



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA

“ISIDRO ESPINOSA DE LOS REYES”

SUBDIRECCION DE MEDICINA REPRODUCTIVA

**EFICACIA DE DOS ESQUEMAS DE HIPERESTIMULACION
OVARICA CONTROLADA CON HORMONA FOLICULO
ESTIMULANTE RECOMBINANTE EN CICLOS DE INSEMINACION
INTRAUTERINA**

TESIS

**QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
ESPECIALISTA EN BIOLOGIA DE LA REPRODUCCIÓN HUMANA**

PRESENTA:

DRA. RACHEL FISZMAN AMORA

DR. FERNANDO GAVIÑO GAVIÑO

**PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACION
EN BIOLOGIA DE LA REPRODUCCION HUMANA**



DR. JUAN CARLOS BARROS DELGADILLO

DIRECTOR DE TESIS

INPer IER



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

EFICACIA DE DOS ESQUEMAS DE HIPERESTIMULACION OVARICA CONTROLADA CON HORMONA FOLICULO ESTIMULANTE RECOMBINANTE EN CICLOS DE INSEMINACION INTRAUTERINA

DRA. VIRIDIANA GORBEA CHÁVEZ

Directora de Enseñanza

Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes

DR. FERNANDO GAVIÑO GAVIÑO

Profesor titular del Curso de Especialización en Biología de la Reproducción
Humana

Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes

DR. JUAN CARLOS BARROS DELGADILLO

DIRECTOR DE TESIS

Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes

AGRADECIMIENTOS

A Dios por cuidarme y estar siempre conmigo.

A mis Padres por todo el apoyo incondicional que he recibido de ellos a través de los años, por todo su amor, ternura y comprensión.

To Morris that loves me so much and helps me everyday to be a better person, thank you for the best present ever, Raphael our sweet angel.

A todos mis profesores y médicos de base que me ayudaron a adquirir el conocimiento necesario para titularme de médico especialista en esta mi gran pasión que es la Biología de la Reproducción Humana.

A mis compañeros por todo el apoyo, las risas, los regaños, gracias por acompañarme en esta jornada.

Gracias Dr. Juan Carlos Barros por ser un gran apoyo, orientador y ejemplo a seguir, gracias por aceptar ser mi tutor y por todas sus atenciones para conmigo.

INDICE

RESUMEN	1
ABSTRACT	2
INTRODUCCION	3
OBJETIVO	8
MATERIAL Y METODOS	9
ANALISIS ESTADISTICO	14
RESULTADOS	15
DISCUSION	18
CONCLUSIONES	23
REFERENCIAS	24
CUADROS	27
FIGURAS	34

RESUMEN

Antecedentes: La inseminación intrauterina (IIU) constituye el tratamiento de primera línea en diversas situaciones de infertilidad.

Objetivo: Valorar la eficacia de dos esquemas de hiperestimulación ovárica controlada (HOC) con Hormona Folículo Estimulante recombinante (FSHr) (75 vs. 150 UI/día) más IIU, en cuanto a tasa de embarazo, embarazo múltiple, Síndrome de Hiperestimulación Ovárica (SHEO) y características de la estimulación ovárica.

Material y Método: estudio prospectivo, con asignación sucesiva, longitudinal y analítico. Incluyó 35 pacientes que realizaron 44 ciclos de HOC/IIU. Se asignaron a 2 grupos: grupo 1 que inició la HOC con 75 y 2 con 150 UI/día de FSHr.

Resultados: Se encontró diferencia estadísticamente significativa entre los grupos en: dosis de FSHr, días de estimulación, número de folículos maduros y valores de Estradiol en día de inicio de antagonista y aplicación de hCG.

La tasa de embarazo entre los grupos 1 vs. 2 fue 9.1 vs. 27.2%, respectivamente. El 75% de los 8 embarazos que se lograron, ocurrieron en el grupo 2.

La tasa de embarazo gemelar fue de 2.2% y no se presentó ningún caso de SHEO.

Conclusiones: aunque sin diferencia significativa entre los grupos, se aprecia una clara tendencia a lograr una mejor tasa de embarazo con el protocolo de 150UI/día, sin aumento en la tasa de embarazo múltiple ni de SHEO. El desarrollo multifolicular asociado al grupo 2 parece relacionarse con las mejores tasas de embarazo logradas en el mismo.

Palabras clave: inseminación intrauterina, Hiperestimulación ovárica controlada, desarrollo mono y multifolicular, embarazo múltiple, síndrome de hiperestimulación ovárica

ABSTRACT

Background: The intrauterine insemination (IUI) is the first line treatment in different infertility situations.

Objective: To compare the efficacy of two protocols of controlled ovarian hyper stimulation (COHS) with rFSH (75 vs.150 UI/day) plus IUI, in terms of pregnancy rate, multiple pregnancies, Ovarian Hyper Stimulation Syndrome and ovarian stimulation features.

Materials and Methods: Prospective study, sequential assignment, Included 35 patients that had 44 cycles of IUI. They were assigned in to two groups, group 1 that started COH with 75 and 2 with 150 UI/day of rFSH.

Results: We found statistically significant difference between groups in: dose of rFSH, amount of stimulation days, number of mature follicles and Estradiol blood levels on the day of use of the GnRHant and hCG injection day.

The pregnancy rate between group 1 and 2 were 9.1 vs. 27.2%, respectively.

Of the 8 pregnancies, 75% were achieve in group 2. The twin pregnancy rate was 2.2% and there were no cases of OHSS.

Conclusions: Although without significant difference between groups we found a clear trend to achieve a better pregnancy rate with the 150UI/day protocol without a significant raise in multiple pregnancy rate nor OHSS. The multifollicular development was associated to group 2 seems to be related to the better pregnancy rate achieved by the same group.

Key words: intrauterine insemination, ovarian controlled hyper stimulation mono and multifollicular development, multiple pregnancies, ovarian hyper stimulation syndrome.

INTRODUCCIÓN

La Inseminación Intrauterina (IIU) constituye el tratamiento de primera línea en diversas situaciones de infertilidad. Consiste en el depósito de espermatozoides previamente capacitados en el conducto genital femenino sin contacto sexual con la finalidad de lograr el embarazo.¹

Constituye una técnica de Reproducción Asistida (RA) de baja complejidad, de bajo costo y menos invasiva en comparación con técnicas de alta complejidad como la Fecundación in vitro.^{2,3}

Desde el primer reporte de inseminación intrauterina en 1962, se han desarrollado técnicas novedosas con la finalidad de mejorar sus resultados, desde la realización de diferentes técnicas de capacitación espermática, uso de medicamentos como antiestrógenos, inhibidores de la aromataasa, antagonistas y agonistas de la GnRH, diferentes dosis y esquemas de estimulación ovárica con gonadotropinas así como medicamentos para la inducción de la ovulación.^{2, 4, 5.}

Las tasas de embarazo publicadas para la inseminación intrauterina varían mucho entre series revisadas pero en general oscilan entre 5 y 70% por paciente y entre 10 a 20% por ciclo, esto cuando se tienen en cuenta las indicaciones habituales para este procedimiento.^{2, 6}

En México se reportan tasas de embarazo por inseminación intrauterina de hasta 21.7% por paciente y 13% por ciclo.¹

La IIU puede realizarse en un ciclo natural o con la ayuda de una Hiperestimulación Ovárica Controlada (HOC), ya que esto último, aumenta la cantidad de ovocitos disponibles para la fertilización y coloca al semen capacitado dentro del interior de la cavidad uterina con lo que se aumenta la probabilidad de que interactúe con el ovocito y por consecuencia aumenta la probabilidad de lograr un embarazo.

