



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

---

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA  
“ISIDRO ESPINOSA DE LOS REYES”  
SUBDIRECCIÓN DE MEDICINA REPRODUCTIVA**

**ESTUDIO COMPARATIVO, DEL USO DE FSH RECOMBINANTE  
VERSUS HMG EN LOS PROTOCOLOS DE ESTIMULACIÓN  
OVÁRICA EN IIU: MADUREZ, DESARROLLO FOLICULAR Y TASA  
DE EMBARAZO.**

**T E S I S**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN  
BIOLOGÍA DE LA REPRODUCCIÓN HUMANA  
PRESENTA  
DR. GERARDO DE JESÚS REYES DÍAZ**

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

**ASESORES DE TESIS :  
DR. JULIO DE LA JARA DÍAZ  
DRA. MIRNA SOURAYE GODÍNES ENRIQUEZ**



**MÉXICO, D. F.**

**2009**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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.

# **AUTORIZACIÓN DE TESIS**

---

**DR. GREGORIO PEREZ PALACIOS**

**PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN**

---

**DR. JULIO DE LA JARA DIAZ**

**ASESOR DE TESIS**

---

**DRA. MIRNA SOURAYE GODINES ENRIQUEZ**

**ASESORA DE TESIS**

---

**DR. JOSÉ JORGE ESPINOZA CAMPOS**

**DIRECTOR DE ENSEÑANZA**

## Dedicatorias

- A Dios, por estar a mi lado en cada momento de mi vida
- A mis padres por que el éxito es de ustedes, por que sin ustedes no hubiese sido posible. Gracias por ser un ejemplo de lucha y de éxito
- A mi esposa por darle amor a mi vida, cuando más lo he necesitado. Fuente de energía e impulso en mi camino.
- A mi hijo Emmanuel, por darle luz y felicidad a mi vida
- A Laura y a mi tía Elba por velar por los seres que mas amo, mientras yo no he estado
- A mis amigos; Mayra, Mónica, Mario, Aldo, Carlos, Alfonso, Enrique, Alex y todos los que ya no estan aquí, por no permitirme desistir en los momentos mas difíciles.

## **Agradecimientos**

- A el Departamento y al personal de Reproducción asistida del Instituto Nacional de Perinatología, por la paciencia con la que realizan su trabajo.
- A el Dr. Julio De la Jara Díaz por el apoyo que siempre ha mostrado a sus alumnos, residentes.
- A la Dra. Mirna Godines, por su amistad y por su asesoría metodológica,
- A mis amigos residentes, por ser el impulso para seguir estudiando y darme el honor de tratar pacientes con ustedes
- Al Instituto Nacional de Perinatología, por ser mi alma mater, mi corazón y conocimientos.

## CONTENIDO

RESUMEN .....	1
INTRODUCCIÓN .....	3
MARCO TEÓRICO .....	4
Estructura química de la FSH .....	4
Farmacocinética de FSHr .....	4
Preparaciones de FSH .....	5
ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS .....	10
JUSTIFICACIÓN.....	11
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	11
OBJETIVOS .....	12
HIPÓTESIS .....	12
METODOLOGÍA .....	13
Diseño del estudio .....	14
MATERIAL Y MÉTODOS .....	15
RESULTADOS .....	18
DISCUSIÓN .....	29
CONCLUSIONES .....	32
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	33

## RESUMEN

**Estudio comparativo, del uso de FSH recombinante versus hMG en los protocolos de estimulación ovárica en IIU: madurez, desarrollo folicular y tasa de embarazo.**

**Objetivo:** Comparar el número de embarazos logrados con estimulación ovárica controlada con FSHr y los obtenidos con hMG.

**Tipo de estudio:** ensayo clínico, analítico, longitudinal

**Tema:** Infertilidad

**Material y métodos:** la población de estudio fueron 190 pacientes del INPerIER en con diagnóstico de infertilidad en protocolo de IIU, quienes realizaron un total de 310 ciclos de Junio de 2006 a Diciembre de 2007. Clasificándose de la siguiente manera 144 se estimularon con hMG y antagonista GnRH, 77 con hMG sola. Quince se estimularon con FSHr y antagonista de GnRH y 74 con FSHr sola. Se utilizó estadística descriptiva, pruebas de normalidad de Kolmogorov Smirnov, diferencias de medias de variables cruzadas con ANOVA. Con una p significativa de 0.05.

**Resultados:** La población estudiada no tuvo diferencias demográficas significativas (hombres y mujeres). La tasa de embarazo fue del 15%. Al parecer ninguno de los cuatro protocolos presentó diferencias estadísticas significativas. Sin embargo se observó una tendencia favorable 10.3% versus 4.8% de los casos a favor del uso de hMG y FSHr

**Conclusiones:** Este estudio no presentó diferencias significativas acerca del uso de un protocolo específico. Lo que indica que habrá que clasificar y estratificar las pacientes para elegir un protocolo de estimulación. A partir de ahí generar nuevas líneas de investigación.

## **ABSTRACT**

**Comparative study of the use of recombinant FSH versus hMG in ovarian stimulation protocols: maturity, follicular development and pregnancy rates.**

**Objective:** to compare the number of pregnancies achieved with controlled ovarian stimulation with FSHr and those with hMG.

**Study design:** clinical assay, analytical, prospective

**Theme:** infertility

**Materials and Methods:** the population of the study was 190 patients from the INPerIER with diagnosis of infertility in IUI protocol, who went through a total of 310 cycles in the period from June 2006 to December 2007. They were classified as follows: 144 stimulated with hMG and GnRH antagonists, 77 with hMG alone, 15 with FSHr and GnRH antagonists and 74 with FSHr alone. Descriptive analysis was used with a normality Kolmogorov Smirnov test, median differences and ANOVA analysis, with a cut-off value for p of 0.05.

**Results:** The population studied did not have any significant demographic differences between men and women. The pregnancy rate was 15%. Apparently neither of the 4 protocols presented statistical differences compared to each other. There was a favorable tendency 10.3% versus 4.8% in favour of use of hMG and FSHr.

**Conclusions:** This study showed no significant differences between the use of a specific protocol, which indicates that patients should be classified and stratified to choose a stimulation protocol, and from there, generate new research lines.



## INTRODUCCIÓN

La mejor comprensión del eje hipotálamo hipófisis ovario y el control del mismo, así como el desarrollo folicular, han permitido desarrollar tecnologías para el manejo del mismo en pacientes con infertilidad, sobre todo en infertilidad de causa inexplicada o factor masculino alterado. Siendo la hiperestimulación ovárica controlada una herramienta (HOC), que se ha modificado para la obtención de mejores resultados; desde obtener mejor calidad ovocitaria, mayor número de ovocitos y menor número efectos adversos como lo es el Síndrome de hiperestimulación Ovárica (SHO), y el embarazo múltiple. Estos efectos que se deben tomar en cuenta durante los procedimientos de Inseminación intrauterina.

**Breve descripción del desarrollo folicular.** Durante la fase folicular en el ciclo menstrual, deben presentarse una serie de eventos secuenciales que permitan lograr un número adecuado de folículos, su desarrollo y maduración final antes de la ovulación, durante la cual la FSH juega un rol muy importante

En la Fase de reclutamiento: ocurre durante los primeros días de la menstruación y lleva a los folículos a una medida máxima de 3 a 5mm, observándose un aumento en la expresión de receptores de FSH en las células de la granulosa, así como proliferación y diferenciación de las mima

En la Fase de selección: los primeros signos visibles de desarrollo folicular son un incremento en el tamaño ovocitario y las células de la granulosa que se transforman en células cuboidales, al mismo tiempo comienzan a aparecer las uniones GAP que permiten el paso de nutrientes entre las células de la granulosa y el ovocito. Durante la etapa de folículo preantral, hay un incremento en la producción de líquido folicular que se acumula en el espacio intercelular en las células de la granulosa, que al coalescer forman una cavidad dando origen al folículo antral.

En la Fase de Dominancia: en el folículo preovulatorio las células de la granulosa presentan inclusiones lipídicas, mientras que las de la teca se vuelven vacuoladas y con una gran vascularidad. El folículo preovulatorio produce niveles crecientes de estradiol especialmente durante la fase folicular tardía, lo cual induce el pico de la hormona luteinizante (LH) que a su vez condiciona a nivel ovocitario la continuación de la meiosis, y a nivel folicular la luteinización de las células de la granulosa, expansión del cúmulo, incremento acelerado del líquido folicular y la síntesis de proteínas y eicosanoides esenciales, para la ruptura folicular la cual se ve favorecida por un aumento en la presión intrafolicular y por cambios degenerativos en las fibras de colágena de las paredes foliculares condicionando su adelgazamiento. Autores como Yoshimura y cols, han descrito que estos cambios son producidos a través de enzimas proteolíticas que a su vez son estimuladas por FSH, LH y progesterona. (1)

## MARCO TEÓRICO

### Estructura química de la FSH

La hormona folículoestimulante es una glicoproteína heterodimérica, de 35 a 45 kD en tamaño, que consiste de dos subunidades asociadas en forma no covalente denominadas beta y alfa. Contienen cuatro cadenas de carbohidratos unidas por asparagina, dos de las cuales se encuentran en la subunidad beta y las otras dos en la subunidad alfa. La presencia de estas cadenas de carbohidratos otorgan a la FSH su perfil muy característico de isohormona, conocido como microheterogenicidad.

