%)	NS
Falta de respuesta ovárica	6 (3,1%)	0	NS
Disminución de estradiol antes de la administración de hCG	2 (1%)	5 (8,9%)	NS
Incumplimiento del tratamiento	2 (1%)	0	NS
Ovulación espontánea	1 (0,5%)	0	NS
Accidental	4 (2,1%)	0	NS

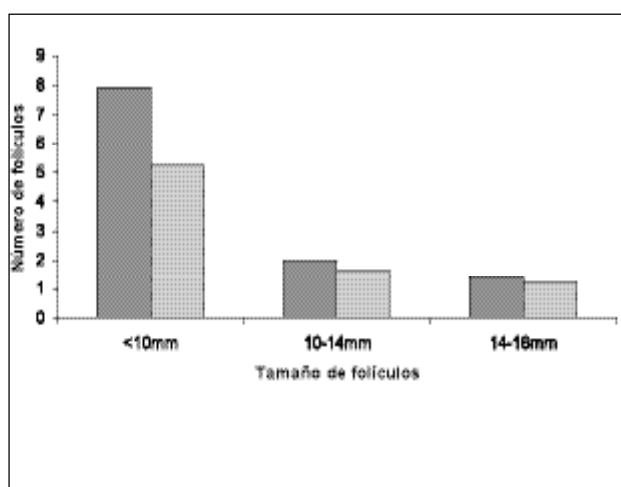


Figura 1

Número medio de folículos de <10 mm, 10-14mm y 14-16mm observados durante la estimulación con rFSH en ciclos de pacientes asignadas aleatoriamente a tratamiento con análogos de la GnRH (gris claro) o no (gris oscuro)

miento en 10 ciclos, mientras que en el grupo 2 no se consideró preciso en ningún caso.

Niveles hormonales séricos

Las concentraciones séricas de estradiol y progesterona se exponen en la tabla IV. No existieron diferencias significativas en ninguno de los hallazgos, aunque los niveles de estradiol el día de la administración de la hCG se acercaron a la significación estadística ($p < 0,08$), hallándose una media de estradiol de 335 UI en el grupo 1 y de 280 UI en el grupo 2.

Es importante también resaltar los hallazgos encontrados en los niveles de progesterona, pues si bien

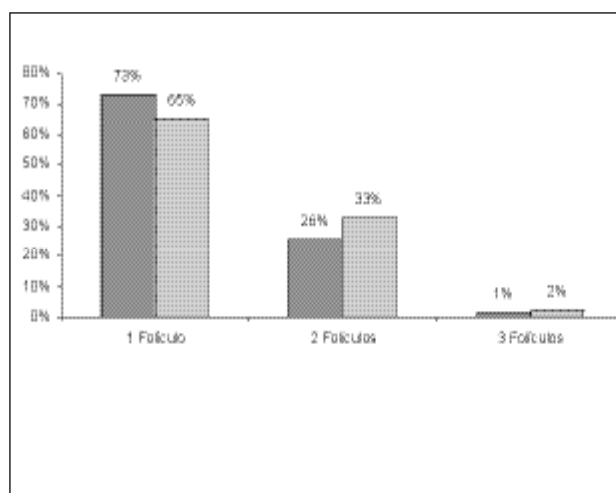


Figura 2

Distribución en porcentaje de número de folículos ≥ 16 mm observados el día de la administración de hCG en el grupo 1 (gris oscuro) y grupo 2 (gris claro)

no existieron diferencias en la media el día de la inseminación, sí destacó una media más baja de concentración sérica de progesterona en el día posterior a la administración de la hCG en el grupo tratado con ganirelix (0,88 ng/mL) respecto al grupo no tratado con antagonistas (2,84 ng/mL). No obstante, debido al escaso número de determinaciones séricas hormonales, las diferencias observadas no mostraron significación estadística. De ello se insinúa una menor tasa de luteinización prematura en las pacientes tratadas con antagonistas de la GnRH, aunque haría falta un mayor número de pacientes para que este hallazgo alcanzara significación estadística.

