



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

**INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA
ISIDRO ESPINOSA DE LOS REYES
SUBDIRECCIÓN DE MEDICINA REPRODUCTIVA**

**EFICACIA DE UN ANTAGONISTA DE GnRH
(CETRORELIX) EN EL TRATAMIENTO CON
HIPERESTIMULACIÓN OVÁRICA
CONTROLADA EN PACIENTES SOMETIDAS A
INSEMINACIÓN INTRAUTERINA**

T E S I S

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE SUBESPECIALISTA
EN**

BIOLOGÍA DE LA REPRODUCCIÓN HUMANA

P R E S E N T A

DR. JUAN ZEPEDA NERI

**DR. GREGORIO PÉREZ PALACIOS
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN**

**DR. JUAN CARLOS BARROS DELGADILLO
DIRECTOR DE TESIS
MÉDICO ADSCRITO AL DEPARTAMENTO DE
REPRODUCCIÓN ASISTIDA**



MÉXICO, D. F.

2008



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AGRADECIMIENTOS

A Dios por darme las armas para llegar a donde estoy.

A mis padres y hermana, por su apoyo en todos mis proyectos, por ser mis mejores amigos, gracias por ser mi familia. Son lo mas valioso y lo mejor que pude haber tenido.

A Jenny, por tu apoyo, por impulsarme, por tu amistad, por todos los momentos que he compartido contigo, en verdad gracias y suerte.

A mi Maestro y amigo Cuauhtemoc por sus consejos, por todo su apoyo, por su valiosa amistad y sus enseñanzas.

A todos mis amigos: Rodo, Jonson (Pelon), Rogelio Cruz, Cuan, Claudia (Cordobiux), Massud (Master), Dulce y muchos mas; los cuales me han apoyado y acompañado y de los que he aprendido mucho.

A mis compañeros y amigos de la sub, por esos muchos momentos de risa, de compañía y por su apoyo, Martin (el Peruano), Edgar Cacique (Patas largas), Fer (el patas verdes), Gerardo (el Gerry), Liz, Israel (el Popeye); gracias por su apoyo y compañía. Y un agradecimiento especial por su esfuerzo y apoyo en este protocolo de tesis a Gaby, Tito, Cristian, Franky y Pedro; y tantos más que he tenido la fortuna de compartir momentos durante mi camino por el instituto.

A todos mis maestros, por su tiempo y paciencia al enseñarme, por impulsar mi formacion. Al Dr. JC Barros por su dedicación, por su tiempo, por asesorarme y apoyarme en la realizacion de esta tesis, en verdad muchas gracias.

ÍNDICE DE CONTENIDOS

Introducción.....	1
Planteamiento del problema.....	7
- Objetivo General	
- Objetivos Específicos	
- Hipótesis	
- Diseño de Estudio	
- Criterios de Selección	
- Definición de Variables	
Material y Métodos.....	10
Resultados.....	13
Discusión.....	17
Conclusiones	21
Bibliografía.....	22

Palabras Clave: Antagonista de GnRH, Cetrorelix, Hiperestimulación Ovarica, Inseminación Intrauterina, Pico de LH, Luteinización.

RESUMEN

Objetivo: Determinar si el uso de antagonistas de GnRH mejora la tasa de embarazo en ciclos de hiperestimulación ovárica con inseminación intrauterina, a través de la inhibición del pico prematuro de LH.

Diseño: Ensayo controlado, aleatorizado simple.

Lugar: Subdirección de Medicina Reproductiva Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinoza de los Reyes", México, DF.

Material y Métodos: La selección de las pacientes se realizó de la consulta externa de *Reproducción Asistida del Instituto Nacional de Perinatología*. Un total de 27 pacientes fueron aleatorizadas y divididas en dos grupos: grupo de antGnRH (n=17) y grupo control (n=10), se inició esquema de HOC en ambos grupos. Se evaluó pico de LH, Luteinización prematura y tasa de embarazo en ambos grupos.

Resultados: Los niveles de LH y P₄ el día de inicio del antGnRH para el grupo de estudio y control fueron de 1.8±0.4mUI/mL y 0.4±0.2ng/mL y de 3.4±2.5mUI/mL y 0.6±0.04ng/mL respectivamente. Los niveles de las mismas hormonas el día de aplicación de hCG fueron de 0.4±0.1mUI/mL y 0.6±0.2ng/mL y de 4.2±1.7mUI/mL y 0.6±0.1ng/mL respectivamente. Respecto a los niveles de E₂ el día de aplicación de hCG, éstos fueron de 403.0±370.5 y 328.7±105.4 pg/mL en los grupos de estudio y control respectivamente (p=0.3). Sólo se detectó pico prematuro de LH (LH de 24.5 UI)(antes de la aplicación de hCG) en el grupo control sin luteinización prematura (P₄ de 2.1ng/mL). Se diagnosticaron en total 4 embarazos clínicos en el grupo de estudio y 2 en el control para una tasa por paciente de 23.5 y 20% respectivamente.

Conclusiones. En nuestra experiencia, aún es prematuro emitir un dictamen definitivo sobre Cetorelix en el ámbito de la HOC con IIU.

Palabras Clave: Antagonista de GnRH, Cetorelix, Hiperestimulación Ovárica, Inseminación Intrauterina, Pico de LH, Luteinización.

ABSTRACT

Objective: To determine if the use of antagonists of GnRH improves the rate of pregnancy in cycles of ovarian hyperstimulation with intrauterine insemination, through the inhibition of the premature rise of LH.

Design: Controlled , randomized.

Setting: Subdirección de Medicina Reproductiva Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinoza de los Reyes", Mexico, DF.

Methods: Selection of patients was made of Assisted Reproductive department of the National Institute of Perinatología. A total of 27 patients was randomized and divided in two groups: group of antGnRH (n=17) and control group (n=10), beginning COH protocol in both groups. Evaluation of premature rise of LH, premature Luteinization and rate of pregnancy in both groups.

Results: The levels of LH and P₄ in the day of beginning antGnRH for both groups were 1.8±0.4mIU/mL and 0.4±0.2ng/mL and 3.4±2.5mIU/mL and 0.6±0.04ng/mL respectively. The levels of same hormones the day of application of hCG were of 0.4±0.1mIU/mL and 0.6±0.2ng/mL and 4.2±1.7mIU/mL and 0.6±0.1ng/mL respectively. With respect to the levels of E₂ the day of application of hCG, these were of 403.0±370.5 and 328.7±105.4 pg/mL in antGnRh group and control group respectively (p=0.3). Only one premature rise of LH (24,5 IU) was detected in the control without premature luteinización (P₄ of 2.1ng/mL). Four clinical pregnancies in the antGnRh group and 2 in control group were found.

Conclusions: In our experience the use of Cetorelix in IUI cycles do not have definitely conclusions.

Key words: Antagonist of GnRH, Cetorelix, Ovarian hyperstimulation, Intrauterine Insemination, Rise of LH, Premature Luteinización.

INTRODUCCIÓN

La hiperestimulación ovárica tiene el objetivo de incrementar el éxito en los tratamientos de Reproducción Asistida (RA), ya sea de Inseminación Intrauterina (IIU) o cualquiera de los procedimientos de Fertilización in Vitro con Transferencia de Embriones (FIVTE), permitiendo el desarrollo de múltiples folículos y generalmente de varios ovocitos y embriones.^(1,2)

La Hiperestimulación Ovárica Controlada (HOC), se lleva a cabo con el uso de Citrato de Clomifeno o menotropinas o con hormona Folículo estimulante urinaria o recombinante (FSHu o FSH r) o con la combinación de algunos de ellos. Todos estos medicamentos tienen como objetivo el estimular el reclutamiento y crecimiento o maduración folicular y por lo tanto ovocitaria, con la producción de esteroides ováricos, principalmente estrógenos y específicamente Estradiol (E₂). El reclutamiento multifolicular en los ciclos de hiperestimulación ovárica puede traer un incremento espontáneo en los niveles séricos de estradiol induciendo incrementos prematuros de hormona luteinizante (LH)(pico de LH), mientras que el crecimiento folicular permanece aún en proceso. Como consecuencia se elevan los niveles de Progesterona (P₄) con la aparición de la luteinización del folículo. Se calcula que un 24% de los ciclos de inseminación intrauterina sufren luteinización prematura (*Ragni y cols. 2004*)⁽³⁾. Además se sabe que la luteinización prematura está asociada con pobre calidad de los ovocitos, pobre calidad embrionaria y débil implantación (*Manzi y cols. 1995*)⁽⁴⁾.