### Farmacocinética de FSHr

En general comparando ambos compuestos (hMG y FSHr) tienen una farmacocinética similar, como lo señala Le Cottonec en su estudios, la vida media (V1/2) de ambas preparaciones es de 2hrs y la eliminación total es de 17hrs aproximadamente el metabolismo es 80% hepático y 10-20% excreción renal en relación a la vía de administración ya sea IM o SC (aun con los nuevos preparados de hMG) no se observan diferencias significativas. A excepción del inicio de acción que es mas rápido por la vía subcutanea que por la vía intramuscular. Las características se muestran a continuación. (28)

### Farmacocinética de la FSHr

Route	Recombinant FSH			
	IV	IM	SC	SC(7X)
Labeled dose (IU)	150	150	150	150
Immunoassay dose (IU)	160	160	160	160
Parameter*				
AUC <sub>0-∞</sub> (IU·h/L)	309 ± 119	177 ± 53	235 ± 144	187 ± 61**
C <sub>max</sub> (IU/L)	35 ± 15	3 ± 1	3 ± 1	9 ± 3 §
t <sub>max</sub> (h)	—	25 ± 10	16 ± 10	8 ± 6 §
Total clearance (L/h)	0.6 ± 0.2	—	—	—
Renal clearance (L/h)	—	—	—	—
t <sub>1/2</sub> absorption (h)	—	8.3 ± 3.7	4.7 ± 4.4	7.2 ± 4.1
t <sub>1/2</sub> initial (h)	2.4 ± 1.1	—	—	—
t <sub>1/2</sub> terminal (h)	18 ± 6	37 ± 25	37 ± 28	24 ± 8
V <sub>ss</sub> (L)	11 ± 5	—	—	—
MRT (h)	20 ± 5	—	—	—
Bioavailability (%)	—	61 ± 18	75 ± 29	—
†Values are mean ± SD				
*AUC <sub>0-∞</sub> , area under the concentration-time curve from time = 0 to infinity;				
C <sub>max</sub> , maximal concentration; t <sub>max</sub> , time of C <sub>max</sub> ; t <sub>1/2</sub> absorption, absorption half life				
t <sub>1/2</sub> initial; initial half life; t <sub>1/2</sub> terminal, terminal half life; V <sub>ss</sub> , volume distribution				
at steady state; MRT, mean residence time				
**AUC steady state = AUC 144-168h for repeated administration				
§ Value after the last dose (t = 14.4 h) for repeated SC administration				

Fuente: Geneva Foundation for medical Research. The FSHr

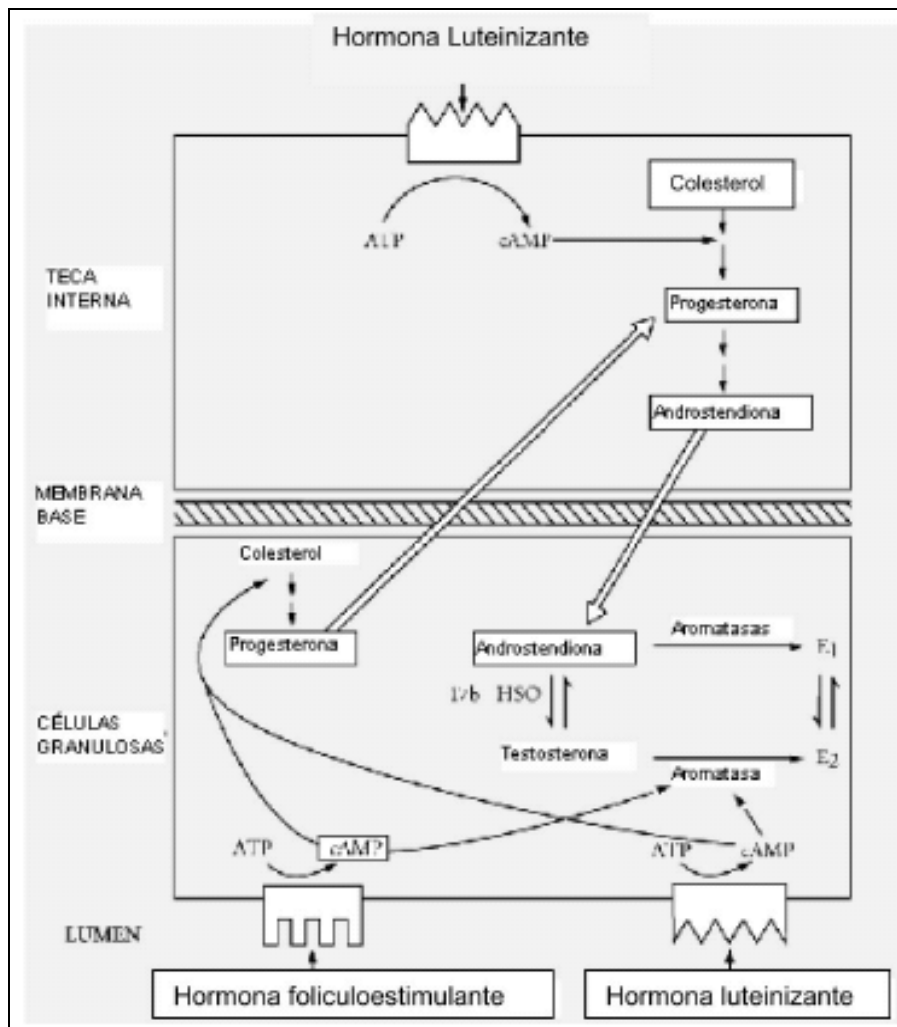
## Preparaciones de FSH

De acuerdo a la teoría de las dos células, la FSH y la LH se requieren para la esteroidogénesis ovárica por parte de las células de la granulosa y de la teca.

La LH induce a las células teca a convertir el colesterol en androstenediona y testosterona, las cuales posteriormente se difunden a través de la lámina basal hacia el interior de las células de la granulosa.

En las células de la granulosa, la FSH induce la expresión de los receptores de LH en la membrana celular, estimula la aromatización de los andrógenos en los estrógenos, en la teca (paso de estrona a estradiol), y a su vez, la FSH de las en células de la granulosa, conduce el crecimiento folicular.

## Teoría de las dos células



Observaciones acerca del papel de la LH en el mantenimiento de los niveles de estrógenos, señalan que la producción de andrógenos por parte de la teca a partir del proceso de aromatización no es esencial para sostener los niveles de Estradiol (E2), ya que su aportación es mínima comparada con lo producido por las células de la granulosa. Sin embargo, su función en lo referente a la formación de andrógenos puede ser negativa, ya que al aumentar los niveles de LH endógena aumenta la producción por aumento en la transcripción de la p450 c17 en la teca donde aumenta las concentraciones de la 5 $\alpha$  reductasa y por consecuencia síntesis de andrógenos, propiciando un ambiente hostil en la maduración ovocitaria. Situación que adquiere relevancia en los protocolos de Hiperestimulación Ovárica Controlada (HOC).

Las gonadotropinas menopáusicas humanas (hMG) han sido utilizadas por mucho tiempo como instrumento esencial para la HOC. Su obtención a partir de la orina de mujeres posmenopáusicas traía como consecuencia que el producto final tuviera aproximadamente 1-2 % de actividad biológica de FSH y LH y más de 95 % de proteínas urinarias lo cual confería baja especificidad debido a la actividad de las proteínas no específicas contenidas en la orina (2)

A finales de 1980, aparece la hMG high purified (hp) o altamente purificada, también obtenida de la orina pero sometida a un mayor proceso de purificación de proteínas. Son las menotropinas usadas hoy en día.

Al mismo tiempo se trató de obtener un compuesto libre de LH surgiendo así la FSH urinaria (FSHu) que a su vez fue también sometida al mismo proceso de alta purificación. Este proceso es incapaz de purificar totalmente el producto final por lo que la FSH de origen urinario contenía una cantidad no despreciable, entre 5 y 97% de proteínas urinarias y otros contaminantes. Sin embargo las técnicas de purificación mejoraron hasta alcanzar un nivel significativo de pureza, lográndose en la actualidad, una FSH altamente purificada que contiene < 0,1 UI de LH y < 5% de proteínas urinarias.(3)

En un afán por obtener gonadotropinas con alta actividad específica surge la FSH desarrollada con tecnología recombinante (FSHr) mediante la transfección de plásmidos que contienen los genes para la codificación de las unidades alfa y beta de la FSH dentro de una célula huésped (1).