La HOC puede realizarse con ayuda de medicamentos inductores de ovulación como el Citrato de Clomifeno (CC) entre otros o con gonadotropinas. Cuando se combina la IIU con el uso de gonadotropinas las tasas de embarazo que arrojan los estudios son significativamente mejores que cuando se compara con la inseminación y el uso de CC; con una razón de momio de 1.8 (IC 95% 1.2-2.7) a favor de la IIU inseminación mas hiperestimulación con gonadotropinas.²

En la actualidad, existen protocolos de HOC con los cuales se busca el desarrollo monofolicular a través del uso de dosis bajas de gonadotropinas, ya que la tendencia en algunos países es el disminuir las probabilidades de presentar situaciones adversas como los embarazos gemelares o de alto orden fetal, así como el síndrome de hiperestimulación ovárica (SHEO) y disminuir la incidencia del pico de Hormona Luteinizante (LH), además de intentar disminuir la cantidad de medicamento que se emplea en cada ciclo con la finalidad de disminuir costos. A pesar de las aparentes ventajas anteriores, los autores reportan en general, menores tasas de embarazo con desarrollo monofolicular vs. multifolicular (<13 vs. 20%) respectivamente.⁷

En la última década se han realizado diversos protocolos con variaciones en las dosis de la FSH para la inducción de la ovulación, con el objetivo de obtener el desarrollo de un solo folículo dominante sin inducir un síndrome de hiperestimulación ovárica y disminuir la incidencia de embarazo múltiple.

En cuanto a la dosis y esquemas de estimulación ovárica con gonadotropinas existen estudios muy interesantes como el presentado por Freisesleben et al⁸, en el cual ajustan dosis de FSHr según el peso de las pacientes y su índice de masa corporal; ellos encontraron un mejor desarrollo folicular en las dosis individualizadas, si embargo no hubo diferencia entre el grupo de dosis individualizadas y dosis usualmente empleadas en cuanto a tasas de embarazo y tasa de embarazos múltiples.⁸

Se han investigado esquemas de dosis bajas en protocolos llamados de step up (aumento gradual de la dosis de gonadotropinas empleada), principalmente en pacientes con anovulación u oligoovulación y en pacientes con síndrome de ovario poliquístico (SOP), en los cuales la propuesta es iniciar la estimulación con dosis tan bajas como 25, 37.5 o 50UI/día, con incrementos semanales de 25 o 50 UI.^{9, 10}. También hay publicados protocolos en los cuales el aumento gradual de la dosis se hace semanalmente y con dosis tan bajas como 8.3 UI.¹¹ La mayoría de estos autores coinciden en que estos esquemas son mejores para obtener un desarrollo monofolicular a la vez que no se presenta el SHEO; sin embargo, en algunas series se reportan menores tasas de embarazo clínico. Así mismo, en el afán de disminuir las complicaciones y mejorar los resultados, se han implementado esquemas de administración en días continuos (75 ó 100 UI/día de FSHr) y en días alternos (150 ó 225 UI/día de FSHr), reportándose que es mejor el esquema de administración diaria vs. alterna, en cuanto a tasa de embarazos clínicos (42% vs 19% respectivamente), sin diferencia significativa en otros parámetros como tasa de cancelación o embarazos gemelares, salvo la dosis media utilizada de FSHr.^{12, 13}

Se ha observado que las tasas de embarazo son mejores con protocolos en los cuales las dosis de FSHr al iniciar el ciclo se encuentran por arriba de las 75 UI/día con un mínimo incremento de embarazos gemelares y de alto orden fetal, así como un bajo porcentaje de ciclos cancelados por hiperrespuesta¹⁴, y en muchas series no se han reportado presencia de SHEO.¹²

En los ciclos de IIU con HOC, la disyuntiva a la cual se presenta el clínico entre otras, es escoger la mejor dosis para cada paciente o tratar de establecer una dosis promedio útil de gonadotropinas para lograr el objetivo principal que es, obtener las mejores tasas de embarazo, sin aumentar las tasas de embarazo múltiple y SHEO y a la vez para disminuir el porcentaje de pacientes canceladas

ya sea por hiperrespuesta o por falta de la misma.

En términos generales, con dosis mayores a 75UI/día, hasta un 10% a 20% de los ciclos se cancelan por hiperrespuesta y el desarrollo monofolicular se alcanza solo en un 30 a 50% de los ciclos.¹⁵

En relación con lo anterior, son varios los autores que reportan que con dosis bajas de FSH (50 a 75 UI/día) se disminuye el riesgo de embarazos múltiples y SHEO al conseguir desarrollos monofoliculares, a la vez que disminuye la dosis total de FSHr empleada en el ciclo, sin embargo existen otros autores que reportan mayor riesgo de cancelación por baja respuesta y tasas mas bajas de embarazo.^{10, 16}

Es por esto que la HOC de baja dosis ha sido tradicionalmente criticada.

Con protocolos de dosis bajas de FSH (50UI) se reportan tasas generales de embarazo de 10 a 20% y tasas de embarazo gemelar doble y triple de 10.2% y 0.4% respectivamente, en comparación con el tratamiento convencional (dosis >75UI/día) que reportan tasas de embarazos múltiples de > 20 % y SHEO severo hasta en el 4.6%¹⁶

El uso de dosis bajas de FSH se basa en el concepto del umbral de FSH de Brown que sugiere que la FSH debe alcanzar un nivel antes que inicie el desarrollo folicular, por lo tanto, solo una elevación mínima de concentración de FSH (10 a 30% por arriba del nivel umbral) es suficiente para estimular el desarrollo folicular normal, mientras que un aumento adicional puede ocasionar estimulación excesiva.¹¹

En un artículo de revisión se reporta que un aumento en el 50% por arriba del umbral de la FSH induce el desarrollo folicular múltiple, y que en mujeres con SOP una variación en la concentración de tan solo 6.8 a 9.8 UI/L por encima de dicho umbral, se requiere para inducir el crecimiento folicular e inclusive en algunos casos, resultar en crecimiento multifolicular^{14, 17}

Con dosis iniciales de 75UI de FSHr, las pacientes con SOP presentan hasta en

un 69% crecimiento mono folicular, tasas de embarazo de 20% por ciclo, y tasas de embarazos gemelares y de alto orden fetal del 5 y 0.7% respectivamente. ¹⁴

Son varios los autores que apoyan las dosis estándar de FSH (100 a 150UI/día), con la cual se alcanzan niveles suprafisiológicos que provocan un desarrollo inicial de una gran cohorte, estimulando folículos adicionales, incluso aquellos que estaban destinados a sufrir atresia, sin embargo, apoyan el uso de éstas dosis argumentando que realmente el riesgo de embarazos múltiples y de SHEO no es tan elevado si se mantiene una adecuada y estrecha monitorización del seguimiento folicular por ultrasonido, estradiol sérico y se establecen criterios estrictos de cancelación. ¹⁴

En un estudio aleatorizado se compararon dosis de 50, 75 y 100 UI diarias, encontrando los autores que no hay diferencia significativa entre el porcentaje de desarrollo monofolicular entre las 3 dosis (36, 37 y 36% respectivamente) y que con la dosis de 50 UI de FSH hay mayor riesgo de cancelación por baja respuesta. A su vez, al momento de comparar los grupos de pacientes con dosis de 75 y 100UI/día, no se encontraron diferencias significativas en el grosor endometrial ni en el porcentaje que lograron desarrollo monofolicular; sin embargo, la dosis de FSH utilizada sí fue significativamente mayor en el grupo de 100 UI en comparación con los otros dos. ¹⁵

Con el mejor conocimiento de la fisiología reproductiva y las innovaciones en los protocolos de estimulación, cada día se mejoran los resultados de los procedimientos de reproducción asistida.

En nuestro servicio de RA, utilizamos en la HOC dosis habituales de 75 ó 150 UI FSHr/día, individualizando cada paciente en términos, principalmente, de la edad y factor alterado de infertilidad.

De acuerdo a todo lo anterior, no existe, hasta lo que conocemos, consenso en

cuanto a la mejor dosis de inicio de gonadotropinas en protocolos de HOC e IIU con el fin de lograr mejorar las tasas de embarazo, sin aumentar las tasas de complicaciones tales como el embarazo múltiple y el SHEO.