Por lo anterior, se sabe que uno de los principales problemas en el transcurso de un tratamiento de Hiperestimulación Ovárica Controlada (HOC) en ciclos de RA es la necesidad de cancelarlos, en ocasiones a causa de la aparición de un pico prematuro de LH con la consecuente luteinización prematura lo cual se traduce en una disminución en la calidad del ovocito, en la tasa de fertilización y como consecuencia en la de embarazo. El pico prematuro de LH se presenta en aproximadamente 20% de los ciclos de HOC^(3,5).

Existen varios mecanismos para evitar en lo posible la aparición del pico prematuro de LH como son principalmente, la correcta monitorización del crecimiento folicular por ultrasonido y la determinación periódica de LH y E₂ en orina o sangre para así poder realizar la inducción de la ovulación en el momento correcto. Existen aparte de lo anterior, algunos medicamentos en los cuales nos podemos apoyar tales como análogos de GnRH entre los cuales tenemos a los agonistas y antagonistas de GnRH (hormona liberadora de gonadotropinas), los cuales previenen en la mayor parte de pacientes la aparición del pico de LH, reduciendo su incidencia a menos del 2% de los casos. En el caso de los agonistas, éstos logran entre otras cosas, un incremento en el número de ovocitos y embriones a través del mejoramiento de la calidad embrionaria lo cual traduce en un incremento en la tasa de embarazo⁽⁶⁾.

La hormona liberadora de gonadotropinas es responsable de la liberación de hormona luteinizante y foliculoestimulante. La GnRH humana es clivada a partir de una proteína de 92 aminoácidos que también actúa como precursor de un péptido inhibidor de la prolactina. La GnRH madura es un decapeptido con extremos amino y carboxilo terminales bloqueados. La mayoría de los agonistas de GnRH (aGnRH) sintetizados contiene una o dos sustituciones en la cadena peptídica; la glicina en la posición 6 que es remplazada por D-aminoácidos hidrófobos y la glicinamida en la posición 10 por la N-etilamina. Estos péptidos son más resistentes a la proteólisis y se fijan con mayor afinidad a los receptores de GnRH que la hormona natural. Su depuración in vivo está reducida y su potencia es mayor. Por otro lado, la estructura de los antagonistas de GnRH (antGnRH) presentan un mayor número de sustituciones; los aminoácidos 1 y 3 son reemplazados por D-aminoácidos hidrófobos y las sustituciones ya descritas para los agonistas se conservan. Los primeros antGnRH provocaban liberación de histamina con lo cual ocasionaban reacciones anafilácticas y por ello no eran usados comúnmente en la clínica. Sin embargo, en la actualidad ya contamos con una nueva generación de antagonistas con menor efecto sobre la liberación de histamina y por lo tanto menores efectos anafilácticos. En la actualidad existen dos antagonistas de uso clínico: el Cetrorelix y el Ganirelix. El Cetrorelix, que fue sintetizado en la Universidad de Tulane en 1990 y es resultado de una modificación en la secuencia nativa de LH-RH mediante la inclusión de 5 aminoácidos en las posiciones 1, 2, 3, 6 y 10 y una adicional en la 8 en caso de Ganirelix. La fijación de la GnRH nativa estimula la síntesis y la secreción de gonadotropinas mediante un mecanismo efector que implica la movilización de iones de calcio intracelular y la activación de la proteoquinasa C ⁽⁷⁾.

El agonista de GnRH (aGnRH) actúa produciendo primeramente un efecto estimulante a nivel de los receptores hipofisarios de gonadotropinas, lo cual se traduce en una producción en pico de FSH y LH (efecto flare-up) para posteriormente producir un efecto de descensibilización hipofisaria mediante la internalización del receptor de gonadotropinas trayendo como consecuencia, -a través de un efecto dependiente de la dosis y del tiempo de utilización-, un manejo más cómodo de parte del clínico del tratamiento de HOC pero además, logrando prevenir en la mayoría de las pacientes el pico prematuro de LH. Lo anterior se traduce en un incremento del periodo de tratamiento ya que son necesarias de una a dos semanas para lograr la descensibilización, además de que como resultado de ésta, se requiere un aumento en la dosis de gonadotropina necesaria durante el ciclo y existe mayor riesgo de síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO). Así mismo, éste periodo de descensibilización o refractariedad producido, se extiende hasta la fase lútea convirtiéndose en uno de los mecanismos a través del cual se produce un defecto de ésta. Además, en ocasiones, el periodo de desensibilización está asociado con síntomas adversos tales, como bochornos, cefalea, hemorragias y sequedad vaginal entre otros ⁽⁶⁾.

En el caso de los antagonistas de GnRH (antGnRH), éstos actúan a través de un mecanismo de inhibición competitiva por el receptor, e inducen de

manera inmediata una inhibición en la secreción de LH y FSH sin el “flare- up” propio de los agonistas y al administrarse durante la fase folicular pueden prevenir o interrumpir el incremento de LH. Estos han sido usados en ciclos de RA con resultados similares a los obtenidos con los agonistas en términos de inhibición de pico de LH y tasa de embarazo pero con la ventaja de producir sólo una inhibición transitoria. Los dos diferentes antGnRH en uso clínico en la mayor parte del mundo son: Cetrorelix (Cetrotide, Serono) y el Ganirelix (Antagon o Orgalutran, Organon)⁽⁸⁾.

Existen dos diferentes protocolos de administración de los antGnRH descritos por *Diedrich y Olivennes* ^(9,10) respectivamente: el protocolo de dosis múltiple, conocido como protocolo de Lübeck o fijo en el cual, se administra una dosis diaria de 0.25mg a partir del día seis del ciclo y hasta la aplicación de la hormona Gonadotropina Coriónica humana (hCG). Hoy, el protocolo de dosis múltiple se realiza de manera flexible en la mayoría de centros, esto es, la administración se inicia cuando el primer folículo o el folículo dominante alcanza 14 mm y/o el E₂ alcanza niveles de 600pg/mL. En el protocolo de dosis única se administra 3mg durante la fase folicular tardía, esto es, en el día ocho del ciclo también se puede administrar de manera fija, aplicando 3mg el día ocho del ciclo cuando el incremento de LH es más frecuente (siendo la elevación de la LH más frecuente a partir del día seis de hiperestimulación ovárica). En ocasiones, se repetía la dosis del antagonista cuando el folículo dominante tardaba más de 72 horas en alcanzar el criterio ovulatorio o de madurez. Al igual que con el protocolo múltiple, existen hoy en día también los mismos criterios para la aplicación de la dosis única de 3mg de acuerdo a ellos. Los defensores del protocolo de dosis única señalan que ésta es más fácil de usar, de corta duración, disminuye el uso de gonadotropinas y disminuye la incidencia de SHO ^(11,12).

El protocolo de dosis múltiple de antagonista comparado con el régimen largo de agonistas, ofrece una simple, segura y eficiente opción en ciclos de FIVTE. La dosis total de gonadotropinas necesaria para lograr el crecimiento folicular o sea el período de estimulación y el riesgo de SHO son menores que con los protocolos de agonistas ⁽¹³⁾.

En los ciclos en que se aplica el antGnRH, se han observado niveles séricos de estradiol menores que sin el uso de éstos al momento de la administración de gonadotropina coriónica humana (hCG), esto probablemente, por el menor número de folículos desarrollados en algunas pacientes con el uso de éste análogo ⁽¹³⁾.

Aparte de las ventajas ya enumeradas en cuanto al uso de los antGnRH en los ciclos de RA, existen en especial dos grupos de pacientes que parecen beneficiarse con su aplicación y son, aquéllas con diagnóstico de síndrome de ovario poliquístico, en las cuales el uso de ellos se justifica porque la relación LH/FSH disminuye por acción de los antagonistas, siendo la secreción de LH

mayormente afectada que la de FSH; el otro grupo son las pacientes pobres respondedoras en quienes no se produce depresión importante en la secreción de gonadotropinas durante la estimulación y además no se requiere descensibilización previa⁽¹¹⁾. *Schmidt y cols.*, reportaron una diferencia no significativa en la tasa de embarazo entre el uso de agonista y antagonista⁽¹⁴⁾.