La FSH obtenida por tecnología recombinante tiene idéntica secuencia de aminoácidos que la FSH humana y se diferencia de ésta en la cadena de carbohidratos. De la misma manera se obtienen la LHr y la Gonadotropina Coriónica humana (hCGr) (4)

La obtención de gonadotropinas mediante biotecnología recombinante ofrece entre otras, las siguientes ventajas farmacológicas con respecto a las de origen urinario: están libres de proteínas contaminantes lo que les confiere alto grado de pureza y una consistente bioactividad (5) ya que al tener un solo origen monoclonal no hay variaciones entre los lotes. (6)

Respecto a la bioactividad, al comparar la hMG con la FSHr, se observa que cada mg de proteína de la primera, contiene 50-150UI de FSH activa y cada mg de FSHr contiene aproximadamente 10,000UI de FSH activa. Como resultado, se necesita una cantidad de proteínas mucho menor para lograr la misma bioactividad, lo cual significa que para obtener 75UI de FSH se necesitaría administrar 370 a 750 $\mu$ gr de extracto de gonadotropina urinaria mientras que con la tecnología recombinante, para obtener 75UI de FSH se necesitan 6 $\mu$ gr de FSHr. (4)

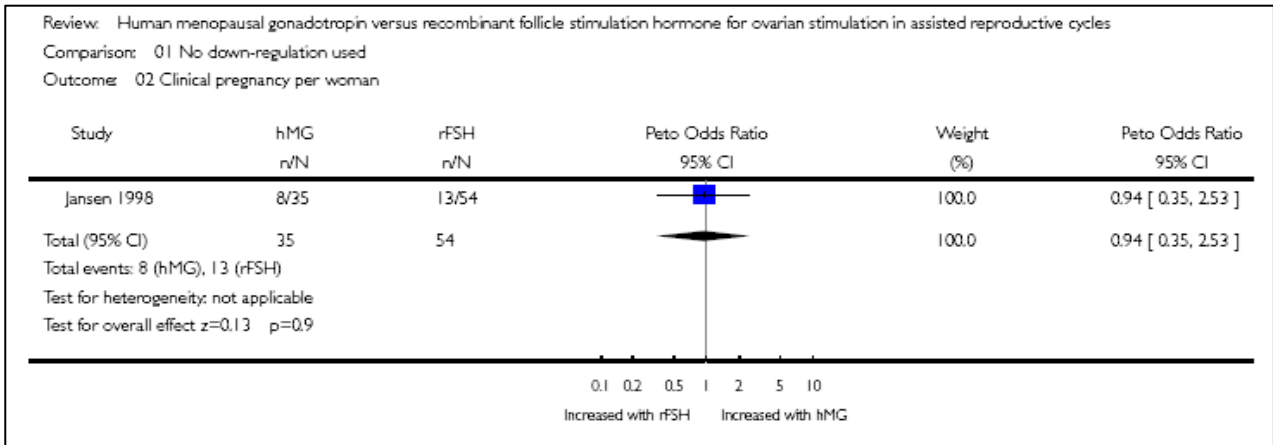
Esta serie de ventajas farmacológicas se traducen en ventajas en la práctica clínica como son: *Mayor eficacia* (medido como mayor respuesta ovárica y mejor calidad ovocitaria), *Mayor eficiencia* (al requerirse menor dosis y días de tratamiento) según lo reportado por Gallego y cols (25) y *mayor seguridad* (al estar libres de proteínas urinarias) lo cual permite la vía de administración subcutánea (SC), ya que debido al alto contenido proteico urinario inicial contenido en la hMG podía existir posibilidad de sensibilización. (4) Hoy, la hMG hp permite su aplicación SC. (7)

Por otra parte, desde hace ya varios años, existe controversia acerca de la eficacia en términos de tasas de embarazo con la hMG vs FSHu o FSHr.

Son varios los autores como Al-Inany y otros(3,8,12,13,14) que han presentado pruebas, a pesar de la teoría de las dos células dos gonadotropinas, respecto a que la LH no es "necesaria" para iniciar el desarrollo folicular y que al contrario podría tener efectos deletéreos en el desarrollo folicular y en la calidad del ovocito como lo señalado por Agrawal y cols (10,15,16, 21).

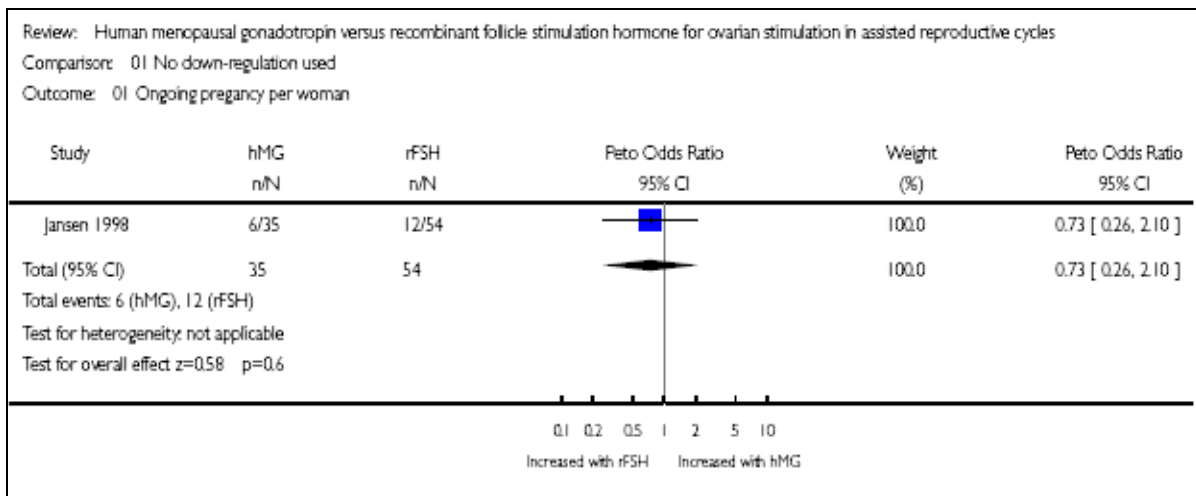
A partir de éstos conceptos y además apoyados en los de seguridad en la administración (arriba enumerados), surgen investigaciones, Filicori y cols, cuyos resultados apoyan el uso de la hMG (11,20) o de la FSHu o recombinante como Gallego, Balach y otros (17,18, 24,25, 27) o no encuentran diferencias significativas como Giles, Arslan (26,27) incluyendo un metanálisis como el de Van Welly (22) respecto a la eficacia entre ambos compuestos. Presentados a continuación.

## Comparación de FSHr vs hMG embarazo clínico por paciente



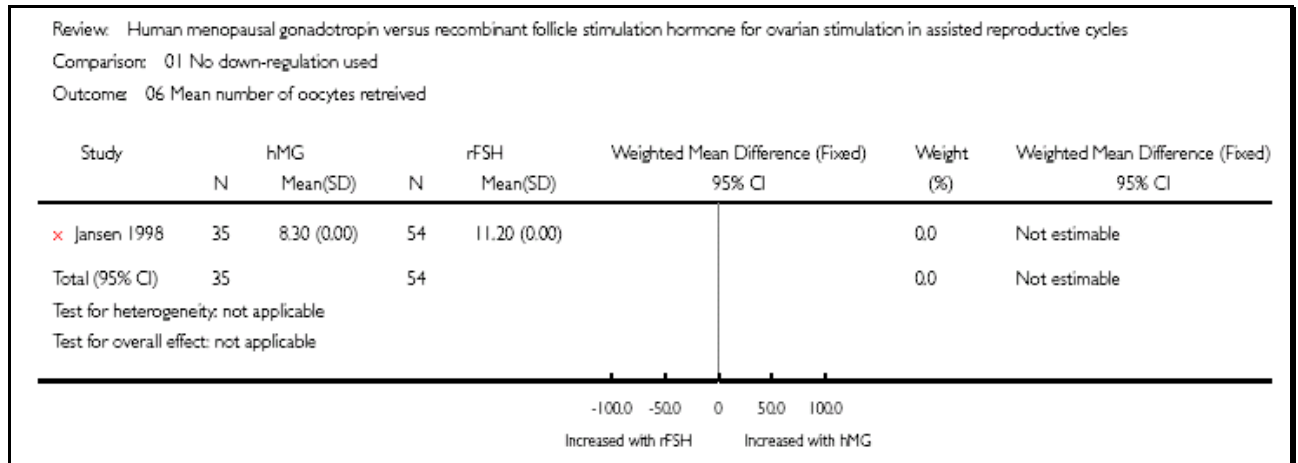
Fuente: Cochrane Database of Systematic Reviews 2008; Issue 1:1-32

## Comparación de FSHr vs hMG de embarazo en curso por paciente



Fuente: Cochrane Database of Systematic Reviews 2008; Issue 1:1-32

## Comparación FSHr vs hMG: en relación al promedio de ovocitos capturados



Fuente: Cochrane Database of Systematic Reviews 2008; Issue 1:1-32

## **ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS**

El uso de las gonadotropinas para la estimulación de la ovulación es una parte fundamental del tratamiento de la infertilidad en la pareja.