Con la finalidad de obtener experiencia institucional, además de tratar de beneficiar a las pacientes en términos de costos y disminución de complicaciones, sin sacrificar a la vez, el número de folículos maduros obtenidos, así como las tasas de embarazos logrados, se ha planteado el presente estudio.

Teniendo en cuenta que el protocolo de HOC con 75UI/día se relaciona mayormente con un desarrollo monofolicular y que la literatura reporta mejores tasas de embarazo con el desarrollo de dos o más folículos; en el presente trabajo se compara la efectividad de dos protocolos de hiperestimulación ovárica controlada con 2 dosis diferentes de FSHr (75 y 150 UI), valorando como principal objetivo la tasa de embarazo y secundariamente la diferencia entre ambos en cuanto a la incidencia de complicaciones como el embarazo múltiple y SHEO, a la vez de valorar las características del ciclo en cada uno de los protocolos empleados.

OBJETIVOS

1. Valorar la eficacia de los dos esquemas de HOC en cuanto a tasas de embarazo logradas.
2. Valorar la incidencia de SHEO y embarazos múltiples en los grupos de estudio.
3. Valorar tasa de cancelación por grupo de estudio.
4. Valorar las características del ciclo de HOC por grupo de estudio.

MATERIAL Y METODO

El estudio se realizó en el Instituto Nacional de Perinatología en el departamento de Reproducción Asistida del 21 de Febrero al 30 de Junio del 2011.

Los criterios de inclusión de las pacientes fueron:

- .- ≤38 años candidatas a IIU.
- .- Al menos con una salpinge permeable.
- .- Factor Masculino leve o moderado
- .- Paciente que iniciara su primer ciclo de IIU o que en un ciclo previo ya hubieran estado incluidas en el protocolo.
- .- Pacientes que hubieran firmado el consentimiento informado.

Los criterios de exclusión fueron:

- .- Pacientes que no se hubieran aplicado correctamente el medicamento.
- .- Pacientes que por alguna razón hayan sido canceladas antes de terminar la HOC: hipo o hiperrespuesta, que abandonaran el ciclo de tratamiento o en quienes por alguna circunstancia no se hubieran tomado la muestra de sangre para los perfiles hormonales.

Se incluyeron pacientes que cumplieran con los criterios de inclusión antes mencionados y se asignaron de manera aleatoria en uno de los dos grupos de tratamiento:

Grupo 1: Pacientes que inician la hiperestimulación ovárica controlada con 75UI/día de FSHr.

Grupo 2: Pacientes que inician la hiperestimulación ovárica controlada con dosis de 150UI/día de FSHr.

Las variables analizadas por grupo de estudio fueron:

.- Edad: definida por los años cumplidos al momento del ingreso al protocolo.

.- Tipo de Infertilidad: definida como primaria o secundaria de acuerdo a si la paciente hubiera tenido o no embarazo previo.

.- Tiempo de infertilidad: años durante los cuales la pareja haya estado buscando embarazo.

.- Factor alterado: causa de infertilidad por la cual la paciente no logra embarazo.

.- Días de estimulación: días necesitados por la paciente para lograr los criterios de aplicación de hCG.

.- Dosis total de FSH: cantidad total de unidades Internacionales de FSHr que la paciente utilizó en el ciclo de HOC.

.- Día de inicio del antagonista: día del ciclo en el cual la paciente inició el antagonista de la Hormona liberadora de gonadotropinas (antGnRH).

.- Número de folículos totales: cantidad total de folículos que la paciente desarrolló al final de la HOC.

.- Número de folículos maduros: cantidad de folículos $\geq 18\text{mm.}$, que la paciente desarrolló al final de la HOC.

.- Grosor (eco) endometrial: medida del endometrio a un centímetro del fondo de la cavidad, en sentido antero-posterior medido en milímetros (mm).

.- Tasa de embarazo clínico por ciclo: calculado como porcentaje; número de pacientes que lograron embarazo entre el número total de ciclos analizados en el estudio.

El embarazo clínico se definió como la presencia de saco gestacional y embrión con latido cardíaco a las seis semanas de la IIU.

.- Tasa de embarazo clínico por paciente: calculado como porcentaje; número de pacientes que lograron embarazo entre el número total de pacientes que participaron en el estudio.

- .- Tasa de cancelación: porcentaje de pacientes en quienes les fue cancelado el ciclo por grupo de estudio.
- .- Tasa de embarazo múltiple: porcentaje de pacientes en quienes el embarazo se dio con más de un embrión con latido cardíaco por grupo de estudio.
- .- Tasa de Síndrome de Hiperestimulación Ovárica: porcentaje de pacientes en quienes se desarrolló la entidad por grupo de estudio.

La aleatorización se realizó así: la primera paciente que llegó candidata a ingresar al protocolo de estudio, se le asignó el inicio de 150 UI/día y a la siguiente 75UI/día y así sucesivamente de acuerdo al orden establecido. Si una paciente fuera cancelada antes de terminar la HOC, la siguiente paciente candidata se asignaba al mismo grupo de estudio que la cancelada.

Las pacientes se citaron entre el primer y el tercer día del ciclo menstrual para la realización un ultrasonido transvaginal basal para valorar si eran candidatas a iniciar con la hiperestimulación ovárica controlada y ser asignadas a un grupo de estudio. En caso de encontrar en el ultrasonido basal quistes ováricos mayores de 12 mm., miomas submucosos, quistes endometriósicos mayores de 30mm., e hidrosalpinx de cualquier tamaño, las pacientes eran canceladas del estudio.

Los ultrasonidos se realizaron con ultrasonido Logiq 5 Expert con transductor endovaginal multifrecuencia de 6.0, 8.0 y 10.0 MHz.

Se inició el protocolo de HOC de acuerdo al grupo asignado por aleatorización con FSHr (Folitropina alfa, Gonal F, Serono) y según la aleatorización se inició con 75 ó 150UI/día en aplicación Subcutánea (SC). Las pacientes recibieron asesoría en la técnica de aplicación del medicamento.

Se tomaron estudios de laboratorio basales para determinar FSH, LH y Estradiol séricos.

Posteriormente, las pacientes se citaron en el día 6 u 8 del ciclo dependiendo del criterio clínico del médico que realizó el ultrasonido basal (generalmente el criterio se basó en el número de folículos antrales basales y en la edad de la paciente) y posteriormente la paciente se citó cada 24 ó 48 hrs dependiendo del desarrollo de los folículos.

La dosis de FSHr se modificó, aumentando o disminuyendo la dosis en 37.5 ó 75UI/día de acuerdo a los siguientes criterios:

Si el día 6 u 8 del ciclo se encontraban más de 6 folículos totales y de ellos tres o más tenían $\geq 12\text{mm.}$, se disminuyó la dosis de FSHr. El aumento de la dosis en general, se indicó, cuando en el día 8 del ciclo había ausencia de folículos mayores de 10 mm.

Una vez que se encontraron 1 o más folículos $\geq 14\text{mm.}$, se inició la aplicación de antGnRH (Cetrotide, lab. Serono) a dosis de 0.25 mg/día SC y se tomó nueva muestra para determinación de LH, Estradiol y Progesterona séricos.

Cuando se visualizaron al menos 2 y siempre menos de 6 folículos $\geq 18\text{ mm.}$, se administró hormona Gonadotropina Coriónica recombinante (hCGr) (Ovidrel, lab. Serono) a dosis única de 250mcg SC y se tomó nuevamente muestra de sangre para determinación de LH, Estradiol y Progesterona.

En los casos en los cuales a pesar de los cambios efectuados en la dosis de FSHr durante el ciclo de estimulación, la paciente sólo alcanzó a desarrollar un folículo $\geq 18\text{mm.}$, también se indicó la administración de hCGr y se realizó la IIU.