Por otra parte, la IIU es una técnica barata y poco invasiva que coloca los espermias móviles capacitados directamente en la cavidad uterina vía transcervical. La estimulación ovárica en ciclos de IIU normalmente se realiza mediante la utilización de menotropinas y/o FSH r, y en el momento en que se encuentran tres o más y menos de seis folículos maduros ($\geq 16\text{mm}$) (29) se aplica la hCG para inducir la ovulación y se realiza la inseminación 34 – 36 horas después^(15,16).

Los protocolos de tratamiento usando hiperestimulación ovárica controlada con inseminación intrauterina han sido evaluados en numerosos estudios ya que por su relativo bajo costo representan una alternativa razonable en algunas pacientes previo a técnicas de reproducción asistida más complejas. En los ciclos de HOC/IIU no se usan análogos de GnRH de manera regular. La HOC se realiza con el fin de lograr un desarrollo folicular múltiple, al mismo tiempo que puede corregir defectos en la ovulación y en la fase lútea con un incremento resultante en el número de óvulos disponibles para ser fertilizados. La adición de inseminación intrauterina pretende aumentar las tasas de embarazo al incrementar la concentración de espermatozoides en cavidad uterina y trompas de Falopio, además de que con la aplicación de hormona gonadotropina coriónica es posible programar el día de inseminación. Las indicaciones de la IIU incluyen entre otros: anovulación, endometriosis mínima o leve, pacientes con al menos una salpinge permeable y sin adherencias, factor masculino levemente alterado e Infertilidad de causa no determinada entre otras. Las tasas de embarazo varían entre un 10 a 20% por ciclo entre los diferentes centros⁽¹⁷⁾. Entre los efectos colaterales se incluye el embarazo múltiple y el síndrome de hiperestimulación ovárica⁽¹⁸⁾.

Al igual que en otras TRA, en ciclos de IIU el pico de LH se presenta en alrededor de un 20-25% de los ciclos⁽⁴⁾, con las consecuencias ya referidas, siendo ésta entre otras, una de las causas mas importantes de cancelación del ciclo y de las relativamente bajas tasas de embarazo logradas al compararla con TRA de más alta complejidad como la FIVTE.

Por lo anterior, algunos autores en un afán por disminuir la cancelación de los ciclos y mejorar las tasas de embarazo, han usado a los antGnRH dentro del protocolo de HOC en ciclos de IIU.

Allegra y cols.⁽¹⁹⁾, realizó un estudio prospectivo, controlado y aleatorizado en 104 pacientes con infertilidad inexplicable, factor masculino levemente

alterado y endometriosis I-II. Dividió la población en 2 grupos: con y sin antGnRH usando en ambos grupos FSH r para la HOC. La finalidad del estudio fue evaluar la incidencia del pico prematuro de LH y de la luteinización así como las tasas de embarazo; encontrando un pico prematuro de LH de 7 vs. 35%, una luteinización prematura de 1.4 vs. 10.4% y una tasa de embarazo por ciclo y por paciente de 21.2 vs 13.5% y de 53.8 vs. 30.8% en pacientes con y sin antGnRH respectivamente ($P < 0.0001$).

La revisión de la base *Cochrane* (2007) ⁽²⁰⁾, www.thecochranelibrary.com comprende cinco artículos acerca del uso de antGnRH en ciclos de HOC más IIU. Los autores, *Ragni 2001*, *Schreiber 2003*, *Williams 2004*, *Gómez 2005* y *Lambalk 2006*; compararon ciclos de IIU con gonadotropinas únicamente versus gonadotropinas más antGnRH en IIU. Del estudio de *Scheibert y cols.*, únicamente se comentan resultados del resumen y éste al igual que *Williams y cols.*, sólo reportaron tasas de embarazo por ciclo. En total se analizaron los datos de 324 pacientes que realizaron 547 ciclos ^(21,22,23,24,25).

Los estudios *Gómez*, *Lambalk* y *Ragni y cols.*, incluyeron mujeres con infertilidad inexplicable y factor masculino levemente alterado; *Scheibert y cols.*, incluyeron sólo mujeres con síndrome de ovario poliquístico y *Williams* sólo con infertilidad inexplicable.

Gómez, *Lambalk*, *Ragni* y *Scheibert y cols.*, utilizaron el protocolo flexible de dosis múltiple más FSH r; *Williams y cols.*, utilizó el protocolo fijo de dosis múltiple y todos menos *Ragni y cols.*, usaron Ganirelix como antGnRH. En todas las pacientes se usaron dosis de FSH r entre 100 y 150UI por día y todos cancelaron los ciclos cuando tuvieron mas de seis folículos mayores de 16mm al momento del disparo ^(21,22,23,24,25).

En cuanto a los resultados, tres estudios ^(21,22,23), demostraron que no hay evidencia de beneficio en el uso de antGnRH más gonadotropinas vs. gonadotropinas únicamente (OR 1.5, 95% IC 0.83 a 2.8). *Scheibert y cols.*, ⁽²⁴⁾, encontraron que la adición del antGnRH es superior a la FSH r únicamente en disminuir la cancelación de los ciclos por pico prematuro de LH pero sin demostrar un mejoramiento significativo en las tasas de embarazo. *Williams y cols.*, ⁽²⁵⁾, demostraron que la tasa de embarazo clínico por ciclo iniciado fueron mayores en el grupo con antGnRH sin alcanzar significancia estadística. *Gómez* ⁽²¹⁾, *Lambalk* ⁽²²⁾ y *Ragni y cols* ⁽²³⁾., no reportan diferencia significativa en las tasas de embarazo múltiple entre los grupos (con y sin antGnRH).

Crosignani y cols., en un estudio multicéntrico, aleatorizado y controlado en 299 parejas con infertilidad inexplicable o factor masculino levemente alterado, evaluó las tasas de embarazo en pacientes sometidas a HOC con y sin antGnRH (Ganirelix 0.25 mg. diarios en protocolo flexible) encontrando tasas

de embarazo de 12.2% vs 12.6% respectivamente ($p=1.00$). El riesgo relativo para concepción con el uso de antGnRH fue de 1.0, 95% IC 0.5-1.9⁽²⁶⁾.

En ciclos de IIU, los antGnRH también han sido utilizados para postergar el día de IIU gracias al bloqueo de la LH. *Checa y cols*⁽²⁷⁾, con el objetivo posponer el tiempo de inseminación intrauterina 24 a 48 hrs (por fin de semana), administró a las pacientes Cetorelix, monitorizó ovulación espontánea e incremento prematuro de LH y determinó progesterona sérica, considerando valores de ésta última >1 ng/l para diagnóstico de luteinización prematura. Solo encontró un caso de pico prematuro de LH con una incidencia de 2.9% (95% CI 0.15-14%). Las tasas de embarazo fueron de 20 vs. 12.5% en los grupos con y sin antGnRH respectivamente. Ésta última tasa concuerda con la también reportada por *Noujua-Huttunen y cols*⁽²⁸⁾, que encuentra 12.6% en ciclos sin antGnRH.

Así mismo, se ha estudiado el efecto de los antGnRH sobre el endometrio; reportando *Kolibinakis y cols.*⁽²⁹⁾, la presencia de endometrio disfuncional en ciclos de FIVTE, sin embargo *Ragni y cols.*^(23,30), demostraron en ciclos de IIU, que la utilización de antagonistas es segura y no afecta la duración de la fase lútea o la secreción de progesterona. Sin embargo con el fin de evitar el efecto hipotético del antGnRH sobre la función del cuerpo lúteo, se suplementa de rutina la fase lútea de las pacientes que los usan.

Como ya se mencionó, los antagonistas de GnRH recientemente disponibles en el mercado causan una pronta y reversible supresión de la secreción de gonadotropinas⁽³⁾. El considerable costo financiero y humano de los protocolos de hiperestimulación ovárica, así como el índice de cancelación de los mismos por incremento prematuro de hormona luteinizante, nos hace considerar pertinente el uso de medicamentos que prevengan dicho incremento en ciclos de IIU sin alargar el tiempo de estimulación ni aumentar costos.

Por todo lo anterior, consideramos importante establecer la experiencia con antGnRH en ciclos de IIU en el servicio de Reproducción Asistida del Instituto con el fin de demostrar la eficacia de éstos en términos de prevención de pico espontáneo de LH, luteinización prematura y tasa de embarazo.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El Cetorelix incrementa el éxito de embarazo en pacientes sometidas a inseminación intrauterina mediante la prevención del incremento prematuro de LH.