Los primeros preparados hormonales utilizados para inducir la ovulación en la mujer fueron de origen animal. Estas primeras gonadotropinas provenían del suero de yeguas preñadas (PMSG) estamos hablando de principios del siglo pasado (1930) cuando también empezaron a utilizarse extracto de glándula pituitaria de cerdo y oveja.

Con el empleo de estas gonadotropinas de suero de yegua se obtenían buenos resultados pero conducía a la formación de anticuerpos y por lo tanto solo eran útiles para un primer ciclo de tratamiento.(2)

A finales de 1950, comenzaron a utilizarse gonadotropinas extraídas de glándula pituitaria de cadáveres humanos (HPG) con aceptables resultados, El primero en utilizar estos protocolos fue Gemzell y cols en 1958 (23), pero coincidió con la aparición a finales de 1980 de varios casos de Enfermedad de Creutzfeld Jacob (transmitidas por priones), lo que hizo que fuesen paulatinamente retiradas del mercado.

Posteriormente aparecen en la década de 1960 las gonadotropinas menopáusicas humanas (hMG) usadas por mucho tiempo como instrumento esencial para la HOC. Su obtención a partir de la orina de mujeres posmenopáusicas. (2)

A finales de 1980, aparece la hMG high purified (hp) o altamente purificada, también obtenida de la orina pero sometida a un mayor proceso de purificación de proteínas. Son las menotropinas usadas hoy en día. (4)

Y a finales de 1990 Serono inicia con la tecnología recombinante de FSH. Proponiendo ventajas en los protocolos de estimulación como maduración de folículos, recuperación de ovocitos y tasa de embarazo. (4)



## **JUSTIFICACIÓN**

La utilización de la gonadotropinas para el manejo de la infertilidad ha sido piedra angular en los protocolos de HOC, la hMG ofrece ventajas similares a la FSHr. Según lo reportado en los últimos estudios de metanálisis como el de Van Welly (22).

Sin embargo aun en la actualidad el conocimiento del ciclo ovulatorio parece no conocerse por completo, existiendo un campo de investigación en pro de la optimización de los protocolos de hiperestimulación a fin de impactar cuatro factores importantes en las pacientes que serán sometidas a un protocolo de estimulación, los cuales son: 1) la identificación de la posible respuesta que tendrá la paciente tomando como base sus antecedentes (inducciones de la ovulación previas), 2) la flexibilidad del protocolo a utilizar a fin de tener un adecuado desarrollo folicular, 3) la utilización de fármacos adyuvantes que permitan la adecuada madurez folicular y que al mismo tiempo permiten intervenir en el ultimo punto y que no es menos importante que los demás, 4) la prevención de efectos indeseados como la luteinización prematura y complicaciones como el síndrome de hiperestimulación ovárica .

Es por lo anterior y con el fin de presentar resultados basados en la utilización de protocolos con hMG o FSHr así como contribuir con guías que mejoren el criterio de manera propositiva en la toma de decisiones de los centros de reproducción nacional, es que fue nuestro interés la realización de este trabajo.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

La infertilidad tiene una prevalencia que va del 10-13% de las parejas, de estas la anovulación crónica es aún una de las causas principales de infertilidad femenina (hasta 30%); también, se trata con gonadotrofinas cuando el tratamiento reiterativo con citrato de clomifeno fracasa en provocar el embarazo. Las gonadotrofinas como tratamiento de primera línea aunado a la IIU son una alternativa al manejo de la infertilidad, sin embargo existe controversia en relación al uso de tecnología recombinante y los fármacos convencionales para la estimulación ovárica.

¿El uso de FSH recombinante es igual al uso de hMG para la estimulación ovárica controlada en los protocolos de IIU?

## **OBJETIVOS**

### **Generales**

Comparar el número de embarazos logrados con hiperestimulación ovárica controlada con FSHr y los obtenidos con hMG

### **Específicos**

Describir y comparar las variables: desarrollo y madurez folicular por ciclo en pacientes sometidas a inseminación intrauterina estimuladas con FSHr o hMG.

## **HIPÓTESIS**

### **Hipótesis alterna**

La utilización de hMG en protocolos de estimulación produce una mayor proporción de embarazos en comparación con la utilización de FSHr

### **Hipótesis nula**

La utilización de hMG produce la misma proporción de embarazos en comparación con la FSHr.

# **METODOLOGÍA**

## **Lugar y duración**

Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes  
De Junio de 2006 a Diciembre de 2007

## **Universo de estudio**

Pacientes con registro en el Instituto Nacional de Perinatología, que cursen con el diagnóstico de infertilidad en protocolo de IIU

## **Criterios de inclusión y exclusión**

### Criterios de inclusión para casos:

- Pacientes con infertilidad primaria o secundaria
- Edad entre 20 y 40 años

Así mismo se incluyeron pacientes con alguno de los siguientes factores alterados

- Factor endocrino-ovárico:
  - (incluyendo tiropatías, alteración en los niveles de prolactina y anovulación por hiperandrogenismo),
- Factor tubo-peritoneal:
  - con al menos una salpinge permeable,
- Factor uterino corregido
- Factor cervical
  - Con cervix sano
- Endometriosis I-III
  - La endometriosis III – IV se consideran contraindicaciones para ingreso a IIU, sin embargo en nuestro medio por cuestiones económicas y factores asociados, se permitió el ingreso de casos especiales a protocolos de IIU.
- Problemas mixtos
- Infertilidad de origen no determinado (IOND)

### Criterios de exclusión:

- Pacientes con síndrome adherencial severo
- Factor masculino severamente alterado
- Endometriosis IV
- Factor uterino con afección de la cavidad uterina
- Oclusión tubaria bilateral o lesión severa de ambas salpinges.

### **Variables en estudio**

#### **Identificación de las variables**

#### Variables dependientes:

Número de folículos totales y maduros, grosor endometrial, presencia de embarazo.

#### Variables independientes:

Uso de FSHr y uso de hMG.

### **Tipo de muestreo**

No probabilístico de casos consecutivos

### **Diseño del estudio**

- **Tipo de investigación.**  
**Ensayo clínico, estudio analítico, longitudinal.**

## MATERIAL Y MÉTODOS

La población de estudio fueron pacientes del Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes en protocolo de IIU, dicha población estuvo conformada por 190 pacientes de entre 23 y 39 años quienes realizaron en total 310 ciclos de inseminación intrauterina homóloga, desde el de Junio de 2006 a Diciembre de 2007. Las parejas fueron agrupadas de la siguiente manera: 144 se les realizó estimulación con hMG y antagonista, 77 con hMG sola. Quince recibieron tratamiento con FHSr con antagonista y 74 con FSH sola.

### **El protocolo de estimulación ovárica (HOC) y seguimiento folicular se realizó de la siguiente manera:**

A todas las pacientes se les realizó ultrasonido (US) endovaginal basal y determinación sérica de FSH, LH y E<sub>2</sub> en día dos o tres del ciclo. La estimulación ovárica se realizó con gonadotropina menopáusica humana (hMG), (Pergonal®, laboratorio Serono, Bari, Italia, Merapur HP, laboratorios Ferring GmbH, Alemania, Merional®, laboratorios IBSA, Suiza), o FSH recombinante (FSHr) (Gonal F®, laboratorios Serono, Bari, Italia o Puregon®, Organon, The Netherlands), a dosis inicial de 150 UI/día a partir del tercer día del ciclo. En pacientes con antecedente de hiperrespuesta o de SHO, se inició la HOC con 75 UI/día.

El seguimiento folicular se llevó a cabo con ultrasonido General Electric, Logiq 5 Expert, (General Electric, USA), usando transductor endovaginal multifrecuencia de 6.0, 8.0 y 10.0 MHz. Se realizó ultrasonido (US) endovaginal basal (entre el primer y el tercer día del ciclo) y en caso de no identificarse hallazgos patológicos uterinos, ováricos o en salpinges como (presencia de miomas submucosos o que distorsionaran el contorno endometrial, folículos mayores de 12 mm, presencia de endometriomas o hidrosalpinx de cualquier diámetro) que contraindicaran el inicio de la estimulación ovárica, se reinició el seguimiento folicular el día 8 del ciclo y se realizó cada 24 ó 48 horas dependiendo del tamaño folicular, aumentando o disminuyendo la dosis en 75 UI.