Tabla 4
Niveles hormonales y endometrio

Hormona	Grupo 1 (no antagonistas GnRH)		Grupo 2 (antagonistas GnRH)		P
Estradiol (día administración hCG- UI)	334,67±165	(n=138)	279,83±162	(n=35)	NS
Estradiol (día inseminación - UI)	208,12±103	(n=89)	247,76±89	(n=25)	NS
Progesterona (día previo hCG - UI)	2,84±1,6	(n=5)	0,88±0,5	(n=6)	NS
Progesterona (día inseminación - UI)	4,14±7,6	(n=88)	3,65±5,8	(n=23)	NS
Endometrio (día hCG- mm)	10,13±2	(n=167)	10,62±2	(n=45)	NS

Tasa de gestación

La tasa de gestación clínica por ciclo iniciado fue superior en el grupo tratado con ganirelix respecto de la del grupo no tratado con antagonistas de la GnRH, pues en el grupo 1 fue de 11,9% de embarazos, mientras que en el grupo 2 fue de 16,1% de embarazos. Aunque hubo un aumento de más de 4 puntos en la tasa de embarazo del grupo 2, y este resultado podría considerarse clínicamente relevante, las diferencias no fueron estadísticamente significativas.

DISCUSIÓN

La inseminación artificial tras una estimulación ovárica controlada con gonadotropinas es el tratamiento inicial de primera elección en muchos casos de esterilidad secundaria a factores masculinos, lesiones tubáricas no obstructivas, endometriosis o infertilidad de causa desconocida. Esta técnica se ha demostrado más eficaz que los coitos programados, como se evidenció en el metaanálisis realizado por Zeyneloglu et al (13), o en el estudio de Guzick et al (14), en el que se mostró que la inducción de la ovulación aumentaba dos veces los resultados satisfactorios frente a la inseminación intrauterina o intracervical aisladas.

Uno de los principales motivos de cancelación de ciclos de estimulación ovárica es la posibilidad de que ocurra un pico de LH de forma prematura, antes de que se considere que los folículos han alcanzado el diámetro óptimo para inducir su ovulación con inyección de hCG. En la actualidad se dispone fármacos con los cuales se ha conseguido reducir el riesgo del pico prematuro de LH. En múltiples trabajos se ha valorado la introducción de un antagonista de GnRH en ciclos de fecundación in vitro, tanto con un protocolo de dosis única alta (3mg) el día 6° o 7° del ciclo de estimulación, o de múltiples bajas dosis de 0.25mg/día desde el día en que se observa un folículo

de al menos 14mm hasta el día de la inducción de la ovulación con hCG.

En los trabajos publicados por Al-Inany et al (3) en 2002 y Moraga et al (15) en 2003 concluyen que el uso de este fármaco conlleva una reducción en el número de días necesarios de estimulación ovárica para obtener unos folículos adecuados para su punción y en la dosis total de gonadotropinas. Otros trabajos realizados, entre los que destaca el del European and Middle East Orgalutran Study Group (16) de 2001, que compara la eficacia y seguridad de los antagonistas frente a los agonistas de la GnRH, establece que el ganirelix puede alcanzar una eficacia clínica similar en protocolos de estimulación ovárica para FIV o ICSI con una menor duración del tratamiento. Además, la tolerancia de ganirelix parece mejor que la de los agonistas, pues se observó una menor tasa de reacciones cutáneas. También se observó una menor incidencia de síndrome de hiperestimulación ovárica con el antagonista de la GnRH en el estudio realizado por Albano et al (17) en el año 2000, y también el publicado por Sánchez Gutiérrez et al (18).

Debido a estos resultados se ha generalizado el uso de antagonistas de la GnRH en ciclos de fecundación in vitro. Sin embargo el uso de estos fármacos en ciclos de inseminación artificial no está tan extendido. En los últimos años se han publicado diversos trabajos e este respecto. En el estudio realizado por Lambalk et al (19) en 2006 se demostró que el tratamiento con ganirelix durante la estimulación monofolicular con rFSH en ciclos de IA reduce significativamente el número de picos prematuros de LH y la luteinización prematura. En este sentido, el estudio realizado en nuestro centro no ha conseguido alcanzar resultados estadísticamente significativos, aunque sí se observa una concentración sérica de progesterona más baja en el día posterior a la administración de la hCG en el grupo tratado con ganirelix. De la misma forma, el trabajo publicado en 2001 por Ragni et al (20) comparaba los perfiles hormonales de la fase lú-