OBJETIVO GENERAL

Determinar si el uso de antagonistas de GnRH mejora la tasa de embarazo en ciclos de hiperestimulación ovárica con inseminación intrauterina, a través de la inhibición del pico prematuro de LH.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- 1.- Determinar las tasas de embarazo clínico por paciente en ciclos de HOC con antagonistas GnRH mas IIU vs. HOC mas IIU.
- 2.- Determinar la tasa de pico prematuro de LH entre ambos grupos.
- 3.- Determinar la tasa de luteinización prematura entre ambos grupos.

HIPÓTESIS

Hipótesis Nula.- El porcentaje de embarazo es igual en el grupo de inseminación con antagonista de GnRH que en el grupo sin antagonista.

Hipótesis alterna.- El porcentaje de embarazo es mayor en el grupo de inseminación con antagonista de GnRH que en el grupo sin antagonista.

DISEÑO DEL ESTUDIO

TIPO DE INVESTIGACIÓN.

Ensayo controlado, aleatorizado simple.

TIPO DE DISEÑO

Estudio de Cohorte.

CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO

Experimental, comparativo, clínico, prospectivo, prolectivo y aleatorizado.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes que acudan a tratamiento de inseminación intrauterina
- Pacientes menores de 38 años.
- Parejas con infertilidad.
- Índice de masa corporal (IMC) < 28 (IMC= peso/talla²).
- Factor endócrino (en caso de hiperprolactinemia y tiroidopatía que estén bajo control y/o tratamiento).
- Factor masculino levemente alterado (densidad espermática > 15 millones/ml, con movilidad A+B>40% y morfología espermática >25%)
- Endometriosis clase I y II.
- Infertilidad de causa no determinada.
- Factor tuboperitoneal alterado, pero con al menos una salpinge permeable y sin adherencias perianexiales.
- Sin enfermedades sistémicas.

CRITERIOS DE NO INCLUSION

- Pacientes con mala adherencia al manejo y tratamiento.
- Paciente que decide retirarse del estudio.
- Paciente que se pierde durante el seguimiento.

DEFINICION DE LAS VARIABLES

Se analizaron las siguientes variables: edad, tipo de infertilidad (primaria o secundaria), causa de la infertilidad (factor alterado), tiempo de infertilidad, densidad espermática postcapacitación, movilidad espermática postcapacitación, número de folículos totales y maduros, grosor endometrial, dosis total de FSH utilizada en la estimulación ovárica, día de ciclo en que se realizó la inseminación intrauterina y número de ciclo en el que se efectuó, pico prematuro de LH, luteinización prematura, embarazo.

En la población de estudio se asignaron las siguientes definiciones operativas:

Infertilidad primaria o secundaria: se designó así a la pareja que al momento de ingreso al estudio no había logrado embarazo o al contrario, respectivamente.

Causa de Infertilidad: se definió con base en si la pareja demostró uno o más factores alterados. Definimos causa mixta cuando hubo más de un factor alterado en la pareja. La endometriosis se dividió en endometriosis I-II o III-IV de acuerdo con la clasificación de la *American Society of Reproductive Medicine*⁽³¹⁾.

Densidad espermática postcapacitación: fue la concentración espermática después de la preparación del semen.

Movilidad espermática postcapacitación: se considero así a la suma del porcentaje de la movilidad lineal progresiva rápida o tipo A, más la movilidad lineal no progresiva o tipo B (según los parámetros de la OMS) ⁽³²⁾.

Número de folículos totales y maduros: fue el número de folículos logrados al final de la estimulación ovárica (se consideraron maduros cuando el tamaño folicular fue $\geq 16\text{mm}$) ⁽³²⁾.

Grosor endometrial: es la longitud antero posterior del endometrio medida a 1 cm. del fondo de la cavidad endometrial con el útero en corte sagital (expresada en mm).

Dosis total de gonadotropina: cantidad total de hormona utilizada por la paciente al concluir la estimulación ovárica.

Día de inseminación: día del ciclo menstrual en el que se realizó la inseminación intrauterina.

Número de ciclo: número de inseminaciones realizadas a la paciente.

Pico prematuro de hormona luteinizante: valor sérico de LH >10 mUI/ml antes de la aplicación de hCG ^(19,34).

Luteinización prematura: valor de Progesterona sérica > 4 ng/ml después de demostrarse pico de LH y antes de la aplicación de hCG ^(19,34).

Embarazo: presencia de saco gestacional con embrión en su interior y que presente latido cardíaco. Se estableció el diagnóstico a partir de la semana 6 de gestación ^(32, 34).

MATERIAL Y MÉTODOS

La selección de las pacientes se realizó de la consulta externa de *Reproducción Asistida del Instituto Nacional de Perinatología*. Se incluyeron en la investigación todas las pacientes candidatas a IIU que cumplieron los criterios de inclusión.

Las pacientes se aleatorizaron en forma simple y se dividieron en dos grupos: el grupo de estudio conformado por aquéllas que recibieron como parte de su protocolo de hiperestimulación ovárica el antagonista de GnRH y el grupo control conformado por aquéllas que no recibieron el antagonista de GnRH.

Protocolo de estimulación ovárica, seguimiento folicular y determinaciones hormonales. A todas las pacientes se les realizó ultrasonido (US) endovaginal basal y determinación sérica de FSH, LH y E₂ en día 2 ó 3 del ciclo. En las pacientes en las que no se encontró afectación uterina, de salpínges u ovarios como, miomas submucosos o que distorsionaran el contorno endometrial, quistes ováricos mayores de 12mm, endometriomas o hidrosalpinx de cualquier diámetro se inició el protocolo de HOC.

La estimulación ovárica se inició en la mayoría de las pacientes con gonadotropina menopausica humana (hMG), (Merapur HP de Ferring y Merional de IBSA) a dosis inicial de 75 (en tres pacientes) a 150 UI/día a partir del tercer día de ciclo. El seguimiento folicular se efectuó con ultrasonido General Electric, Logic 5 Expert, (General Electric, Estados Unidos) con transductor endovaginal multifrecuencia de 6.0, 8.0 y 10.0 MHz., reiniciándose el día 8 del ciclo y cada 24 a 48 horas. En el grupo de estudio, se inició el antGnRH (Cetrorelix, Cetrotide de Serono) a dosis de 0.25 mg/día a partir del día en que se encontró al menos un folículo ≥ 14 mm de diámetro y hasta la aplicación de hCG. Dependiendo del tamaño folicular se aumentó o disminuyó la dosis de hMG en 75 UI/día, hasta encontrar en casos óptimos tres folículos ≥ 16 mm y no mas de cinco. En ese momento se decidió inducir la ovulación mediante la administración de hCG (Choragon, de Ferring) a dosis de 10000 UI como dosis única. La inseminación intrauterina se realizó 34 a 36 horas después de administrar hCG.

Aparte de las determinaciones hormonales basales ya descritas, se realizó la determinación de FSH, LH, E₂ y P₄ el día de inicio del antGnRH para el grupo de estudio y al tener al menos un folículo ≥ 14 mm de diámetro en el grupo control; y el día de aplicación de la hCG en ambos grupos.

La FSH r (Gonal F de Serono) se administró en una sola paciente a dosis similares a las de la hMG.

Capacitación Espermática. La muestra de semen se recolecto por masturbación (con abstinencia sexual de dos a cinco días) en un recipiente de plástico estéril y se coloco en baño Maria a 37°C durante veinte minutos. Posteriormente se realizo espermatobioscopia precapacitación. La preparación del semen o capacitación espermática se realizo con la técnica de dos gradientes de concentración "Isolate upper-lower" (Irving Scientific) en gradientes de 40 y 90%, respectivamente.

La muestra seminal se mezclo volumen a volumen con fluido tubarico humano (HTF) enriquecido con suero sintético sustituto (SSS) al 10% (HTF mas SSS 10%); después, se centrifugo durante cinco minutos a 1600 rpm, se elimino el sobrenadante y se resuspendió la pastilla o parte sólida del centrifugado con 2 ml de HTF mas SSS 10%.

Los gradientes de Isolate se colocaron en tubos d 15ml (Falcon, Becton Dickinson, NJ), depositando en la parte cónica: 1) 1ml del gradiente menor o coger (40%) y 1ml del mayor o upper (90%) con cuidado de no mezclar los dos gradientes; y 2) se coloco encima de los dos gradientes la muestra resuspendida previamente en 2 ml de fluido tubarico humano mas suero sintético sustituto al 10% y se centrifugo durante doce minutos a 1600 rpm; se elimino de nuevo el sobrenadante y se ajusto a 0.5ml, se mezclo y se realizo la espermatibioscopia poscapacitación para obtener la muestra (lista para la inseminación).