El antGnRH cetrotrelix (Cetrotide®, Serono Inc., USA, Orgalutran®, Organon) se inició a dosis de 0.25 mg/día cuando se encontró al menos un folículo  $\geq$  14 mm de diámetro y se continuó hasta encontrar en casos óptimos tres folículos  $\geq$  16 mm y no más de cinco; momento en que se decidió la inducción de ovulación mediante la aplicación de hCG a dosis de 10,000UI dosis única. La IIU se realizó 34-36 horas después de la aplicación de hCG y en los casos en los que hubo indicación de inseminación en doble día, éstas se realizaron a las 24 y 48 horas posterior a la aplicación de hCG.

Además de la determinación hormonal basal antes mencionada, a todas las pacientes se les realizó mediciones séricas de FSH, LH, E2 y P4 el día de inicio del antGnRH y el día de aplicación de hCG.

### **Capacitación espermática**

La muestra fue recolectada por masturbación en un recipiente plástico estéril, previa abstinencia sexual de dos a cinco días.

La técnica usada fue la siguiente: una vez recolectada la muestra se coloca en baño María a 37 grados Celsius durante veinte minutos. Posteriormente se realiza una EBD precapacitación.

La preparación del semen o capacitación espermática se realizó mediante la técnica de dos gradientes de concentración Isolate upper-lower (Irving Scientific, Santa Ana, CA) en gradientes de 40 y 90% respectivamente.

La muestra seminal se mezcla volumen a volumen con Human Tubal Fluid enriquecido con Suero Sintético Sustituto al 10% (HTF+ SSS 10%). Posteriormente se centrifuga por cinco minutos a 1600 r.p.m., se elimina el sobrenadante y se resuspende la pastilla o parte sólida del centri-fugado con dos mL de HTF + SSS 10%.

En tubos cónicos de 15mL (Falcon, Becton Dickinson, NJ), se colocan los gradientes de Isolate, depositando en la parte cónica primero 1 mL del gradiente menor o lower (40%) y luego 1 mL del mayor o upper (90%), cuidando de no mezclar los gradientes; enseguida, encima de los dos gradientes se coloca la muestra resuspendida previamente en 2 mL de HTF + SSS 10% y se centrifuga durante doce minutos a 1600 r.p.m., se elimina el sobrenadante, se resuspende la pastilla en 1 mL de HTF + SSS 10% y se centrifuga durante cinco minutos a 1600 r.p.m., se elimina nuevamente el sobrenadante y se ajusta a 0.5 mL, se mezcla y se realiza una EBD poscapacitación,, quedando la muestra lista para la inseminación.

### **Técnica de inseminación**

Con paciente en posición de litotomía, se coloca espéculo vaginal y se realiza limpieza de cérvix y vagina con gasa seca estéril. Se conecta jeringa de insulina de 1.0 mL (Becton Dickinson y Compañía, México) al catéter Frydman con guía para inseminación (laboratorios C.C.D., Paris, Francia), se procede a introducirlo lentamente hasta aproximadamente un centímetro del fondo uterino, se deposita la muestra durante 30 segundos y se extrae el catéter lentamente. Se retira espéculo y se deja la paciente en reposo durante treinta minutos aproximadamente.

## **Soporte de fase lútea**

A todas las pacientes se les administró soporte de fase lútea a base de Progesterona natural micronizada (Utrogestan®, laboratorios Besins international, Belgique, Drogenbos, Bélgica o Geslutin®, laboratorios Asofarma SA de CV, México) a dosis de 200 mgrs/ cada 12 horas desde el día siguiente a la inseminación y hasta que hubiera sangrado menstrual. En caso de embarazo su administración se prolongaba hasta la semana 10 de gestación.

## **Análisis hormonal**

Las determinaciones de FSH, LH, E<sub>2</sub> y P<sub>4</sub> se realizaron por técnica de inmunoensayo enzimático quimioluminiscente competitivo en fase sólida para E<sub>2</sub>, secuencial para P<sub>4</sub>, e inmunométrico con dos sitios de unión en fase sólida para FSH y LH 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 E<sub>2</sub> de 20-2000pg/mL con sensibilidad de 15pg/mL y para P<sub>4</sub> de 0.2-20ng/mL con sensibilidad de 0.2ng/mL. Los valores esperados de normalidad de estas determinaciones hormonales IMMULITE fueron obtenidos en un estudio multinacional, con mujeres voluntarias en aparente buen estado de salud, edades comprendidas entre 16 y 44 años y con tomas de sangre diarias hasta completar un ciclo ovulatorio.

## **Análisis estadístico**

El análisis estadístico se realizó utilizando el programa STATA versión 9, SPSS versión 15, Excel Windows XP. Se realizó análisis descriptivo, pruebas de normalidad con Kolmogorov Smirnof. Posteriormente se realizaron diferencias de medias, de variables cruzadas con ANOVA de Friedman, Kruskall Wallis con p con un valor significativo de 0.05

## RESULTADOS

La población de estudio fueron pacientes del Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes en protocolo de IIU, dicha población estuvo conformada por 190 pacientes de entre 23 y 39 años quienes realizaron en total 310 ciclos de inseminación intrauterina homóloga, desde Junio de 2006 a Diciembre de 2007. Los ciclos de las parejas fueron agrupados de la siguiente manera: 144 se les realizó estimulación con hMG y antagonista, 77 con hMG sola. Quince recibieron tratamiento con FSHr con antagonista y 74 con FSHr sola. Observando los siguientes resultados.

En la tabla 1 se muestran las características de la muestra general.

**Tabla 1. Características muestra en general**

<i>Variable</i>	<i>Frecuencia observada</i>
Edad	32.53±3.21
Tiempo de esterilidad	5.32±2.66
Dosis de FSH	1122.89±269.47
Día de estimulación	8.10±1.49
Folículos totales	13.31±6.1
Folículos maduros	3.22±1.65
Densidad	92.77±36.38
Movilidad	81.39±14.48
Eco endometrial	10.89±2.31
IMC	24.45±3.56
Tipo de esterilidad	Primaria 72.3 % Secundaria 27.3%
Causa de Infertilidad	
Factor Masculino	3.9%
Factor Endócrino	10.6%
Factor No identificado	3.5%
Factor TuboPeritoneal	9.0%
Endometriosis I-II	15.8%
Endometriosis III-IV	4.2%
Factor Uterino	4.8%
Mixto	47.9%



En relación a la edad, la mayoría de las pacientes estuvo en el rango de los 29 a 35 años, la mayor parte con infertilidad primaria, con un tiempo de infertilidad de los 3 a 7 años. La dosis total promedio de FSH (incluyendo hMG y FSHr) utilizada por las pacientes fue alrededor de 1000UI, observando que la mayor frecuencia de folículos maduros fue de 2 a 4 folículos, la medición endometrial por ultrasonido observada al día del disparo con hGC fue de 8 a 12mm, la mayor frecuencia de causa de infertilidad fue de origen mixto.

En relación al análisis seminal, la mayoría de la población no presentaba alteraciones importantes en relación a densidad y movilidad (basado en criterios de la OMS)

En la tabla 2 se muestran las características del ciclo de muestra en general reportándose las siguientes frecuencias:

**Tabla 2. Características del ciclo de la muestra en general**

<i>Variable</i>	<i>Frecuencia observada</i>
Número de Embarazos	N= 47 (15.1%)
Día de inseminación	
	Día 9 0.6%
	Día 11 2.9%
	Día 12 28%
	Día 13 26%
	Día 14 28.6%
	Día 15 11.6%
	Día 16 1.6%
	Día 17 0.3%
FSH inicial	7.05±3.41
LH inicial	3.76±2.74
Estradiol inicial	40.58±65.81
LH día antagonista	2.6±20.04
FSH día antagonista	5.6±6.11
Estradiol día antagonista	204±297.71
Progesterona día antagonista	.3099±.0474
FSH día disparo	5.45±6.45
LH día disparo	1.71±5.84
Estradiol día disparo	309.28±428.72
Progesterona día disparo	0.3194±0.407

La proporción de embarazo fue del 15%, calculada a partir de la cantidad total de ciclos mencionados.

En relación al día de la inseminación la mayoría se realizó entre el día 12 y 14 del ciclo, la medición de FSH basal fue de 7.05± 3.41 mU/ml.