tea en un grupo de pacientes tratadas con otro antagonista de la GnRH, cetrorelix, que iban a recibir una pauta de estimulación ovárica con rFSH para un ciclo inseminación artificial, frente a otro grupo de pacientes no tratadas con antagonistas. Se demostró que los antagonistas de la GnRH se pueden administrar de una forma segura en ciclos de inseminación artificial, sin precisar suplementación en fase lútea, puesto que no se observaron cambios en la concentración sérica de progesterona en fase lútea ni en las tasas de gestación. Este estudio también destacaba las ventajas del uso de antagonistas frente a agonistas de la GnRH en ciclos de inseminación artificial, puesto que estos últimos requieren una mayor duración del tratamiento previa a la inseminación y favorecen una selección folicular excesiva.

También es de gran relevancia el resultado obtenido en nuestro estudio, en el que destaca una tasa de gestación en el grupo tratado con ganirelix superior a la del grupo no tratado con antagonistas de la GnRH (11,9% vs.17,9%), aunque esta diferencia tampoco alcanzó significación estadística. Sin embargo, existen en la bibliografía diversos estudios publicados que sí demuestran una incidencia en las tasas de gestación en ciclos de IA tratados con ganirelix. El estudio realizado por Gómez-Palomares et al (21) en 2005 documenta un beneficio estadísticamente significativo de los antagonistas de la GnRH en ciclos de IA en un estudio randomizado que incluye 82 pacientes que recibieron 100 UI de rFSH diarias, 40 de ellas recibieron el tratamiento con antagonistas y las 42 restantes no lo recibieron. Se demostró un aumento en la tasa de gestación, pasando del 14% en el grupo control al 38% en el grupo expuesto al fármaco. Anteriormente se consiguió demostrar este aumento en un estudio realizado por Nava et al (2) en 2004 con el otro antagonista que existe en el mercado, cetrorelix. Este autor demostró que cuando se añadió el fármaco a la estimulación ovárica con FSH-r en ciclos de 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, lo que fue debido a la anulación de ovulaciones precoces por picos endógenos prematuros de la LH.

De la misma forma, otros estudios han analizado también la influencia en las tasas de gestación con la introducción de análogos de la GnRH. El estudio realizado por Ramón et al (1) en 2006 matizaba que el empleo de antagonistas y LH, se asoció a superiores

tasas de embarazo, por lo que su propuesta terapéutica es recomendar el empleo de los antagonistas con LH en el manejo del ciclo de inseminación intrauterina. Por último, cabe señalar que se han publicado también estudios en que no se demuestra una diferencia estadísticamente significativa en las tasas de embarazo en las pacientes tratadas con ganirelix, como muestra el estudio de Williams et al (22) en 2004, aunque sí apunta una tendencia a la mejoría de la tasa de gestación con este tratamiento, y el trabajo publicado por Crosignani y Somigliana (23) en 2007, el cual concluye que no existe ningún beneficio en el uso de antagonistas de la GnRH para mejorar las tasas de embarazo en ciclos de inseminación artificial.

Por otro lado, el trabajo publicado por Acevedo-Martin et al (24) en 2004 analizaba el efecto de la suplementación con LH junto con antagonistas de la GnRH en ciclos de estimulación ovárica para donación de ovocitos, evitando así la influencia del antagonista sobre el tejido endometrial en los fallos de implantación. Se demostró que se mejoraba las tasas de gestación en las receptoras al hallarse un aumento significativo de ovocitos en metafase II y embriones G1, así como una mejoría en las tasas de fecundación de embriones e implantación. De la misma forma, Ricciarelli et al (25) documentaban un discreto descenso en la tasa de gestación en estimulaciones ováricas para donaciones de ovocitos tratadas con antagonistas de la GnRH, destacando que este descenso podía estar relacionado con una descenso de los niveles de LH.