Técnica de inseminación. Con la paciente en posición de litotomía, se coloco el especulo vaginal y se efectuó la limpieza del cuello uterino y la vagina con gasas secas estériles. Se conecto la jeringa de insulina de 1.0 ml (Becton Dickinson) al catéter con guía para la inseminación (laboratorios C.C.D.). Se introdujo lentamente hasta cerca de 1 cm. del conducto uterino, se deposito la muestra durante 30 segundos y se extrajo el catéter lentamente. Se retiro el especulo y se dejo en reposo a la paciente (30 minutos).

Análisis de hormonas.

Las determinaciones de FSH, LH, E₂ y P₄; se determinaron por técnica de inmunoensayo enzimático quimioluminiscente competitivo, mediante el uso de sistema IMMULITE 1000 (Diagnostic Products Corporation. Los Angeles, CA). Dicho sistema presenta un intervalo de calibración para FSH de hasta 170mIU/mL con una sensibilidad de 0.1mUI/mL, para LH de 200mUI/mL con una sensibilidad de 0.1mUI/mL, para E₂ de 20-2000pg/mL con sensibilidad de 15pg/mL y para P₄ de 0.2 – 20ng/mL con sensibilidad de 0.2ng/mL.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó el análisis de la información utilizando el paquete estadístico SPSS (Statistics Package for Social Sciences) versión 13.0.

Se realizó un análisis estadístico descriptivo de las variables demográficas y clínicas de la población participante. Se utilizaron medidas de dispersión y tendencia central (media, mediana, máximos, mínimos y promedio \pm desviaciones estándar DE) de las diferentes variables estudiadas. Para establecer diferencia estadística se utilizó la Chi cuadrada, considerándose significativa una $p < 0.05$.

ASPECTOS ÉTICOS

Antes de ingresar al estudio todas las pacientes recibieron información verbal y por escrito, completa y clara en relación al procedimiento de hiperestimulación ovárica controlada e inseminación intrauterina y en cuanto al uso del antagonista de GnRH en el grupo de estudio. Todas firmaron Consentimiento informado al momento de considerarse satisfechas con la información obtenida.

RESULTADOS

Los resultados que se presentan a continuación son resultados parciales de un trabajo prospectivo en curso donde se pretende tener una muestra de cien pacientes en cada grupo . En el presente reporte parcial se incluyen los resultados de 27 pacientes, de las cuales, de 17 de ellas se tienen resultados completos, es decir, las tres determinaciones hormonales tomadas durante la HOC y prueba de embarazo. Las nueve restantes, sólo cuentan con las tres determinaciones hormonales pero no cuentan todavía con la prueba de embarazo, ya que para la presentación de los resultados que se presentan a continuación se realizó el corte de pacientes a incluir hasta las que se les tomó la última y tercera determinación hormonal el 15 de julio del presente año. Por lo anterior, los resultados de las determinaciones hormonales se presentan en promedios de las 27 pacientes (divididas por grupo de estudio y control) y los resultados de embarazo teniendo en cuenta obviamente sólo las 17 (10 del grupo de estudio y 7 del control) en las que ya se tienen resultados al respecto.

Del total de las 27 pacientes incluidas hasta la fecha, 17 fueron del grupo de estudio (con antGnRH) y 10 del grupo control. La edad promedio del total de pacientes fue de 32 años (rango de 25-35 años), el tiempo de infertilidad promedio fue de 5.23 años (rango de 1-17 años), el 70.3% tenían infertilidad primaria y el factor alterado más frecuentemente encontrado fue el mixto en un 40.7% seguido de la endometriosis I-II en un 25.9% de las pacientes y el masculino en un 11.1% (Tabla 1).

Tabla 1. Características Generales de la Población.

	Promedio±DE	Rango
Edad (años)	32 ± 2.4	25-35
Tiempo de Infertilidad (años)	5.23 ± 3.5	1-17
Tipo Infertilidad n (%)		
Primaria	70.3	
Secundaria	29.6	
Factor Alterado (%)		
Mixto	40.7	
Endometriosis I-II	25.9	
Masculino	11.1	
Tubo peritoneal	7.4	
Endocrino Ovárico	7.4	
Uterino	3.7	

DE = Desviación estándar

El número de días de HOC en la población general fue de 7.5 días y el número de folículos maduros de 3.0 ± 2.4 . En cuanto al esquema de estimulación, 25 pacientes recibieron hMG y 2 FSH r, con una dosis utilizada por paciente de 1125 ± 330.4 UI (rango de 750-2175 UI). En promedio, el día del ciclo en que se inseminaron las pacientes fue en el 13.1 ± 2.1 . En la prueba de capacitación espermática la densidad fue de 88.5 ± 34.4 millones/mL (rango de 21-178) y la movilidad (A+B) de $80 \pm 12.2\%$ (rango de 53-98) (Tabla 2).

Tabla 2. Resultado HOC Población General.

	Promedio \pm DE	Rango
Num. Días HOC (días)	7.5 \pm 2.0	6.5-7.8
Num. Folículos Totales (n)	12.7 \pm 8.7	2-37
Num. Folículos Maduros (n)	3.0 \pm 2.4	1-13
Eco Endometrial (mm)	11.08 \pm 2.3	7-16
Dosis (UI)	1125 \pm 330.4	750-2175
Día Inseminación (días)	13.1 \pm 2.1	0.4-2.1
Densidad Postcapitación (mill/mL)	88.5 \pm 34.4	21-178
Movilidad Postcapitación A+B (%)	80 \pm 12.2	53-98

DE = Desviación estándar

En cuanto a los resultados de las determinaciones hormonales en la población general, el nivel sérico basal (día 2 ó 3 del ciclo, antes de iniciar HOC) de LH y E₂ fueron de 3.6mUI/mL y 31.8pg/mL respectivamente. El día de inicio del antagonista y el día de aplicación de hCG, los resultados de la LH, E₂ y P₄ fueron de 1.9mUI/mL, 364pg/mL y 0.58ng/mL y de 1.9mUI/mL, 460pg/mL y 0.58ng/mL respectivamente (Tabla 3).

Tabla 3. Determinación Hormonal Población General.

	Basal	Día de Antagonista	Día hCG
	% \pm DE, (Rango)	% \pm DE, (Rango)	% \pm DE, (Rango)
FSHmUI/mL	7.5 \pm 4.4, (3.7-23.9)	10.3 \pm 4.7, (6.2-28.6)	10.7 \pm 6.8, (5.7-38.1)
LH mUI/mL	3.6 \pm 2.3, (1.8-11.3)	1.9 \pm 4.0, (0.4-18.6)	1.9 \pm 8.9, (0.52-36.5)
E2 pg/mL	31.8 \pm 14.9, (88.1-746.4)	364 \pm 434.2, (47.1-1895)	460 \pm 456, (26.5-1490)
P4 ng/mL		0.58 \pm 0.29, (0.21-1.4)	0.58 \pm 0.65, (0.3-3.0)

% Porcentaje

DE Desviación Estandar.

Al comparar el grupo de antagonistas con el control, encontramos que la edad promedio fue de 32.0 ± 2.7 y de 33.0 ± 1.1 años respectivamente ($p=0.4$) y el tiempo de infertilidad de 5.0 ± 2.9 y 3.0 ± 2.8 años ($p=0.7$). El factor alterado más frecuentemente en el grupo de estudio fue el mixto en un 52.9% y en el 30% en el grupo control (Tabla 4).

Tabla 4. Características Generales de la Población por Grupos.

	Antagonistas		Control	
	Promedio \pm DE	Rango	Promedio \pm DE	Rango
Edad (años)	32\pm2.7	25-35	33\pm1.1	32-34
Tiempo (años)	5.0\pm2.9	2-12	3.0\pm2.8	1-5
Tipo Infertilidad				
Primaria (n)(%)	12 (70.5)		7 (70)	
Secundaria(n)(%)	5 (29.4)		3 (30)	
Factor alterado (%)				
Mixto	52.9		30	
Endometriosis I-II	29.4		20	
Masculino	11.7		20	
Tuboperitoneal	5.8		20	
Uterino			10	

DE Desviación estándar.