En la tabla 3 se muestra las características de las pacientes embarazadas y no embarazadas en protocolo de HOC haciendo un análisis comparativo de ambas poblaciones

**Tabla 3. Características de pacientes embarazadas y no embarazadas sometidas a estimulación ovárica**

<i>Variables</i>	<i>Frecuencias observadas</i>		
	Embarazada N= 47 N=47	No embarazada N=263 (ciclo) N=143	p
Edad	32.8±3.2	32.48±3.1	NS
Tiempo de infertilidad	5.0±2.23	5.27±2.64	NS
Dosis de FSH	1092.65±283.70	1129.87±266.7	NS
Día de inseminación	13.13±1.25	13.22±1.15	NS
Folículos totales	15.30±6.28	12.95±5.9	P=0.008
Folículos maduros	3.76±1.81	3.1±1.63	NS
Densidad	96.06±36.01	92.23±37.09	NS
Movilidad	82.78±19.01	80.89±13.79	P=0.021
Eco endometrial	10.95±2.27	10.83±2.28	NS
IMC	23.5±2.71	24.5±3.7	P=0.48
FSH inicial	6.46±2.84	7.11±3.46	NS
LH inicial	4.2±3.4	3.64±2.64	NS
Estradiol inicial	36.48±15.88	41.15±71.48	0.099
LH día antagonista	2.17±3.27	2.78±22.37	NS
FSH día antagonista	5.42±6.07	5.44±6.2	NS
Estradiol antagonista	275.44±389.88	183.69±279.54	NS
Progesterona día antagonista	0.32±0.44	0.2909±0.489	NS
FSH día disparo	5.87±8.41	5.18±6.16	NS
LH disparo	1.46±2.84	1.66±3.98	NS
Estradiol día disparo	347.45±521.62	290.11±413.18	NS
Progesterona día disparo	0.2842±0.342	0.3016±0.4133	NS

En relación a lo anterior sobresale el número de folículos totales en las pacientes con embarazo el cual presentó un rango de 9 a 21 folículos comparado con las pacientes no embarazadas con un desarrollo de 6 a 18 folículos (promedios de 15.3 vs 12.9), observando que el estradiol basal en las pacientes embarazadas fue menor comparado con las no embarazadas. Ambas variables fueron estadísticamente significativas.

La tabla 4 muestra las características clínicas según el tipo de estimulación, en la primera columna hMG con antagonista, en la segunda hMG sola, en la tercera FSHr con antagonista y por último FSHr sola.

**Tabla 4. Características Clínicas por grupo de estimulación**

Variable	hMG + Antagonista	hMG	FSH + Antagonista	FSHr	Significa cion
Embarazo	21 44.7%	11 23.4%	2 4.3%	13 27.7%	Kruskal- Wallis NS
Tipo de esterilidad	Primaria 68.1 % Secundaria 31.9%	Primaria 72.7 % Secundaria 27.3%	Primaria 66.7 % Secundaria 33.3 %	Primaria 82.4 % Secundaria 17.6%	NS
Tiempo de esterilidad	5.84±2.98	4.81±2.55	6.46±2.50	4.63±1.76	NS
Edad	32.63±3.18	32.40±3.39	33.0±2.59	32.36±3.24	NS
Factor Masculino	6.3	1.3	6.7	1.4	NS
Factor Endócrino	9	5.2	26.7	16.2	NS
Factor Causa NO Identificada	4.2	2.6	6.7	2.7	NS
Factor tuboperitoneal	12.5	18.2	13.3	20.3	NS

Endometriosis I-II	12.5	18.2	13.3	20.3	NS
Endometriosis III-IV	4.2	2.6	0	6.8	NS
Factor Uterino	6.9	3.9	6.7	1.4	NS
Mixto	44.4	62.3	26.7	44.6	NS
	100%	100%	100%	100%	NS
<b>Densidad</b>					
	88.64±34.7	92.14±35.54	88.64±40.28	101.68±40.42	NS
<b>Movilidad A+B</b>	81±15.86	78.81±15.62	77.14±15.05	84.77±10.49	NS
<b># Folículos maduros &gt; 16 mm.</b>	2.94±1.50	3.19±1.65	3.35±1.21	3.75±1.95	NS
<b># Folículos Totales</b>	12.83±5.66	12.97±5.18	21.71±11.03	12.95±5.10	NS
<b>Eco endometrial</b>	10.86±2.18	10.72±2.39	9.85±2.31	11.14±2.29	NS
<b>Dosis Total de FSH</b>	1145.71±322.33	1157.46±225.80	1075±241.98	1060.81±197.28	NS
<b>Número de días de estimulación</b>	8.09±1.84	8.11±1.27	8.42±1.22	7.93±1.06	NS
<b>Número de días de Antagonista</b>	3.11±1.17	NO	NO	3.64±1.27	NS
<b>Día de la Inseminación</b>	13.26±1.16	13.28±1.25	13.5±1.09	13±1.085	NS
<b>Número de Ciclo</b>	1.92±0.95	1.75±0.87	2.14±1.16	1.94±0.99	NS

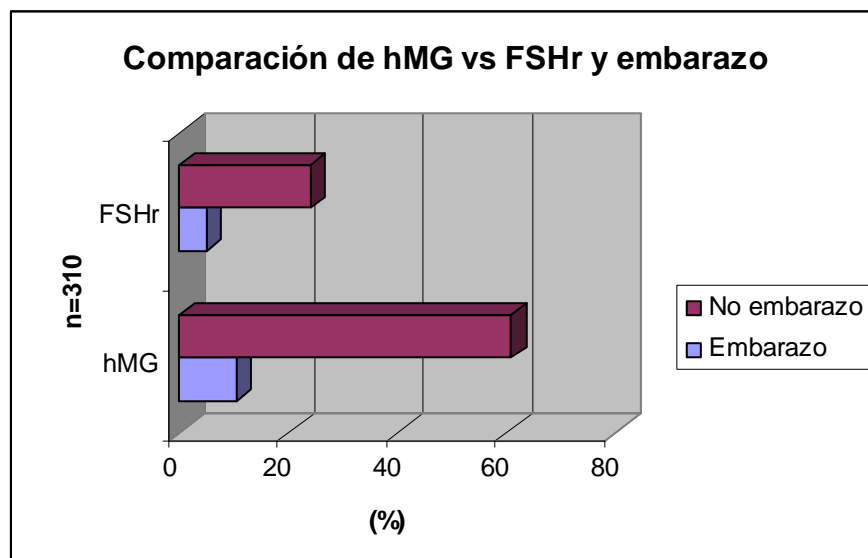
Se observó que las poblaciones que utilizaron los 4 tipos de protocolos eran similares o no tenían diferencias significativas en relación a las variables de la primera columna de izquierda.

La tabla 5 muestra la comparación entre los ciclos que utilizaron hMG versus FSHr con embarazo y sin embarazo

**Tabla 5. Comparación de embarazo y no embarazo según tratamiento**

	<i>hMG</i>		<i>FSHr</i>		<i>TOTAL</i>	
	(n)	(%) del total	(n)	(%) del total	(n)	(%)
<b>Embarazo</b>	32	10.3	15	4.8	47	15.1
<b>No embarazo</b>	189	61	74	23.9	263	84.9
<b>embarazo Total</b>	221	71.30	89	28.70	310	100

**Gráfico 1. Comparación de ciclos con embarazo según tratamiento**



Se presentaron 47 embarazos en total, equivalente al 15.1% de los 310 ciclos.

En el 10.3% de los ciclos estimulados con hMG se observó embarazo. Solo se observó esta variable, en el 4.8% de los ciclos que utilizaron FSHr.

En 32 ciclos se utilizó hMG equivalente al 68.1%, y en 15 ciclos se utilizó FSHr equivalente al 31.9%. Aunque entre los dos grupos (hMG y FSHr) no se encontraron diferencias significativas.









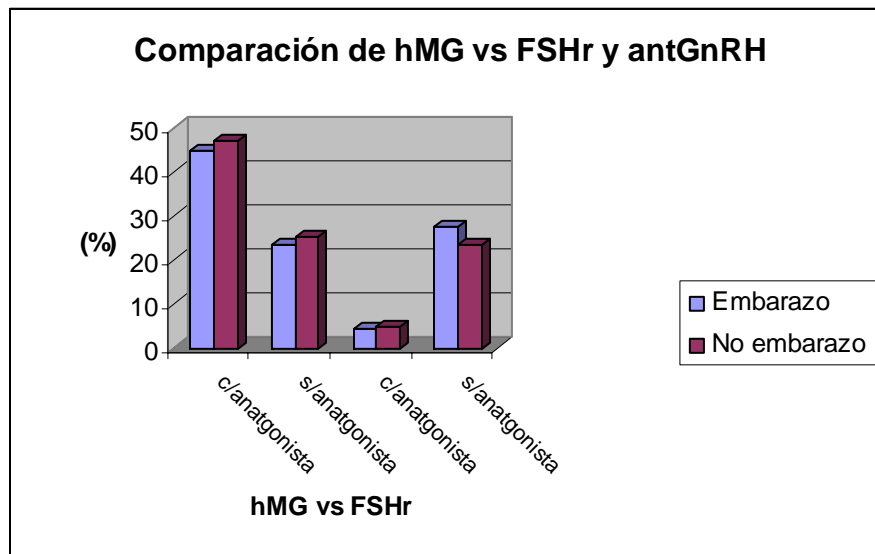


En la tabla 10 se muestra la comparación entre embarazos, entre los ciclos en los que se utilizó hMG versus FSHr que además utilizaron antagonista de GnRH. Por la escasa cantidad de embarazos y casos en el grupo FSHr, se proyectaron los datos con técnica de elementos finitos. Se realizó ANOVA, sin encontrar diferencias significativas entre grupos.