La inseminación intrauterina se realizó entre 34 y 36 horas posterior a la aplicación de hCG. Se realizó la inseminación con semen capacitado recolectado por masturbación (con abstinencia sexual de 2 a 5 días) en un recipiente de plástico estéril y se colocó a baño María a 37°C. Posteriormente se realizó una espermato-bioscopia precapacitación. La capacitación espermática se efectuó con la técnica de dos gradientes de concentración Isolate upper-lower (Irving Scientific) en gradientes de 40 y 90%, respectivamente. La muestra

seminal se mezcló volumen a volumen con fluido tubárico humano (HTF) enriquecido con suero sintético sustituto (SSS) al 10% (fluido tubárico humano más suero sintético sustituto 10%); después se centrifugó durante cinco minutos a 1,500 rpm, se eliminó el sobrenadante y se resuspendió el botón del centrifugado con 2 mL de fluido tubárico humano más suero sintético sustituto 10%. Los gradientes de Isolate se colocaron en tubos de 15 mL (Flacon, Becton Dickinson, NJ), depositando en la parte cónica: 1) 1 mL del gradiente menor o lower (40%) y 1 mL de gradiente mayor o upper (90%) con cuidado de no mezclar los gradientes; y 2) la muestra previamente resuspendida se colocó encima de los 2 gradientes de 2 mL de fluido tubárico humano más suero sintético sustituto 10%, y se centrifugó durante 12 minutos a 1,600 rpm. Se eliminó el sobrenadante y se ajustó a 0.5 mL, se mezcló y se realizó espermatobioscopia postcapacitación para obtener la muestra para realizar la inseminación.

La inseminación se realizó con la paciente en posición de litotomía, colocando un espejo vaginal y realizando limpieza del cervix con gasas secas y estériles. Se conectó una jeringa de insulina de 1.0 mL al catéter con guía de inseminación (Laboratorios C.C.D.). Se introdujo el catéter bajo control ultrasonográfico hasta depositar la muestra a 1 cm del fondo uterino, lo cual se realizó en 30 segundos aproximadamente y enseguida se extrajo el catéter lentamente. Se retiró el espejo y la paciente permaneció en reposo por 15 minutos.

El soporte de la fase lútea se indicó con Progesterona natural micronizada (Geslutin Lab. Asofarma), a dosis de 200 mg., cada 12 horas en aplicación vaginal, desde el día siguiente de la inseminación hasta la siguiente menstruación en caso de no presentarse embarazo o hasta las 7 semanas de gestación en caso de lograrlo.

En caso de ausencia de menstruación a las dos semanas de la IIU, se recomendó realizar fracción beta de hCG (β -hCG) y en caso de resultar positiva, se realizó ultrasonido transvaginal a las seis semanas de la IIU. En caso de encontrar saco gestacional con presencia de embrión y latido cardíaco, se diagnosticó embarazo clínico.

ANALISIS ESTADÍSTICO

Para determinar las diferencias estadísticas entre los grupos de HOC con FSHr 75 UI/día y 150 UI/día, se realizaron pruebas de t de student para las variables numéricas que presentaron una distribución normal, para aquellas variables que no pasaron la prueba de varianza y de normalidad se aplicó la prueba de Mann-Whitney.

Para las variables categóricas se utilizó la prueba de Ji cuadrado y en aquellas que la prueba no se pudo utilizar ya que algun valor esperado en la tabla fue menor a 5 se utilizó la prueba exacta de Fisher.

En todos los casos se consideró significativa una $p < 0.05$

RESULTADOS

Del periodo del 1º de Marzo al 30 de Junio del 2011 se aleatorizaron 45 pacientes que iniciaron 58 ciclos, de los cuales 35 pacientes y 44 ciclos llegaron hasta la inseminación intrauterina y fueron analizados en el estudio (22 ciclos en cada grupo de estudio). Veintiseis (26) pacientes (74.2%) realizaron un ciclo, 6 (17.1%) realizaron 2 ciclos y 3 (8.5%), 3 ciclos.

En la Figura 1 se muestra la disposición de los ciclos incluidos en el estudio, incluyendo los que fueron cancelados en cada grupo. Las razones de cancelación fueron baja respuesta e hiperrespuesta a la HOC. La tasa de cancelación fue de 27.2 y de 31.8 en los grupos 1 y 2 respectivamente, no alcanzando diferencia significativa.

En el Cuadro I se observa que no hubo diferencia estadísticamente significativa en cuanto a edad, tipo y tiempo de infertilidad.

Las pacientes del grupo 1 y 2 tuvieron infertilidad primaria en el 72.7% y en el 86.3% respectivamente; sin diferencia significativa entre ellos ($p = 0.26$).

En la población general de estudio, los principales factores de infertilidad alterados fueron: factor endocrino ovárico 59.9%, idiopático 27.3%, tubo-peritoneal 11.3% y uterino 2.3%. Respecto a los grupos de estudio, no se encontró diferencia estadísticamente significativa en los factores alterados de infertilidad ($p = 0.71$) (Cuadro II).

En todos los ciclos se utilizó FSHr para la HOC. Respecto a las variables relacionadas con la estimulación ovárica, no hubo diferencias significativas entre los grupos respecto a el día de inicio del antGnRH, día en que se realizó la inseminación, número de folículos totales desarrollados y grosor endometrial (Cuadro III).

Encontramos diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos en las tres siguientes variables: (Cuadro III)

Dosis total de FSHr, la cual fue de 714.2 ± 163.0 y 1090.5 ± 210.6 para grupo 1 y 2 respectivamente ($p=0.001$). (Figura 1)

Los días de estimulación, siendo de 12 ± 2.16 vs. 10.77 ± 1.19 para los grupos 1 vs. 2 respectivamente ($p = 0.03$). (Figura 2)

Número de folículos maduros, encontrando en el grupo 1 y 2, 1.27 ± 0.4 y 1.95 ± 0.8 folículos, ($p= 0.005$). (Figura 3)

De acuerdo al número de folículos maduros por grupo, en el grupo 1, en el 72.7% de los ciclos se desarrolló sólo 1 folículo maduro y en el 27.2% se logró el desarrollo de 2 folículos maduros. Ningún ciclo de éste grupo desarrolló más de dos folículos maduros. En el grupo 2, se desarrolló 1 folículo maduro en el 36.3% de los ciclos, en el 31.8% de los ciclos se desarrolló 2 y 3 folículos maduros respectivamente. En ningún ciclo de los dos grupos, se desarrollaron más de tres folículos maduros. (Cuadro VII y Figura 3)

En cuanto a los valores hormonales, no hubo diferencia significativa entre las concentraciones de hormona luteinizante (LH) ni de Progesterona, en el día de inicio del antagonista ni en el momento de la aplicación de hCG entre los dos grupos. Las concentraciones de estradiol aumentaron progresivamente durante el ciclo de HOC en los dos grupos; hubo mayores concentraciones en el día de inicio del antagonista y en el día de la aplicación de hCG en el grupo 2, alcanzando valores de 167 ± 153.6 vs. 312 ± 243.4 pg/mL y 559.5 ± 383.3 vs. 324 ± 215.5 pg/mL para el grupo 1 vs. 2 respectivamente; alcanzando nivel de significancia estadística ($p = 0.016$ y 0.015) (Cuadro IV y Figura 4)

Se encontró pico de LH (nivel de LH >10 UI/mL) con valor de 10.8UI/mL el día de inicio de antagonista en un ciclo del grupo 2, disminuyendo a 2.9 UI/mL para el día de aplicación de hCH; sin luteinización prematura (Progesterona sérica >1 ng/mL) con valor de Progesterona de 0.3ng/mL. No se encontró ningún pico de LH ni luteinización prematura en ningún ciclo de los grupos de estudio el día de aplicación de hCG.