El número de días de HOC fue de 6.8 ± 2.0 y de 7.3 ± 2.1 ($p=0.3$) para el grupo de estudio y control respectivamente. Las pacientes del grupo de estudio desarrollaron en promedio 2.0 ± 1.0 (rango de 1-4) y las de control 2.5 ± 0.9 (rango de 2-4) folículos maduros. La dosis de FSH r o hMG utilizada por las pacientes en el grupo de estudio y control fueron de 1087.5 ± 300 y de 1200.0 ± 606.2 UI respectivamente ($p=0.3$). El día del ciclo en que se realizó la IIU fue en el 14.5 ± 1.8 (rango 11-16) y en el 14.0 ± 1.9 (rango 13-17) en el grupo de estudio y control respectivamente, sin encontrarse diferencia significativa entre los grupos (Tabla 5).

La densidad y la movilidad espermática poscapacitación fueron de 93.0 ± 48.7 y 115 ± 32.3 millones/mL y de 77.5 ± 12.5 y $90.0 \pm 5.6\%$ para los grupos de estudio y control respectivamente (Tabla 5).

Tabla 5. Resultado HOC entre grupos.

	Antagonistas		Control	
	Promedio±DE	Rango	Promedio±DE	Rango
Num. Días HOC (días)	6.8±2.9	11-16	7.3±2.1	13-17
Num.FolículosTotales (n)	12.0±8.9	2-33	9.0±4.9	4-13
Num.FolículoMaduros (n)	2.0±1.0	1-4	2.5±0.9	2-4
Eco Endometrial (mm)	12±2.2	7-14	11±2.8	10-16
Dosis Unidades (UI)	1087.5±300	825-1500	1200±606.2	825-2175
Día Inseminación (días)	14.5±1.8	11-16	14.0±1.9	13-17
DensidadPostcapacitación (Mill/mL)	93.0±48.7	21-178	115±32.3	80-140
MovilidadA+BPostcapacitación (%)	77.5±12.5	53-95	90±5.6	80-93

DE Desviación estándar

Los niveles de LH y P₄ el día de inicio del antGnRH para el grupo de estudio y control fueron de 1.8±0.4mUI/mL (rango 0.48-10.1UI) y 0.4±0.2ng/mL (rango 0.21-0.95ng/mL) y de 3.4±2.5mUI/mL (rango 1.3-6.7UI) y 0.6±0.04ng/mL (rango 0.56-0.66ng/mL) respectivamente. Los niveles de las mismas hormonas el día de aplicación de hCG fueron de 0.4±0.1mUI/mL (rango 0.52-36.5mUI/mL) y 0.6±0.2ng/mL (rango 0.3-3.0ng/mL) y de 4.2±1.7mUI/mL (rango 1.9-24.5mUI/mL) y 0.6±0.1ng/mL (rango 0.6-2.1ng/mL) respectivamente. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los valores de LH y Progesterona entre los grupos de estudio y control el día de aplicación de hCG. Respecto a los niveles de E₂, éstos aumentaron de 166 a 403pg/mL entre el día de inicio del antagonista y el día de aplicación de hCG en el grupo de estudio; en el mismo período disminuyeron ligeramente en el grupo control. Así mismo, éstos fueron de 403.0±370.5 y 328.7±105.4 pg/mL en los grupos de estudio y control respectivamente el día de la inducción de ovulación (p=0.3).

No se observó modificación en los niveles de FSH entre el momento del inicio del antGnRH y el día de aplicación de la hCG aumentando ligeramente de 10.0 a 10.3 mUI/mL. Respecto a la LH, se observó una disminución importante en sus niveles entre el día de inicio del antagonista y el día de aplicación de la hCG (de 1.8 a 0.4mUI/mL) en el grupo de estudio, mientras que en el grupo control ésta aumentó en el mismo período de tiempo de 3.4 a 4.2 mUI/mL. (Tabla 6 y 7).

Tabla 6. Determinación Hormonal Grupo de Estudio.

	Basal	Día de Antagonista	Día hCG
	%±DE, (Rango)	%±DE, (Rango)	%±DE, (Rango)
FSHmUI/mL	8.0±5.7, (6.7-23.9)	10.0±3.6, (7.4-18.7)	10.3±2.5, (8.8-16.8)
LH mUI/mL	3.9±2.6, (3.0-11.3)	1.8±0.4, (0.48-10.1)	0.4±0.1, (0.52-36.5)
E2 pg/mL	25.9±7.3, (20-38.6)	166±245.6, (75.8-798)	403.0±370.5, (37.7-983)
P4 ng/mL		0.4±0.2, (0.21-0.95)	0.6±0.2, (0.3-3.0)

% Porcentaje

DE Desviación Estándar.

Tabla 7. Determinación Hormonal Grupo Control.

	Basal	Día de Antagonista	Día hCG
	%±DE,(Rango)	%±DE,(Rango)	%±DE,(Rango)
FSHmUI/mL	7.5±1.4, (6.6-9.9)	10±3.6, (7.4-18.7)	9.4±5.1, (6.1-38.1)
LH mUI/mL	4.2±1.7, (2.5-5.7)	3.4±2.5, (1.3-6.7)	4.2±1.7, (1.9-24.5)
E2 pg/mL	34±4.4, (25.1-34.1)	370.5±181.9, (358-730)	328.7±105.4, (238-434)
P4 ng/mL		0.6±0.04, (0.56-0.66)	0.6±0.1, (0.6-2.1)

% Porcentaje

DE Desviación Estándar.

Sólo se detectó pico prematuro de LH (LH de 24.5 UI)(antes de la aplicación de hCG) en una paciente del grupo control sin luteinización prematura (P₄ de 2.1ng/mL). No se encontraron casos en el grupo de estudio.

Se diagnosticaron en total seis embarazos clínicos: 4 en el grupo de estudio y 2 en el control para una tasa por paciente de 40 y 28.5% respectivamente. La tasa de embarazo por ciclo fue la misma ya que hasta ahora todas las pacientes han realizado un solo ciclo.

DISCUSIÓN

La IIU es una de las técnicas menos invasivas y de primera línea en el manejo de la infertilidad. Actualmente se desarrollan técnicas, procedimientos y manejos complementarios para incrementar su probabilidad de éxito. El someter a una paciente a tratamientos que disminuyan el porcentaje de cancelaciones y aumente la probabilidad de éxito puede conllevar a realizar un menor número de ciclos disminuyendo los efectos inherentes como el costo, la ansiedad, el riesgo de hiperestimulación ovárica y el embarazo múltiple; además de mejorar los aspectos psicológicos y económicos. En este tenor, en el presente protocolo de investigación, mostramos resultados preliminares de un grupo de pacientes que forman parte de una muestra más amplia que se completará en corto plazo. Por el momento la muestra tan pequeña no permite que se puedan utilizar herramientas estadísticas que en forma fehaciente nos determinen si el Cetorelix ofrece ventajas en su uso en nuestra población. Con base en la experiencia mundial reportada en la literatura que nos indica que el empleo del fármaco es prometedor en términos de disminuir el porcentaje de cancelación de ciclos y secundariamente aumentar las tasas de embarazo, esperamos como resultado de este proyecto de investigación aclarar las potencialidades del Cetorelix.

Barros y cols.⁽³⁴⁾ al analizar 668 ciclos de inseminación intrauterina en una población similar a la estudiada por nosotros, encontraron un promedio de edad de 33.5 ± 3.4 años, semejante al promedio de 32.0 ± 2.4 años encontrado en éste estudio. Por otro lado *Tsung-Hisieng Lee y cols.*⁽⁵⁾ en un estudio con una muestra de 61 pacientes dividida en 3 grupos, con dosis única y dosis múltiple de antagonista y acetato de Leuprolide, encontró una media de edad en su población de 31.7 ± 3.8 años. *Ragni y cols.*⁽³⁰⁾ y *Kolibianakis y cols.*⁽²⁹⁾, encuentran un promedio de edad similar en sus poblaciones.

En relación al tiempo de infertilidad, *Ragni y cols.*⁽³⁾, encontraron un promedio de 3.2 ± 1.1 y 3.0 ± 1.0 años en sus grupos de pacientes tratadas con y sin antGnRH y sometidas a IIU respectivamente. *Barros y cols.*⁽³⁴⁾ encuentran un tiempo de infertilidad de 5.8 ± 2.6 años en parejas que lograron embarazo y 6.8 ± 3.4 años en las que no lo lograron. El tipo de infertilidad más frecuentemente encontrado en nuestra población fue la primaria en un 70.3%.

Con respecto al tipo de infertilidad *Checa y cols.*⁽²⁷⁾ reportan una prevalencia del 85.7 y 93.7% de infertilidad primaria para el grupo con y sin antGnRH, similar al 70.5 y 70% respectivamente encontrado en nuestro estudio.