**Tabla 10. Comparación de embarazos HMG vs FSHr con y sin utilización de antagonista de GnRH**

<i>Tipo de tratamiento</i>	<i>HMG</i>		<i>FSHr</i>		<i>Total</i>	
<b>Presencia Embarazo (%)</b>	<b>c/antagonista</b> 21 (44.7%)	<b>s/antagonista</b> 11 (23.40%)	<b>c/antagonista</b> 2 (4.3%)	<b>s/antagonista</b> 13 (27.7%)	<b>(%)</b> 100	<b>(n)</b> 47
<b>No embarazo (%)</b>	123 (46.8%)	66 (25.1%)	13 (4.9%)	61 (23.2%)	100	263
<b>Total (%)</b>	144 (91.5%)	77 (48.5%)	15 (9.2%)	74 (50.9%)	100	310

**Gráfico 2. Comparación de hMG vs FSHr según la utilización de antagonista de GnRH**



Comparando los embarazos en donde se utilizaron hMG o FSHr según la utilización o no de antagonista de GnRH. Se observaron 21 embarazos que utilizaron hMG mas antagonista equivalente al 44.7%, así como 11 embarazos correspondiente al 23.4% en pacientes que utilizaron hMG sin antagonista de GnRH.

De los 15 embarazos logrados con FSHr 2 utilizaron antagonista de GnRH correspondiente al 4.3% y 13 no lo utilizaron correspondiente al 27.7%.

## DISCUSIÓN

La tasa de embarazo independientemente del protocolo de estimulación utilizado (hMG o FSH), fue similar a la de otros autores como Albisu M. y cols (31) que reporta en su estudio una tasa que va del 11 al 24% (con una tasa acumulada del 16%)

Observamos que las diferencias entre el uso de hMG y FSHr para las variables folículos totales al final de la estimulación, folículos maduros (de entre 18-22mm), eco endometrial, unidades de FSH total utilizada, días de estimulación no tuvieron diferencias estadísticamente significativas

Al comparar hMG y FSHr con o sin antagonista de GnRH en las pacientes embarazadas, observamos mayor número de embarazos con hMG más antagonista (21) contra las pacientes que utilizaron FSHr más antagonista de GnRH que sólo presentaron dos embarazos. En este punto cabe resaltar que el número de ciclos donde se utilizó hMG en total (con o sin antagonista de GnRH) fueron 221 ciclos contra 89 ciclos donde se utilizó FSHr (incluyendo ambos grupos, con y sin uso de antagonistas de GnRH). Situación que también influye para tomar con reserva resultados en relación los embarazos logrados con FSHr, ya que de primera instancia se observaría un mayor número de embarazos con FSH sin uso de antagonista de GnRH con un total de 13 contra 2 embarazos en donde se utilizó FSHr con antagonista de GnRH. Este detalle debe ser considerado como una debilidad del estudio.

Las diferencias en la variable embarazo no fueron estadísticamente significativas, al igual que otros estudios realizados, por citar alguno, citaré el trabajo de Prasmusinto en el hospital de Nyon Geneva en Suiza, quien observó tasas de embarazo por ciclo del 22% contra el 17% en pacientes que utilizaron FSHr y hMG respectivamente,(30)

Recientemente el metaanálisis de Al-inany fue publicado, en él revisó siete Estudios Clínicos Aleatorizados, cuatro de ellos, compararon FSHr con hMGu y tres compararon LHr con hCG. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre FSHr versus hMG con respecto a la tasa de embarazos en curso/nacidos vivos (OR 0,98; IC del 95%: 0,69 a 1,39), la tasa de embarazos, aborto espontáneo o la incidencia de SHO. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre LHr versus hCG con respecto a la tasa de embarazos en curso/nacidos vivos (OR 0,94; IC del 95%: 0,50 a 1,76), la tasa de embarazos, el aborto espontáneo o la incidencia de SHO. (8)

Por otro lado, en relación a los resultados de este trabajo, existieron mayor número de embarazos (sin diferencia estadísticamente significativa), cuando se utilizó antagonista. Cabe mencionar que aunque, en este análisis estadístico particular, se proyectó el tamaño de muestra, puede existir un sesgo de tratamiento estadístico, motivo por el cual este resultado debe ser tomado con reserva. A pesar de este hecho, lo más probable, es que no existan diferencias entre los tratamientos de estimulación y control de la ovulación. En la literatura se menciona que el uso de antagonista en las estimulaciones ováricas para inseminación intrauterina, parece ser una buena opción en la paciente baja respondedora. Esta situación se marca en el metanálisis de Shanbhag (33).

Este estudio se une a la opinión de otros autores, en relación a la individualización de los casos, ya que algunos apoyan el uso de FSHr en pacientes hiperrespondedoras, en los extremos de la vida reproductiva menores de 25 y mayores de 35 años, recomendación basada no solo en las diferencias en el número de las publicaciones. Esto coincide en relación al uso de FSHr en las pobres respondedoras según lo estudiado por Arslan y cols. (27). También coincide, con el uso de las preparaciones con hMG en pacientes con anovulación tipo II de la OMS, información publicada por Hugues y cols (34). Este autor informa que esto también incluye a pacientes menores de 35 años.

En el caso de pacientes hiperrespondedoras, según lo reportado por Guzick (31), la recomendación es la utilización de FSH en esquema de baja dosis con cambios de dosis mínima de 37.5 UI (31)

Cabe destacar las diferencias en relación al costo de los fármacos, ya que haciendo un promedio en relación a los días de estimulación con ambos fármacos (hMG vs FSHr), la comparación como fue antes mencionada si presenta diferencias significativas. En nuestro trabajo, la administración promedio de medicamento fue de ocho días, con dosis totales de 1200 unidades para ambos grupos, esto adquiere mayor relevancia cuando se calculan costos de uso de ambos protocolos.

En el caso de utilizar hMG, el costo promedio bajo las circunstancias antes descritas, sería de \$4800, en el caso de utilizar FSHr el costo promedio sería \$7800 y si a esto le adicionamos el uso de antagonista de GnRH con un promedio de 3 días de utilización los costos antes citados aumentarían \$1050 aproximadamente, dicha situación es de suma importancia en una población como la nuestra.

Tal vez la manera adecuada de comparar HMG versus FSHr sería realizando un **estudio clínico prospectivo aleatorizado con grupos de estudio homogenizados, estratificados y con tamaños de muestra similares.**

Observamos así las debilidades sobre el diseño del estudio en cuestión, lo que no permite tomar en cuenta estos resultados como algo absoluto, sino mejor como un acercamiento conceptual para el uso racional limitado a la población estudiada.

Esta investigación apoya el uso de hMG y en cuyo caso sea indicado, la utilización de antagonistas de GnRH como una opción razonable.

Uno de los campos que en el futuro permitirá redireccionar estos aspectos, será el conocimiento sobre estudios de polimorfismo de los receptores de FSH y de LH. La determinación de estos polimorfismos podrá explicar de mejor manera la sensibilidad que las pacientes pueden presentar a los distintos esquemas de estimulación ovárica.

## **CONCLUSIONES**

El uso de hMG y FSHr en pacientes normogonadotrópicas no tiene diferencias en las variables de desarrollo y madurez folicular, así como en la tasa de embarazo

La utilización de hMG o FSHr debe estratificarse en relación a grupos etarios, así como antecedentes personales (baja o alta respuesta, hipogonadismo, hipogonadotrófico o hipergonadotrófico) y factores económicos, factor importante en nuestro medio

Las pacientes con hipogonadismo hipogonadotrófico y las pacientes hiporrespondedoras parecen ser candidatas a la utilización de hMG. Las pacientes que por primera vez entran a estimulación ovárica para IIU (sin los antecedentes ya mencionados), son candidatas a este mismo esquema.

La utilización de antagonistas de GnRH son una herramienta útil, en los protocolos de HOC que utilizan hMG. Su uso debe estar relacionado al comportamiento que haya presentado la paciente en ciclos estimulatorios previos.