En cuanto a la tasa de embarazo en la población general, ésta fue de 22.8 y 18.8% por paciente y por ciclo respectivamente. (Cuadros V y VI)

Del total de embarazos logrados, dos terceras partes (75%) se logró en el grupo 2. (Cuadro VII). Por grupo de estudio, la tasa de embarazo por ciclo y por paciente fue de 9.1 (2 de 22) y 27.2% (6 de 22) con $p=0.24$ y de 11.7 (2 de 17) y de 33.3% (6 de 18) con $p=1.0$ en el grupo 1 y 2 respectivamente, sin alcanzar significancia estadística. (Cuadros V y VI)

De los 8 embarazos que se lograron en total, 4 (16.6%) se obtuvieron después del desarrollo de un sólo folículo maduro el día de la aplicación de la gonadotropina coriónica humana, 3 embarazos (23.1%) se obtuvieron después del desarrollo de dos folículos maduros y un embarazo con 3 folículos. En general la tasa de embarazo con el desarrollo monofolicular fue de 16.6 y con ≥ 2 folículos de 20%. Los embarazos logrados con el desarrollo de dos y tres folículos maduros fueron en el grupo 2 únicamente (Cuadro VI).

La mayor tasa de embarazo por número de folículos maduros, se logró en el grupo de dos folículos (42.8%) y fue en el grupo 2. (Cuadro VI)

Se presentó 1 embarazo ectópico (Tasa de 2.2 y 2.8% respectivamente por ciclo y por paciente), diagnosticado por ultrasonido en la semana 5 de gestación, el cual se dio manejo quirúrgico laparoscópico.

De los 8 embarazos totales, se presentó un solo embarazo gemelar (1 de 44 ciclos y 1 de 35 pacientes), lo cual resultó en una tasa de embarazo gemelar de 2.2 y 2.8% por ciclo y por paciente respectivamente; fue doble y ocurrió en el grupo 1, en el grupo de pacientes que desarrolló sólo 1 folículo maduro para el día de la aplicación de la hCG. No hubo embarazos de alto orden fetal.

En ninguno de los 2 grupos se presentó síndrome de hiperestimulación ovárica.

DISCUSIÓN

El objetivo de este estudio fue comparar 2 esquemas de hiperestimulación ovárica controlada más inseminación intrauterina, en términos de lograr determinar, dentro de lo posible, el esquema más efectivo en términos de aumento en la tasa de embarazo y disminución de las complicaciones como embarazo gemelar y SHEO. Así mismo, nos interesaba comprobar si el uso de 150 UI/día se justifica en términos de lograr un mejor desarrollo de folículos maduros y la relación entre éste desarrollo y la tasa de embarazo.

La edad es uno de los factores que influyen en el pronóstico de éxito de los procedimientos de reproducción asistida, independientemente del esquema de hiperestimulación ovárica que se utilice.

Se han reportado que las tasas de embarazo son mejores en pacientes ≤ 30 años, cuando se les compara con pacientes de mayor edad en ciclos de HOC e IIU.¹⁸

En el presente estudio, la edad promedio del grupo 1 y 2 fue de 32.8 y 33.1 años respectivamente, superando los 30 años de edad; pero sin diferencia entre ellos que pudiera relacionarse con la tasa de embarazo lograda.

La causa de infertilidad fue otra variable estudiada y que se relaciona con el éxito de la IIU. Diversos autores demuestran que las mejores tasas de embarazo en ciclos de IIU, se obtienen en parejas con factor masculino levemente alterado y con infertilidad de causa no determinada (ICND), en la cual no se encuentra un factor que pueda explicar la infertilidad.^{18, 19} En nuestro estudio se encontró que el factor más frecuentemente alterado es el endocrino ovárico y en segundo lugar la infertilidad de causa no determinada.

Aunque pudiera parecer obvio, vale la pena resaltar que encontramos diferencia significativa entre ambos grupos en cuanto a la cantidad total de FSHr utilizada y los días de estimulación con la misma, siendo mayor y menor respectivamente en el grupo 2 ($p = 0.001$ y 0.033 respectivamente). Otros autores han encontrado

resultados similares ^{7, 20-22}

Encontramos una tendencia a realizar la inseminación intrauterina en un tiempo ligeramente mayor en el grupo de 75 UI/día en comparación con el grupo de 150 UI/día. Así como también hubo una tendencia en lograrse un mayor grosor endometrial en el grupo 2; todo lo anterior aparentemente relacionado con las dosis usada en cada grupo de estudio.

En la Institución donde se realizó la presente investigación utilizamos de rutina el antagonista de GnRH basado en resultados de un estudio previo en nuestra Unidad de Reproducción Asistida ². En relación a lo anterior, se encontró una tendencia al inicio del antGnRH mas tempranamente en el grupo 2 vs. el grupo 1.

Existen varios autores que describen que en los ciclos donde se logra el desarrollo de múltiples folículos maduros, se incrementa la tasa de embarazo cuando se compara con ciclos donde el desarrollo es de un solo folículo maduro. ^{5, 20-23}

Otros autores también han encontrado que el éxito de la hiperestimulación ovárica con el uso de gonadotropinas se debe a que en comparación con el CC y los ciclos naturales, estimula el desarrollo de múltiples foliculos⁴; sin embargo, el uso de estos medicamentos conlleva a el uso de dosis de gonadotropinas o FSHr que pueden conducir al reclutamiento de múltiples folículos maduros y a complicaciones como el embarazo múltiple y el síndrome de hiperestimulación ovárica. Por lo anterior, en la actualidad, existe aun controversia entre cual dosis de FSHr sea la más conveniente en términos de desarrollar suficientes folículos para que las tasas de embarazo sean las más optimas y a la vez para lograr un porcentaje menor de ciclos cancelados, que los costos no se eleven demasiado y que no se presenten las complicaciones antes mencionadas.

Así mismo, son varios los autores que basados en la fisiología del desarrollo folicular, han demostrado que las dosis de 75 UI/día de FSHr favorece el desarrollo de un solo folículo en comparación con dosis ≥ 150 UI/día, pero

también se asocia a una menor tasa de embarazo y a un mayor número de ciclos cancelados por falta de desarrollo folicular.^{5,7}

En este estudio encontramos diferencia estadísticamente significativa en cuanto al número de folículos maduros entre el grupo 1 y 2 el día de la aplicación de la hCG, a favor del grupo 2 ($p = 0.005$). Es importante para nosotros resaltar que el 72.7% de los ciclos en el grupo 1, se asociaron a desarrollo monofolicular mientras que sólo lo hicieron el 36.3% de los ciclos del grupo 2, con lo cual, se puede apreciar una relación bastante directa entre dosis de inicio de estimulación y la incidencia de desarrollo monofolicular; otros autores han publicado resultados similares.²⁴

El objetivo principal de este estudio fue determinar la eficacia de los dos esquemas de estimulación ovárica en cuanto a tasa de embarazo entre los grupos de estudio. Nuestros resultados no mostraron una diferencia estadísticamente significativa al respecto; pero sí se puede apreciar una tendencia clara a lograr una mayor tasa de embarazo con dosis de 150 UI/día (grupo 2) en comparación con la dosis de 75 UI/día (grupo 1) (27.2% vs. 9.1%, $p = 0.24$).

Partiendo del hecho, como se había antes mencionado, que dosis mayores de 75 UI/día se asocian a desarrollo multifolicular y que a su vez el desarrollo de más de un folículo se asocia a mejores tasas de embarazo, creemos conveniente resaltar nuestros resultados de las tasas de embarazo de acuerdo al desarrollo folicular por grupo.

Las tasas de embarazo por desarrollo folicular y grupo de estudio fueron las siguientes: en el grupo 1, las tasas de embarazo con el desarrollo de uno, dos y tres folículos versus el grupo 2 fueron 12.5, 0 y 0 % vs. 25, 42.8 y 14.4% respectivamente. Al tratar de encontrar significancia entre las tasas de acuerdo al número de folículos desarrollados entre los grupos, encontramos p de 0.43, 0.13

y 0.0 para uno, dos y tres folículos respectivamente.

Sin embargo, ya analizando los resultados, éstos señalan tres puntos importantes a nuestro parecer: 1. A pesar de que en general, de los ocho embarazos logrados, la mitad se logró con el desarrollo de un folículo, al analizar la tasa de embarazo por ciclo y por folículo, ésta fue con el desarrollo de 1 folículo de 12.5 vs. 25% para el grupo 1 vs. 2 respectivamente; 2. La mitad de los embarazos se logró con el desarrollo ≥ 2 folículos, lográndose todos ellos con el esquema del grupo 2 y; 3. El 75% de los embarazos se logró en el grupo 2.