El factor alterado más frecuente en la población del presente estudio fue el mixto seguido por la endometriosis I-II; a igual que lo reportado por *Barros y cols.*⁽³⁴⁾ que encontraron que el 63.1% de su población de estudio tenía al factor mixto como causa de infertilidad. Por otro lado, *Checa y cols.*⁽³⁴⁾ reportan al factor tubario (25%) seguido por el mixto (22.8%) como los principales

alterados en su estudio mientras que *Tsung-Hsieng Lee y cols.*,⁽⁵⁾ señalan al factor tubario y al masculino con un 65 y 35% respectivamente, como los principales alterados en su población.

Al comparar el número de folículos totales y maduros, *Checa y cols.*,⁽²⁷⁾ no encuentran diferencias significativas entre los grupos con y sin antGnRH reportando de los últimos un promedio de 1.89 ± 1.10 y 1.53 ± 0.56 respectivamente. Nosotros encontramos una diferencia sin llegar a ser significativa entre los grupos, respecto al número de folículos totales siendo mayor en el grupo con Cetorelix vs. control (12.0 ± 8.9 vs. 9.0 ± 4.9) mientras que en relación a los maduros, encontramos un promedio exactamente igual entre los grupos. *Allegra y cols.* ⁽¹⁹⁾, y *Williams y cols.* ⁽²⁵⁾ tampoco encuentran diferencias significativas en el número de folículos maduros entre los grupos mientras que *Crosignani y cols.* ⁽²⁶⁾ también encuentran un promedio exactamente igual de folículos maduros entre los grupos (1.5 ± 0.7 , $p=0.46$). Respecto a la concentración de E_2 , se ha reportado una disminución de la misma principalmente el día de administración de la hCG, probablemente secundario a la acción de bloqueo del antGnRH, a la mayor producción de folículos pequeños y/o a la disminución en el número de folículos totales ⁽³⁵⁾. Algunos autores ⁽²⁷⁾, encuentran en ciclos de HOC/IU que la concentración media de E_2 el día de administración de hCG y el grosor endometrial fueron significativamente mayores en el grupo de Cetorelix comparado con el control. El nivel de E_2 el día de aplicación de hCG encontrado por ellos fue 733.3 y 521.3 pg/mL en el grupo de estudio y control respectivamente ($p=0.01$) y el eco endometrial fue de 9.9 ± 1.8 mm en el grupo de Cetorelix y 8.6 ± 0.5 mm en el control ($p=0.001$). En nuestra población se encontraron niveles de E_2 el día de la inducción de ovulación de 403 y 328.7 pg/mL en los grupos de estudio y control respectivamente sin alcanzar diferencia significativa entre los grupos; tampoco el grosor endometrial alcanzó diferencia significativa.

En los estudios revisados no se encontraron cifras para comparar el día del ciclo en que se realiza la inseminación. Nosotros consideramos importante la evaluación de ésta variable debido a estudios no comparativos que reportan conceptos teóricos en relación a la mayor duración de los días de estimulación en ciclos con antagonistas debido al bloqueo competitivo que causan y específicamente en relación a la disminución observada no sólo en los niveles de LH sino también de FSH y sobre todo de Estradiol que teóricamente podrían producir una disminución o una detención del crecimiento de los folículos y de ésta manera alargar el período de HOC. En la presente investigación, en promedio, el día de inseminación fue el 14.5 ± 1.8 y 14.0 ± 1.9 en el grupo con y sin antGnRH respectivamente ($p= 0.2$).

En relación a lo anterior y debido a causas similares se ha descrito que el uso de antGnRH podría relacionarse con una mayor demanda de dosis de FSH utilizada por las pacientes ⁽³⁶⁾. En nuestro estudio, se encontró que el promedio de dosis utilizada en el grupo de antagonistas vs. control fue de 1087.5 ± 300 vs. 1200.0 ± 606.2 UI ($p=0.3$) en acuerdo con lo encontrado por

Allegra y cols.⁽¹⁹⁾, quienes refieren dosis de gonadotropinas de 1072.5 ± 422 UI vs. 1257.4 ± 521.6 UI en los grupos de estudio vs. control respectivamente ($p=0.09$). Al respecto, *Checa y cols.*⁽²⁷⁾, refieren diferencias significativas entre los grupos ($p=0.01$).

Las tres principales variables objetos de nuestra investigación fueron establecer los porcentajes de pico prematuro de LH, de luteinización prematura (con elevación de P_4) y la tasa de embarazo entre los grupos, con el fin de demostrar la eficacia de los antGnRH en los ciclos de IIU. *Lambalk y cols.*⁽²²⁾, usando Ganirelix vs. placebo en ciclos de HOC/IIU, encontraron elevación de LH sin elevación de P_4 en 4 (3.8%) pacientes del grupo de estudio y en 28 (28%) del grupo control elevándose en una y en seis del grupo del grupo de estudio y control respectivamente, antes del inicio del antagonista. Una paciente en el grupo de Ganirelix y 17 en el control (placebo) tuvieron elevación tanto de LH como de P_4 . Los autores encuentran al momento de excluir a las pacientes con elevación de LH antes el inicio del antagonista; una diferencia estadísticamente significativa en la incidencia del pico de LH entre los grupos con antagonista vs. control (2.9 vs. 23.4%). Así mismo encuentran una diferencia significativa entre los grupos al evaluar el porcentaje de pacientes con luteinización prematura (elevación de LH + P_4) reportando un 0.9 vs. 17% en el grupo con antGnRH vs. control.

Así mismo, *Allegra y cols.*⁽¹⁹⁾, refieren haber encontrado tanto pico de LH como luteinización prematura en 7 vs 35% ($p=0.017$) y en 1.4 vs. 10.4% ($p=0.0001$) en los grupos con antGnRH y control respectivamente. *Checa y col.*⁽²⁷⁾, refieren solo un caso de luteinización prematura con ovulación sólo en un caso (2.9%) entre 35 pacientes tratadas con Cetrorelix y *Kolibianakis y cols.*⁽²⁹⁾, refieren 1 caso (2.2%) de luteinización prematura al llevar a cabo protocolo fijo de antGnRh contra 4 casos (6.8%) en el protocolo flexible en pacientes sometidas a IIU.

En nuestro estudio no se observó pico de LH en el grupo de estudio y sólo se observó un caso en el grupo control (10%); sin embargo no se detectó luteinización prematura (Progesterona sérica de 2.1ng/mL). Algunos autores⁽³⁵⁾, han publicado que debido al mecanismo de acción de los antagonistas, existe al igual que con lo que sucede con la LH un bloqueo de la FSH y del E_2 con las consecuencias que supone a nivel del desarrollo y madurez folicular. En la presente investigación, no se detectaron al respecto modificaciones en los niveles de FSH y los niveles de E_2 aumentaron entre el día del inicio del antagonista y el día de aplicación de la hCG a diferencia de lo observado en el grupo control donde los niveles de ésta última hormona permanecieron casi sin modificación disminuyendo ligeramente.

Respecto a las tasas de embarazo, *Lambalk y cols.* ⁽²²⁾, encontraron una tasa de embarazo clínico por ciclo iniciado fue 13.6% en el grupo de Ganirelix (95% CI 7.6-21.8) y 13% en el grupo control (7.1-21.2). *Gomez y cols.* ⁽²¹⁾, refieren una tasa de embarazo significativamente mayor en el grupo de pacientes con antagonista (38%) comparado con el control (14%) (p=0.01).

Así mismo, *Allegra y cols.* ⁽¹⁹⁾, señalan una tasa de embarazo significativamente mayor en el grupo de estudio vs. control (53.8 vs. 30.8%). Por otro lado pero en relación a lo anterior, *Checa y cols.* ⁽²⁷⁾ y *Crosignani y cols.* ⁽²⁶⁾, no reportan diferencias significativas en las tasas de embarazo entre sus grupos de estudio y control.

Hasta este momento del estudio tenemos diagnosticados 6 embarazos clínicos, de los cuales 4 se han diagnosticado en el grupo de Cetrorelix lo que representa 40% contra 2 en el grupo control 28.5%. Hace falta como ya se ha comentado, ampliar mucho más las muestras en cada grupo con el fin de establecer si las diferencias en las tasas de embarazo persisten y si alcanzan significancia estadística.