Otro de los aspectos contemplados en la bibliografía es el momento de realizar la inseminación. En relación a esto Ragni et al (26) realizaron un estudio en 2004 que analizaba el efecto de aumentar el número de inseminaciones, realizando dos inseminaciones para mejorar las tasas de embarazo. Se llegó a la conclusión de que los estudios actuales eran insuficientes para establecer protocolos firmes, aunque apuntaba como factores influyentes las dosis utilizadas de gonadotrofinas y hCG y la indicación de tratamiento, puesto que si existía un factor de esterilidad masculino el número de espermatozoides en la segunda inseminación sería insuficiente. En nuestro estudio no se observó ningún caso en las pacientes tratadas con ganirelix en los que se precisara realizar dos inseminaciones.

Además de los trabajos referentes a la efectividad de los antagonistas de la GnRH, se han publicado en los últimos años también estudios relacionados con la forma de administración de estos fármacos. Messinis et al (27) (2005) concluyen que la administración de ganirelix en ciclos de FIV o ICSI tanto diaria como a

días alternos previene la luteinización prematura, puesto que los valores séricos de LH no mostraban diferencias significativamente estadísticas. Por otro lado, un estudio realizado por Ragni y Alagna et al (28) en 2004 analizaba la dosificación adecuada de rFSH en ciclos de inseminación artificial tratados en todos los casos con antagonistas de la GnRH, llegando a la conclusión que la administración diaria, y no a días alternos, de 50 UI de rFSH se asociaba a una mayor tasa de gestación, siendo este un protocolo efectivo y seguro para este tipo de tratamientos. Nuestro estudio ha demostrado seguridad con la administración de 50-75 UI de rFSH.

En resumen, los resultados de los estudios realizados hasta el momento muestran una tendencia a la mejoría de los resultados de la inseminación artificial con la introducción en las pautas de estimulación monofolicular de los antagonistas de la GnRH. El tratamiento combinado con rFSH se ha demostrado como una pauta segura y efectiva, puesto que se consiguen tasas de cancelación aceptables, con una incidencia nula de síndrome de hiperestimulación ovárica u otros acontecimientos adversos. Las características de los ciclos de estimulación ovárica con antagonistas y rFSH comparadas con la estimulación con rFSH sola son similares en términos de número de folículos y tamaño folicular, días de estimulación, niveles de estradiol el día de la administración de hCG y grosor endometrial. El protocolo propuesto supone una alternativa a tener en cuenta, pero es necesario que se diseñen estudios randomizados con una muestra suficiente para establecer de forma definitiva el papel del uso de estos fármacos en inseminación artificial.

BIBLIOGRAFÍA

1. **Ramón O, Corcostegui B, Mendoza R, Etxanojauregui AD, Matorras R.**: Impacto del empleo de antagonistas GnRH en la tasa de embarazo en inseminación intrauterina conyugal. *Rev Ibero Fértil*, 2006; 23 (4) 225-232.
2. **Nava JM, Nava Pérez P.**: Comparación de dos protocolos de estimulación ovárica para Inseminación Artificial Intrauterina, con FSH-r y con o sin un antagonista de la GnRH. *Rev Ibero Fértil*, 2004; 20 (3) 153-158.
3. **Al-lhany H, Aboulghar M.**: GnRH antagonist in assisted reproduction: a Cochrane review. *Hum Reprod*, 2002; 17 (4): 874-885.
4. **Camus A, Balmaceda R.**: Uso de Antagonistas de GnRH en ciclos de reproducción asistida: ventajas y desventajas. Artículos de revisión. *Reproducción Humana*, 2002; 29-33.
5. **Remohí J, Cobo A, Romero JL, Pellicer A, Simón C.**: Manual práctico de esterilidad y reproducción humana (2005) 2ª edición.
6. **Diedrich K, Diedrich C, Santos E, et al.**: Suppression of the endogenous luteinizing hormone surge by the gonadotrophin-releasing hormone agonist Cetrorelix during ovarian stimulation. *Human Reprod* 1994; 9: 788-791.
7. **Olivennes F, Fanchin R, Bouchard P, et al.**: Scheduled administration of gonadotrophin-releasing hormone antagonist (Cetrorelix) on day 8 of in vitro fertilization cycles: a pilot study. *Hum Reprod* 1995; 10: 1382-1386.
8. **Olivennes F.**: The use of GnRH antagonists in ovarian stimulation. *Hum Reprod Update* 2002; 3: 279-90.
9. **Ubaldi F, Camus M, Smitz J, Bennink HC, Van Steirteghem A, Devroey P.**: 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.
10. **Gratacós E, Romeu A.**: Gestación múltiple. Problemáticas actuales en Medicina Reproductiva y Perinatología.
11. **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.
12. **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.
13. **Zeyneloglu HB, Arici A, Olive DL, Duleba AJ.**: Comparison of intrauterine insemination with timed intercourse in superovulated cycles with gonadotropins: a meta-analysis. *Fertil Steril*, 1998; 69(3): 486-491.
14. **Guzick DS, Carson SA, Coutifaris C, Overstreet JW, Factor-Litvak P, Steinkampf MP, Hill JA, Mastroianni L, Buster JE, Nakajima ST, Vogel DL, Canfield RE.**: Efficacy of superovulation and intrauterine insemination in the treatment of infertility. *N Engl J Med*, 1999, 21; 340(3): 177-83
15. **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.
16. **European and Middle East Orgalutran Study Group.** Comparable clinical outcome using the GnRH antagonist ganirelix or a long protocol of the GnRH agonist triptorelin for the prevention of premature LH surges in women undergoing ovarian stimulation. *Hum Reprod*, 2001; 16: 644-651.