Creemos que el uso de un antagonista de GnRH en los ciclos de IIU, permite una mayor libertad en el manejo de la HOC, ya que permite el desarrollo de más de un folículo maduro sin el temor de la ocurrencia de un pico prematuro de LH y/o de una luteinización prematura, lo que a su vez pudiera relacionarse con la mejor tasa de embarazo lograda en nuestro estudio en el grupo con 150 UI/día.

De acuerdo a lo anterior, en un metanálisis llevado a cabo por van Rumtse et al,²⁴ donde se analizaron 24 estudios que comprenden 11,599 ciclos de IIU realizados; los autores encontraron una diferencia estadísticamente significativa en las tasas de embarazo al examinar el desarrollo monofolicular y el desarrollo de dos o más folículos independiente del esquema utilizado, con una razón de momios de 1.6 (IC 99% 1.3-1.9) y de 2.0 (IC 99% 1.6-2.5) respectivamente. Los resultados anteriores se traducen de acuerdo con los autores, en un incremento de las tasas de embarazo de hasta 5 y 8 %, con el desarrollo de dos y tres folículos respectivamente en comparación con el desarrollo monofolicular. También en éste metanálisis, los autores compararon el desarrollo de 4 o más folículos con el desarrollo monofolicular encontrando resultados similares con diferencia significativa en la tasa de embarazo a favor del desarrollo multifolicular. En nuestro estudio no hubo desarrollo de más de 3 folículos maduros en ninguno de los grupos de estudio de acuerdo con lo publicado con otros autores.⁵

Si bien parece quedar claro que el desarrollo multifolicular se asocia a mejores tasas de embarazo, también se ha relacionado con incremento en la tasa de embarazo múltiple. Hay autores que señalan un aumento significativo en la tasa de embarazo múltiple al comparar el desarrollo de tres o más folículos vs. el desarrollo monofolicular (OR 2.8 IC 99% 1.2-6.4) lo cual representa un riesgo absoluto de 2.8; que significa que en ésta serie publicada, las pacientes con el desarrollo de tres o más folículos maduros tienen 2.8 veces mayor probabilidad de lograr un embarazo múltiple en comparación con el desarrollo monofolicular^{3,16, 22}. En nuestro estudio, sólo se logró crecimiento de 2 y 3 folículos maduros en 13 y 7 ciclos respectivamente. La tasa de embarazo múltiple fue de 2.2% y el embarazo gemelar, sorpresivamente, se presentó en una paciente del grupo 1, con desarrollo de 1 folículo maduro según nuestros criterios ($\geq 18\text{mm.}$), pero cabe mencionar que ésta paciente en ése mismo ciclo, logró además el desarrollo de un folículo de 16mm.

La tasa de embarazo múltiple lograda en nuestro estudio, se encuentra por debajo de lo que se reporta comúnmente en la literatura y fluctúa entre 9 y 13%. Sin embargo, hubiera sido esperado que el embarazo múltiple se presentara en el grupo 2 en que se utilizó una dosis mayor de FSHr y hubo significativamente mayor número de folículos maduros desarrollados.

Otra complicación importante a analizar y que está relacionada con la dosis utilizada y con el desarrollo folicular, aparte del embarazo múltiple, es el Síndrome de Hiprestimulación Ovárica (SHEO). En el presente estudio, no se presentó ningún caso de SHEO; mientras en otros estudios se reportan por lo general, tasas entre 0.6 y 14% en casos de desarrollo multifolicular^{15, 25}

Antes de concluir, consideramos importante señalar que, si bien con el desarrollo monofolicular se logró la mitad de los embarazos, de acuerdo con los resultados, se pudiera inferir que, derivado del desarrollo de dos o más folículos se logró aumentar la tasa de embarazo.

CONCLUSIONES

De acuerdo con nuestros resultados, se comprueba la relación de la dosis utilizada en el esquema de HOC con el número de folículos maduros desarrollados; a la vez que confirman la relación entre éste número y la tasa de embarazo.

Aunque no encontramos diferencia estadísticamente significativa en cuanto a las tasas de embarazo entre nuestros grupos de estudio, sí se puede observar una clara tendencia a un aumento de ésta con el protocolo de 150 UI/día y con el desarrollo de dos o más folículos, sin elevar de ninguna manera la tasa de complicaciones como el embarazo múltiple o el SHEO.

Hasta la fecha, de acuerdo con lo reportado en la literatura y con nuestros hallazgos podemos recomendar el uso de 150 UI/día para la estimulación ovárica en ciclos de IIU; sin embargo debido al tamaño de la muestra de este estudio, se requiere de estudios con muestras más amplias para establecer recomendaciones definitivas.

El plan es continuar recolectando ciclos para ampliar la muestra de nuestros grupos de estudio y en un futuro publicar resultados más concluyentes.

BIBLIOGRAFIA

1. Barros DJC, Rojas RJC, Molina MAC, Villalobos AS, Sánchez SV, Barroso VG, Gaviño GF. Factores pronóstico de embarazo en Inseminación Intrauterina. *Ginecol Obstet Mex*, 2008; 74:611-625
2. Barros DJC, Trejo CH, Ormsby CE, Gaviño GF. Diferencia de respuesta a los antagonistas de GnRH en ciclos de hiperestimulación ovárica más inseminación intrauterina. *Ginecol Obstet Mex*, 2010; 78: 15-28
3. Ghesquiere SL, Castelain EG, Spiessens C, Mauleman CL, D'Hooghe TM. Relationship between follicle number and (multiple) live birth rate after controlled ovarian hyperstimulation and intrauterine insemination. *Am J Obstet Gynecol*, 2007; 589.e1-589.e5
4. Cantineua AEP, Cohlen BJ, Heineman MJ. Ovarian stimulations protocols (antiestrogens, gonadotrophins with and without GnRH agonists/antagonists) for intrauterine insemination (IUI) in women with subfertility. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue “, Art. No CD005356 DOI
5. Gomez-Palomares JL, Acevedo MB, Chavez M, Manzanares MA, Ricciarelli E, Hernández ER. Multifollicular recruitment in combination with gonadotropin-releasing hormone antagonist increased pregnancy rates in intrauterine insemination cycles. *Fertil Steril*, 2008;89:620-624
6. Sánchez I, Amorós D, Lucco F, González S, et al. Inseminación Artificial. En Beliver J, Domingo J, ed *Manual práctico de esterilidad y reproducción humana*. Madrid: McGraw-Hill, 2008; p.p. 23-40
7. Romero I, García-Benites JL, Aragón M, Cohen I, Martínez-Moya, Molina R. Desarrollo mono-bifolicular en la inducción de la ovulación en condiciones asistenciales habituales con folitropina alfa dosificada en masa. Estudio multicéntrico, observacional, prospectivo. *Rev Iberoamericana de Fertilidad* 2007;24: 5- 9.
8. Freiesleben NC, Lossl K, Bogstad J, Bredkjaer HE, Toft B, Rodendahl M, et al. Individual versus standard dose of rFSH in a mild stimulation protocol for intrauterine insemination: a randomized study. *Hum Reprod* 2009; 24: 2523-2530