Las pacientes hiperrespondedoras son candidatas a la utilización de FSHr, así mismo, esta indicación se realiza a las pacientes que se encuentran en los extremos de la vida reproductiva menores de 25 y mayores de 35 años.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ruiz AJ, Kably AA, Carballo ME, Quesnel GB, Karchmer KS. **Estudio comparativo de la utilidad de la gonadotropina coriónica recombinante vs urinaria en un programa de reproducción asistida.** Acta médica Grupo Angeles. 2003; 1: 203-209
2. Lunenfeld B. **Historical perspectives in gonadotrophin therapy.** Hum Reprod Update, 2004;10:453-467
3. Parés P, Bordas JR, Sak MJ, Suñol J, Bassas LI, Viscasillas P. et.al. **FSH recombinante versus FSH urinaria en la estimulación ovárica para inseminaciones artificiales conyugales intrauterinas. Estudio prospectivo y randomizado.** Rev Iberoamericana Infertilidad.2002; 2: 115-121
4. Penzias AS. **New ovulation induction agents.** Infertility and reproductive medicine. Clinics of North America. 2000;3: 439-53
5. Fernández-Shaw GE, Mayoral M, Rodríguez L, Grande C, Pons I, Martínez V. Et.al. **FSH recombinante a dosis bajas en IAC: resultados y factores indicadores de respuesta.** Rev Iberoamericana Infertilidad 2003; 3: 139-147
6. Muñoz EA., García-Velasco J, Scheffer B, Muñoz M1, Pellicer A, Simón C. Et.al. **El uso de FSH recombinante a dosis de 100 UI por día alcanza resultados similares a 150 UI en inseminación intrauterina (IIU).** Rev Iberoamericana Infertilidad 2002; 4: 253-259
7. Hugues JN. **Ovarian stimulation for assisted reproductive Technologies.** Current Practices and Controversies in assisted reproduction WHO 2002: 115-138
8. Al-Inany HG, Abou-Setta AM, Aboulghar MA, MansouH RT, Serour G. Et.al. **Efficacy and safety of human menopausal gonadotrophins versus recombinant FSH: a meta-analysis.** Reproductive Biomedicine 2008;16: 81-88
9. Dickey RP, Nichols JE, Steinkampf MP, Gocial B, Thornton M, Webster BW, Et.al. **Highly purified human-derived follicle-stimulating hormone (Bravelle) has equivalent efficacy to follitropin-beta (Follistim) in infertile women undergoing in vitro fertilization.** Reproductive Biology and Endocrinology 2003, 1:63
10. Bjercke S, Fedorcsak P, Byholm TA, Storeng R, Ertzeid G, Oldereid N, Et.al. **IVF/ICSI outcome and serum LH concentration on day 1of ovarian stimulation with recombinant FSH under pituitary suppression.** Human Reproduction 2005;20:2441-2447
11. Kilani Z, Dakkak A, Ghunaim S, Cognigni GE, Tabarelli T, Parmegiani L, Et.al. **A prospective, randomized, controlled trial comparing highly purified hMG with recombinant FSH in women undergoing ICSI: ovarian response and clinical outcomes.** Human Reproduction 2003;18 :1194-99

12. Daya S. **Methodologic pitfalls in assessing the efficacy of recombinant follicle-stimulating hormone versus menopausal gonadotropin in assisted reproduction.** *Fertility and sterility* 2003;80:1100-1104
13. Kelly E. **Recombinant human follicle stimulating hormone versus urinary derived human menopausal gonadotropin for controlled menopausal gonadotropin for controlled ovarian stimulation: the science and art of assisted reproductive technologies.** *Fertility and Sterility* 2003;80:1105-1107
14. Flicori M, Congnini G, Pocognoli P, Ciampaglia. **Choice of ovarian stimulation regimens in assisted reproduction: finding the tread in the gonadotropin maze.** *Fertility and sterility* 2003;80:1114-1116
15. Daya S, Gunby J. **Recombinant versus urinary follicle stimulation hormone for ovarian assisted reproduction.** *Human Reproduction* 1999; 14(9): 2207-2215
16. Fleming R, Lloyd F, Herbert M, Fenwick J, Griffiths L, Murdoch A. **Effects of profound suppression of luteinizing hormone during ovarian stimulation on follicular activity, oocyte and embryo function in cycles stimulated with purified follicle stimulating hormone.** *Human Reproduction* 1998;13:1788-1792
17. Fleming R, Lloyd R, Herbert M, Fenwick J, Griffiths L, Murdoch A. **Ovarian stimulation during assisted reproduction treatment : a comparison of recombinant and highly purified urinary human FSH.** *Human Reproduction* 2000; 15:1691-1697
18. Fryedman R, Howles CM, Truong F. **A double blind randomized study to compare recombinant human follicle stimulating hormones (FSH; Gonal F) with highly purified urinary fsh (Metrodin HP) in women undergoing assisted reproductive techniques including intracytoplasmic sperm injection.** *Human Reproduction* 2000; 15:520-525
19. Westergaard L, Laursen S, Yding C. **Increased risk of early pregnancy loss by profound suppression of luteinizing hormones during ovarian stimulation in normogonadotrophic women undergoing assisted reproduction.** *Human Reproduction* 2000; 15: 1003-1008
20. Filicori M. **The role of luteinizing hormone in folliculogenesis and ovulation induction.** *Fertility and Sterility* 1999; 71:405-415
21. Agrawal R, Holmes J and Jacobs H. **Follicle stimulating hormone or human menopausal gonadotropin for ovarian stimulation in in vitro fertilization cycles: a meta analysis.** *Fertility and Sterility* 2000; 73. 338-344
22. VanWely M, Westergaard LG, Bossuyt PM, Veen VF. **Human menopausal gonadotropin versus recombinant follicle stimulation hormone for ovarian stimulation in assisted reproductive cycles (Review).** *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008; Issue 1:1-32



23. Gemzell CA, Diczfalusy E, Tillinger KG. Induction of ovulation. *Journal Clinical Endocrinology and Metabolism.*, 1958;18:333-340.
24. Gallego CA, Fernandez-Shaw S, Mayoral M, Rodríguez L, Grande C, Pons I, et.al. FSH Recombinante a dosis bajas en IAC: resultados y factores indicadores de respuesta. *Revista Iberoamericana de Infertilidad.* 2003;20:139-147
25. Gallego E, Fernández-Shaw S, Mayoral M, Rodríguez L, Grande C, Pons I, et.al. **El tratamiento con FSH recombinante mejora la calidad embrionaria en ciclos de FIV: estudio prospectivo randomizado.** *Revista Iberoamericana de infertilidad* 2003;20:43-50
26. Giles J, Requena A, Guillén A, García-Velasco JA. **Estudio comparativo, prospectivo y randomizado sobre el uso de HMG-up vs HMG-u en un programa de donación de ovocitos.** *Revista Iberoamericano de Infertilidad* 2004;21:313-319
27. Arslan M, Bocca S, Mirkin S, Barroso G, Stadmauer L and Oehninger S. **Controlled ovarian hyperstimulation protocols for in vitro fertilization: two decades of experience after birth of Elizabeth Carr.** *Fertility and Sterility* 2005;85:555-569
28. Barros JC, Rojas JC, Molina MA, Villalobos AS, Sánchez SV, Barroso VG, et.al. **Factores pronósticos de embarazo en inseminación intrauterina.** *Ginecología y Obstetricia de México* 2006;74:611-625
29. Le Cottonec, Porchet H, Beltrami V. Clinical pharmacology of recombinant follicle stimulating hormone (rFSH) I. comparative pharmacokinetics with urinary human follicle stimulating hormone. *Fertility and Sterility* 1994; 61: 669-678
30. Prasmusinto D. The Recombinant Follicle Stimulating Hormone : A New Alternative for Induction of Ovulation and Treatment of Polycystic Ovary Syndrome. 8th Postgraduate Course for Training in Reproductive Medicine and Reproductive Biology. Geneva Foundation for medical education and research 2002
31. Guzick D. **Induction of Ovulation Management of PCOS.** *Clinical Obstetrics and Gynecology* 2007; 50: 255-267
32. Albisu M, Ramón O, Corcóstegui B, Aparicio V, Agirregoikoa JA, Burgos J. **Tasa de embarazo en iseminacion artificial conyugal en relación al numero de ciclo.** *Revista Iberoamericana de Infertilidad.* 2006;23:217-223
33. Shanbhag S, Aucott L, Bhattacharya S, Hamilton MA, McTavish AR. **Interventions for poor responders to controlled ovarian hyperstimulation (COH) in in-vitro fertilisation (IVF) (Review).** *The Cochrane library* 2007;issue 3:1-55
34. Hugues JN, Soussis J, Calderon I, Balasch J, Anderson RA and Romeu6 A. **Does the addition of recombinant LH in WHO group II anovulatory women over-responding to FSH treatment reduce the number of developing follicles? A dose-finding study.** *Human Reproduction* 2005; 20: 629–635