CONCLUSIONES

En nuestra experiencia, aún es prematuro emitir un dictamen definitivo sobre Cetorelix en el ámbito de la HOC con IIU. Sin embargo, basados en los conocimientos teóricos al respecto y en la experiencia de varios autores, los resultados hasta ahora logrados indican que la experiencia ha sido buena y prometedora.

Con tan solo 27 pacientes y sin complicaciones derivadas del uso de Cetorelix debemos esperar hasta que se complete la muestra planeada para arrojar dentro de lo posible, resultados más definitivos.

REFERENCIAS

- 1.- Pérez E. Atención integral de la infertilidad. Endocrinología, cirugía y reproducción asistida. México: McGraw Hill, 2003.
- 2.- Remohi J, Romero L, Pellicer A, Simón C, Navarro J. Manual práctico de esterilidad y reproducción humana. McGraw-Hill, 2000.
- 3.- Ragni G, Alagna F, Brigante C y cols. Gn RH antagonist and mild ovarian stimulation for intrauterine insemination: a randomized study comparing different gonadotrophin dosages. Hum Reprod 2004;19:54-58.
- 4.- Manzi D, Dumez S, Scout L, Pulsen J. Selective use of leuprolide acetate in women undergoing superovulation with intrauterine insemination results in significant improvement in pregnancy outcome. Fertil Steril 1995;63:866-73. Fertil Steril 2005;83:1700-07.
- 5.- Tsung-Hsien L, Ming-Yih W, Hsun-Fu Ch y cols. Ovarian response and follicular development for single-dose and multiple-dose protocols for gonadotropin-releasing hormone antagonist administration. Fertil Steril 2005;83:1700-7.
- 6.- Olivennes F. The use of gonadotropin releasing hormone antagonist in ovarian stimulation. Clin Obstet Gynecol 2006;49:12-22.
- 7.- Goodman Gillman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. Ed. Panamericana: 1311-13.
8. - Olivennes F, Franchin R, Rongieres-Bertrabd C, et al. Gn RH antagonist in single dose applications. Clinics of North America. 2001;12:119-27.
- 9.- Olivennes F, Fanchin R, Bouchard P, et al. Scheduled administration of Gn RH antagonist (cetorelix) on day 8 of in vitro fertilization cycles: a pilot study. Hum Reprod 1995;10:1382-86.
- 10.- Olivennes F, Diedrich K, Frydman R y cols. Cetrotide multiple dose international study group; cetrotide single dose international study group. Safety and efficacy of a 3mg dose of the GnRh antagonist Cetorelix in preventing premature Lh surge: report of two large multicentre, multinational, phase IIIb clinical experience. Reprod Biomed Online 2003;6:432-38.
- 11.- Olivennes F, Belaisch-Allart J, Emperarire JC, et al. A prospective randomized controlled study in IVF-ET with a single dose of a LH.RH antagonist (Cetorelix) or a depot formula of a LH-RH agonist (triptorelin). Fertil Steril 2000;73:314-20.
- 12.- Albano C, Smitz J, Camus M, et al. Comparison of different doses of gonadotropin-releasing hormone antagonist cetorelix during controlled ovarian hyperstimulation. Fertil Steril 1997;67:917-22.

- 13.- Al-Inany H, Aboulghar M. Gn RH antagonist in assisted reproduction: a Cochrane review. *Hum Reprod* 2002;17:874-885.
- 14.- Schmidt DW, Bremner T, Orris JJ, et al. A randomized prospective study of microdose leuprolide versus ganirelix in in vitro fertilization cycles for poor responders. *Fertil Steril* 2005;83:1568-1571.
- 15.- Huang F, Chang S, Lu Y y cols. Two different timing of intrauterine insemination for non- male infertility. *J Asist Reprod Genet* 2000;17:213-17
- 16.- Andersen A, Als-Nielsen B, Honnes P and Franch- Andersen L. Time interval from human chorionic gonadotrophin (HCG)injection to follicular rupture. *Hum Reprod* 1995;10:3202-3205
- 17.- Dokras A, Duleba A. Value of superovulation combined with intrauterine insemination. *The art of ovulation induction. Infert and Reprod Med Clins of North Am* 2000;11:481
- 18.- DoKras A, Duleba A. The art of ovulation induction. *Infertilitý Reprod Clin North Am* 2000;11:481-94.
- 19.- Allegra A, Marino A, Coffaro F, y cols. GnRH antagonist-inuced inhibition of the premature LH surge increases pregnancy rates in IUI-stimulated cycles. A prospective randomized trial. *Hum Reprod* 2007;22:101-8.
- 20.- The Cochrane Collaboration. Ovarian stimulation protocols (anti-oestrogens, gonadotrophins with and without Gn RH agonist/ antagonist) for intrauterine insemination in women with subfertility for intrauterine insemination in women with subfertility. 2007;2.
- 21.- Gomez -Palomares J, Julia B, Acevedo-Martin B, Martínez-Burgos M, Hernández E, Ricciarelli E. Timing ovulation for intrauterine insemination with a Gn RH antagonist. *Hum Reprod* 2004;20:368.72.
- 22.- Lambalk C, Leader A, Olivennes F, y cols. Treatment with the Gn RH antagonist ganirelix prevents premature LH rise and luteinization in stimulated intrauterine insemination: results of a double-blind placebo-controlled, multicentre trial. *Hum Reprod* 2006;21:632-39.
- 23.- Ragni G, Vegetti W, Baroni E, Colombo M, y cols. Comparison of luteal phase profile in gonadotropin stimulated cycles with or without a gonadotropin-releasing hormone antagonist. *Human reprod* 2001;16:54-8
- 24.- Scheibert M, Behnke E, Awadalla S. Use of Gn RH antagonist ganirelix prevents premature LH surge and allows for excellent pregnancy rates in patients with polycystic ovary síndrome undergoing controlled ovarian stimulation with intrauterine insemination. *Hum Reprod* 2003;18:S1:42.
- 25.- Williams R, Hillard J, De Vane G, Yeso T, y cols. A randomized multicentre study comparing the efficacy of recombinant FSH vs recombinant FSH with

Ganirelix during superovulation /IUI therapy. Am j Obstet Gynecol 2004;191:648-51.

26.- Crosignani P, Somigliana E on behalf IUI study Group. Effect of Gn RH antagonist in FSH mildly stimulated intrauterine insemination cycles: a multicentre randomized trial. Hum Reprod 2007;22:500-505.

27.- Checa M, Prat M, Robles A, Carreras R. Use of gonadotropin- releasing hormone antagonists to overcome the drawbacks of intrauterine insemination on weekends. Fertil Steril 2006;85:573-77.

28.- Nuojua-Huttunen S, Tomas C, Bloigu R, Tuomivaara L, Martikainen H. Intrauterine insemination treatment in subfertility:an analysis of factors affecting outcome. Hum Reprod 1999;14:698-703.

29.- Kolibianakis E, Albano C, Kahn J, y cols. Exposure to high levels of luteinizing hormone and estradiol in the early follicular phase of gonadotropin-releasing hormone antagonist cycles is associated with a reduced chance of pregnancy. Fertil Steril 2003;79:873-80.

30.- Ragni G, Vegetti W. Engl B. Brigante C, Crosignani P. Comparison of Gn RH agonist and antagonist in assisted reproduction cycles of patients at high risk of ovarian hyperstimulation syndrome. Hum Reprod 2005;20:2421-2425

31.- Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis 1996; Fertil Steril 1997;67:817-21.

32.- OMS. Manual de laboratorio para el examen del semen humano y el moco cervical. 4ª ed. Buenos Aires: Editorial Panamericana, 2001.

33.- Normas y procedimientos de ginecología y obstetricia 2002. INPer 3 edición.

34.- Barros JC, Rojas JC, Molina A, Villalobos S, y cols. Factores pronóstico de embarazo en inseminación intrauterine. Ginecol Obstet Mex 2006;74:611-25.

35.- Ludwig M, Felberbaum R, Devroey P, Albano C, Riethmuller-Winzen H, Schuler A, et al. Significant reduction of the incidence of ovarian hiperstimulation syndrome (OHSS) by using the LHRH antagonist cetrotrelax (Cetrotide) in controlled ovarian stimulation for assisted reproduction. Arch Gynecol Obstet 2000;264:29-32.

36.- Griesinger G, Dawson A, Schultze-Mosgau A y cols. Assessment of luteinizing hormon level in the gonadotropin-releasing hormon antagonist protocol. Fértil Steril 2006;85:791-93.