17. **Albano C, Felberbaum RE, Smitz J, Riethmüller-Winzen H, Engel J, Diedrich K, Devroey P.:** Ovarian stimulation with HMG: results of a prospective randomized phase III European study comparing the luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH)-antagonist cetrorelix and the LHRH-agonist buserelin. *European Cetrorelix Study Group. Hum Reprod*, 2000; 15(3): 526-31.
18. **Sánchez-Gutiérrez M, Vaño-Valls B, Marin-Palazón M, Romeu M, Duque C, Monzó A, Romeu A.:** Los antagonistas de la GnRH, administrados desde el primer día de la estimulación ovárica para FIV, una buena alternativa en pacientes con síndrome de ovario poliquístico. *Rev Ibero Fértil*, 2006; 23 (1): 19-25.
19. **Lambalk CB, Leader A, Olivennes F, Fluker MR, Andersen AN, Ingerslev J, Khalaf Y, Avril C, Belaisch-Allart J, Roulier R, Mannaerts B.:** Treatment with the GnRH antagonist ganirelix prevents premature LH rises and luteinization in stimulated intrauterine insemination: results of a double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Hum Reprod*, 2006; 21: 632-9.
20. **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; 16 (11): 2258-62.
21. **Gómez-Palomares JL, Juliá B, Acevedo-Martín B, Martínez-Burgos M, Hernández ER, Ricciarelli E.:** Timing ovulation for intrauterine insemination with GnRH antagonist. *Hum Reprod*, 2005; 20: 368-372.
22. **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; 191(2): 648-51.
23. **Crosignani PG, Somigliana E.:** Intrauterine Insemination Study Group. Effect of GnRH antagonists in FSH mildly stimulated intrauterine insemination cycles: a multicentre randomized trial. *Hum Reprod*, 2007; 22(2): 500-5.
24. **Acevedo-Martín B, Sánchez M, Gómez-Palomares JL, Cuadros J, Ricciarelli E, Hernández ER.:** LH-supplementation increased pregnancy rates in gonadotropin-releasing hormone antagonist donor cycles. *Fertil Steril*, 2004; 82: 343-347.
25. **Ricciarelli E, Sánchez M, Martínez M, Andrés L, Cuadros J, Hernández ER.:** Impact of the gonadotropin-releasing hormone antagonist in oocyte donation cycles. *Fertil Steril*, 2003; 79: 1461-1463.
26. **Ragni G, Somigliana E, Vegetti W.:** Timing of intrauterine insemination: Where are we? *Fertil Steril*, 2004; 82: 25-26.
27. **Messinis IE, Loutradis D, Domali E, Kotsovassilis CP, Papastergiopoulou L, Kallitsaris A, Drakakis P, Dafopoulos K, Milingos S.:** Alternate day and daily administration of GnRH antagonist may prevent premature luteinization to a similar extent during FSH treatment. *Hum Reprod*, 2005; 20 (11): 3192-7.
28. **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*, 2004; 19(1): 54-8.