9. Leader A, Improved monofollicular ovulation in anovulatory or oligo-ovulatory women after a low-dose step-up protocol with weekly increments of 25 international units of follicle-stimulating hormone. *Fertil Steril*, 2006; 85: 1766-1773
10. Hughes E, Collins JA, Gunby J. A randomized controlled trial of three low-dose gonadotrophin protocols for unexplained infertility. *Hum Reprod*, 1998; 13:1527-1531
11. Orvieto R, Homburg, Chronic ultra-low dose follicle-stimulating hormone regimen for patients with polycystic ovarian syndrome: one click, one follicle, one pregnancy. *Fertil Steril*, 2009; 91: 1533-1535
12. Kabli N, Sylvestre C, Tulandi T, Bickett W. Comparison of daily and alternate recombinant follicle-stimulating hormone stimulation protocols for intrauterine insemination. *Fertil Steril*, 2009; 91:1141-1144.
13. Scholtes M, Schnittert B, van Hoogstraten D, Verhoeven C, Zrener A, Warne D. A comparison of 3 day 7 and daily follicle-stimulating hormone injections on stimulation days 1-6 in women undergoing controlled ovarian hyperstimulation. *Fertil Steril*, 2004; 81, 996-1001
14. Palmer R. Strategies to reduce multiple pregnancies due to ovulation stimulation. *Fertil Steril* 2009; 91: 1-17.
15. Streda R. Mono-follicular development- the objective of ovulation induction with follitropin beta combined with intrauterine insemination. *Ceska Gynekol*, 2008;73:93-97
16. Ragni G, Calari I, Nicolos AE, Arnoldi M, Somigliana E, Crosignani PG. Preventing high-order pregnancies during controlled ovarian hyperstimulation and intrauterine insemination: 3 years experience using low-dose recombinant follicle-stimulating hormone and gonadotropin-releasing hormone antagonists. *Fertil Steril*, 2006; 85:619-624.
17. Aboulghar M, Mansour RT, Serour GI, Amin YM, Sattar MA, ElAttar E. Recombinant follicle-stimulating hormone in the treatment of patients with history of severe ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril* 1998; 69:72S-75S

18. Merviel P, Heraud M, Grenier N, Lourdel E, et al. Prospective factor for pregnancy after intrauterine insemination (IUI): An analysis of 1038 cycles and a review of the literature. *Fertil Steril* 2010; 93: 79-88.
19. The ESHRE Capri Workshop Group. Intrauterine Insemination Hum Reprod Update, 2009;15: 265-277.
20. Iberico G, Vioque J, Ariza N, Loano J, et al Analysis of factors influencing pregnancy rates in homologus intrauterine insemination. *Fertil Steril* 2004;81:1308-1313
21. Rohi M, Rasmussen P, Erb K, Broch S, Rez S. Homologous entrauterine insemination. An evaluation of pronostic factors based on a review of 2473 cycles. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001;80:74-81
22. Goverde AJ, Lambalk CB, McDonnell J, Schats R, et al. Further considerations on natural or mild hyperestimulation cycles for intrauterine insemination treatment: effects on pregnancy and multiple pregnancy rates. *Hum Reprod* 2005;20:3141-3146
23. Steures P, van der Steeg, J Mol BW. Eijkemans M, et al. CECERM (Collaborative Effort in Clinical Evaluation in Reproductive Medicine) Prediction of an ongoing pregnancy after intrauterine insemination. *Fertil Steril* 2004; 82:45-51
24. Van Rumste MME, Crs LM, van der Veen F, van Wely, et al. The influence of the number of follicles on pregnancy rates in intrauterine insemination with ovarian stimulation: a metanalysis. *Hum Reprod Update* 2008; 14:563-570
25. Pacheco J, Malaverry H, Vargas R. Síndrome de hiperestimulación ovárica. A propósito de una caso. *Rev Per Ginecol Obstet* 2005; 51: 84-93

CUADROS

Cuadro I. Características clínicas de las pacientes en estudio

Variables	Grupo 1	Grupo 2	P
Edad en años	32.8±3.7 (24-37)	33.1±3.0 (28-37)	0.75 *
Tiempo de infertilidad	5.4±3.2 (2-14)	6.1±2.4 (2-11)	0.40 *

*Prueba t student sin diferencias estadísticas significativas.

Valores expresados en medias (promedios) ± DE. Los valores entre paréntesis representan los intervalos.

Cuadro II. Factores causantes de infertilidad por grupo

Factor	Grupo 1 75 UI/día FSHr (%)	Grupo 2 150 UI/día FSHr (%)
Causa no determinada	6 (27.2)	6 (27.2)
Endocrino ovárico	14 (63.6)	12 (54.5)
Tuboperitoneal	2 (9.1)	3 (13.6)
Uterino	0	1 (4.5)
Total	22(100)	22 (100)

Chi cuadrada $p = 0.71$

Cuadro III. Resultados de la hiperestimulación ovárica en los grupos de estudio

	Grupo 1	Grupo 2	p
Dosis total de FSHr (UI)	714.2±163 (450-1125)	1090.5±210.6 (675-1500)	0.001 *
Días de estimulación	12.0±2.1 (9-18)	10.7±1.1 (8-12)	0.03†
Día de inicio de antagonista	9.0±2.0 (5-14)	8.0±1.4 (6-11)	0.08†
Día de inseminación	13.8±2.1 (11-19)	12.7±1.3 (10-15)	0.54 †
Número de folículos maduros	1.2±0.4 (1-2)	1.9 ±0.8 (1-3)	0.005 †
Número de folículos totales	11.4±5.4 (3-25)	10.0±5.4 (2-24)	0.38 †
Grosor endometrial	9.5±2.0 (6-14)	10.2±2.1 (7-14)	0.28 *

* Prueba t student † Prueba de Mann-Whitney

Valores expresados en medias ± DE

Cuadro IV. Niveles hormonales basales, el día del inicio del antGnRH y el día de la aplicación de hCG.

	Grupo 1	Grupo 2	P
FSH sérica basal (UI)	6.8±1.5 (3.1-9.5)	6.4±4.2 (3.4-24.8)	0.37
LH sérica basal (UI)	3.2±0.4 (1.5-8.9)	3.0±1.8 (1.7-8.2)	0.62
Estradiol sérico basal (UI)	36.6±11.7 (24.8-69.7)	38.6±14.4 (3.4-78.3)	0.34
LH inicio antGnRH (UI)	1.98±1.4 (0.35-5.5)	1.94±2.1 (0.59-10.8)	0.24
Estradiol inicio antGnRH (UI)	167±153.6 (88.9-651)	312±243.4 (66.4-1153)	0.01
Progesterona inicio antGnRH (UI)	0.19±0.04 (0.17-0.34)	0.19±0.41 (0.17-1.79)	0.92
LH aplicació hCG (UI)	0.94±1.3 (0.36-6.2)	0.86±1.7 (0.32-8.3)	0.22
Estradiol aplicació hCG (UI)	324±215.5 (30.2-1034)	559.5±383.3 (3.9-1544)	0.01
Progesterona aplicació hCG (UI)	0.19±0.06 (0.15-0.36)	0.19±0.24 (0.16-1.2)	0.52

Prueba Mann-Whitney.

Valores expresados en medias (promedios) ± DE. Los valores entre paréntesis representan los intervalos.

Cuadro V. Porcentaje de embarazo por grupos de estudio por ciclo

	Sin Embarazo (%)	Con Embarazo (%)	P*
Grupo 1	20 (90.9)	2 (9.1)	
Grupo 2	16 (72.7)	6 (27.2)	
Total	81.8	18.2	0.24

*Prueba exacta de Fisher

Cuadro VI. Porcentaje de embarazos por grupos de estudio por pacientes

Grupo	Sin Embarazo (%)	Con Embarazo (%)	P*
Grupo 1	15	2	
Grupo 2	12	6	
Total	77.1	22.8	1.00

Prueba exacta de Fisher

Cuadro VII. Embarazos por grupos y folículos maduros desarrollados

Grupos	1 Folículo		2 Folículos		3 Folículos	
	Ciclos	Embarazos	Ciclos	Embarazos	Ciclos	Embarazos
1	16	2(12.5%)	6	0	0	0
2	8	2 (25%)	7	3 (42.8%)	7	1 (14.3%)
Total	24	4 (16.6%)	13	3 (23.1%)	7	1 (14.3%)

* Ji cuadrado $p = 0.13$

FIGURA

FIGURA 1.

N= 58

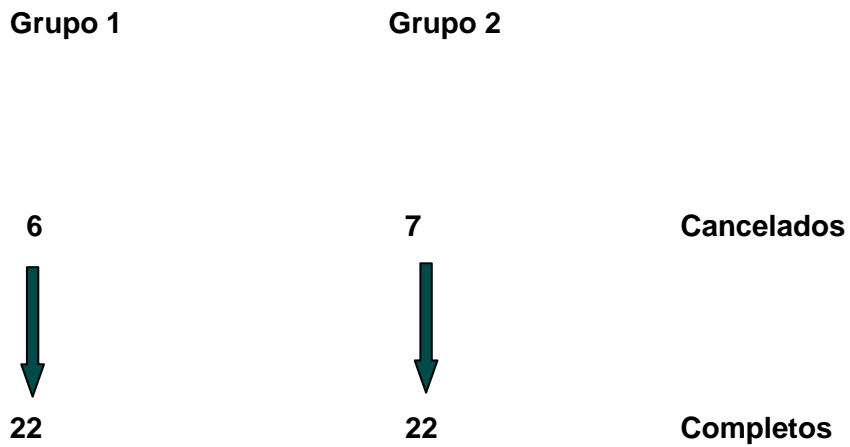


Fig. 1. Disposición de pacientes en el estudio

FIGURA 2

DOSIS TOTAL DE FSH POR GRUPOS

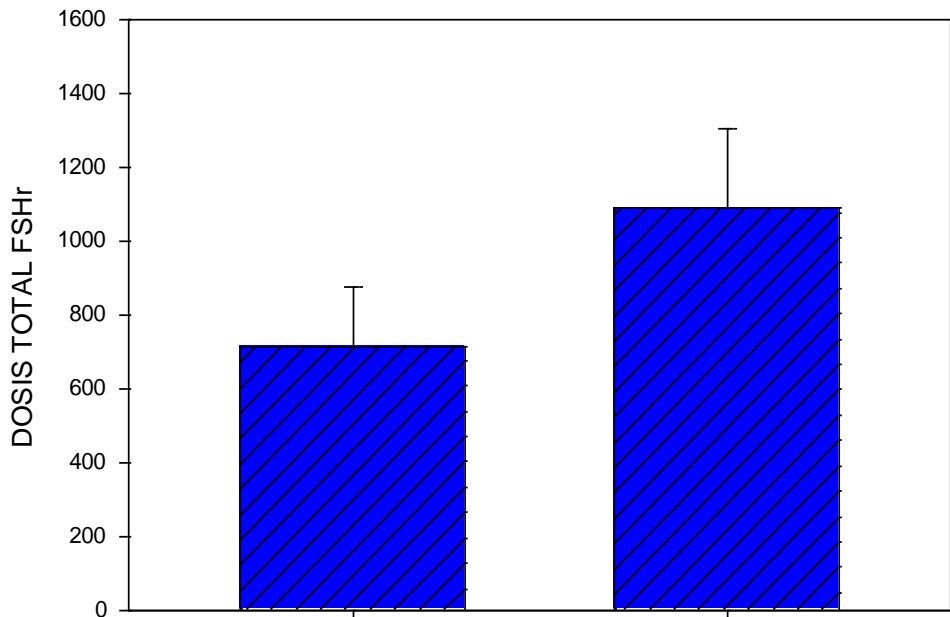


FIGURA 3

DIAS DE ESTIMULACION CON FSHr

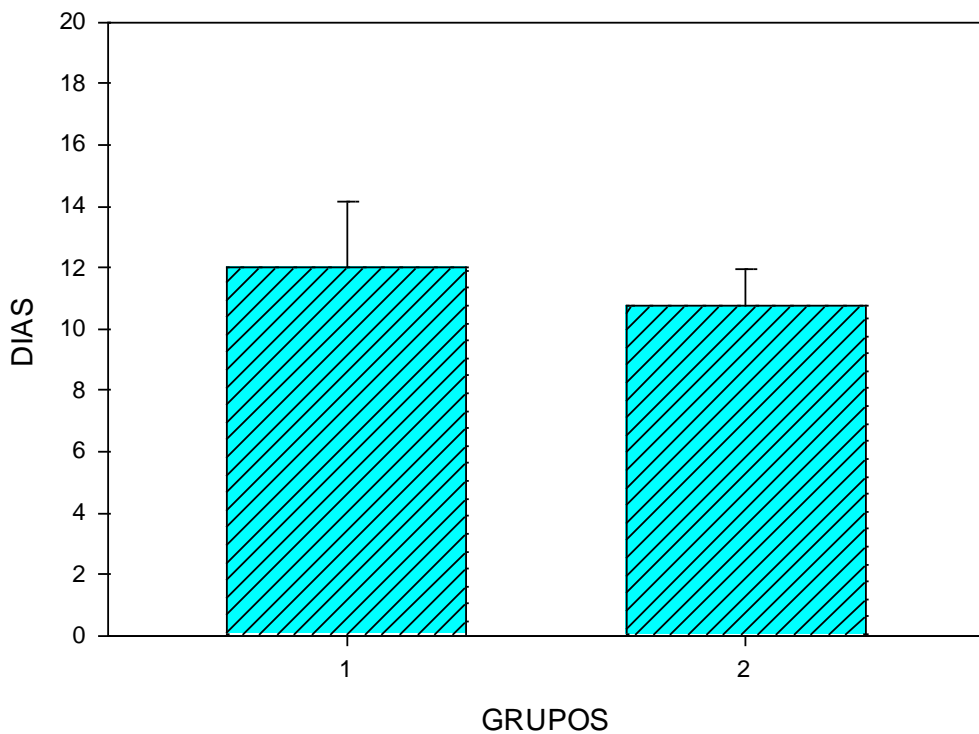


FIGURA 4

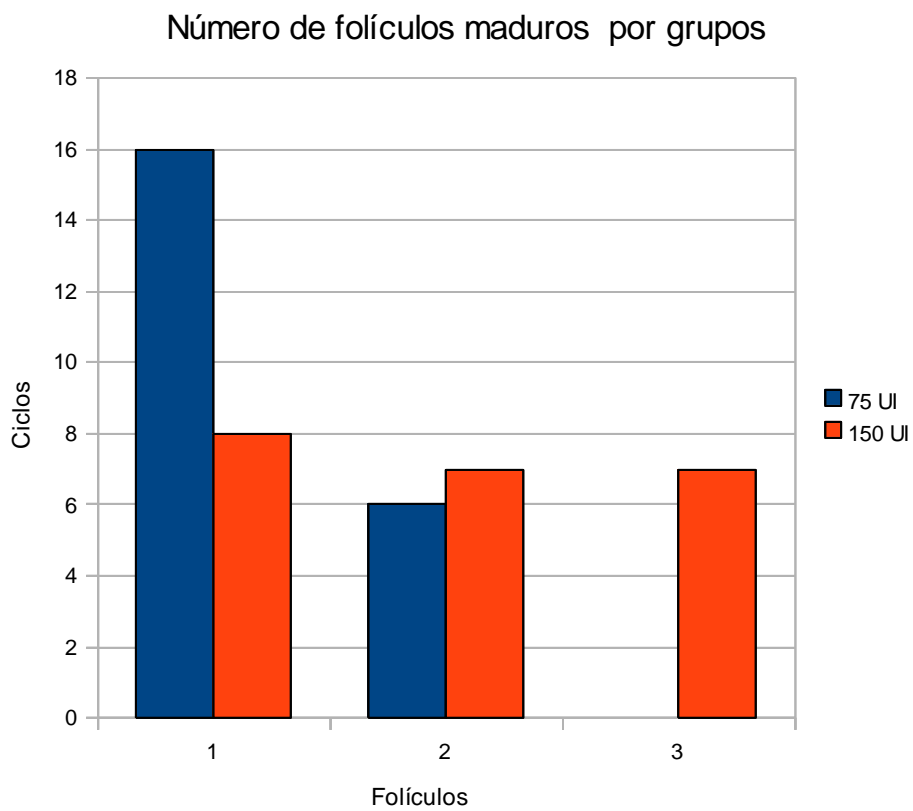


FIGURA 5

