Artículo original
Ginecol Obstet Mex. 2018 abril;86(4):247-256.

Tasa acumulada de embarazo clínico y en curso en ciclos de inseminación intrauterina y análisis de los ciclos según la edad, conteo de folículos maduros y estimulación con antagonista de GnRH

Luis Enrique Amézquita-Vizcarra,[1] Juan Carlos Barros-Delgadillo,[2] Nayeli Martínez-Cruz,[3] Rosa María Elena Pérez-Alvarez,[1] Vilia Michelle Rowe-Mollah[1]

Resumen

OBJETIVO: Determinar la tasa acumulada de embarazo clínico en ciclos de inseminación intrauterina en pacientes estimuladas con gonadotropinas según el número de folículos maduros desarrollados y edad, así como la influencia de los antagonistas de GnRH en su desarrollo y en la tasa de embarazo.

MATERIALES Y MÉTODOS: Estudio analítico, retrospectivo, en el que se evaluaron ciclos de inseminación intrauterina de pacientes con diferentes protocolos de gonadotropinas en un periodo de dos años. La muestra se dividió en grupos: menores de 35 y más o menos mayores de 35 años y uso o no de antagonista de GnRH.

RESULTADOS: Se evaluaron 229 ciclos de inseminación intrauterina en 172 pacientes; de éstas 64% eran menores de 34 años (grupo 1) y 36% mayores de 35 años. El 50% de las pacientes desarrolló de 2 a 3 folículos maduros y 10% de 4 a 6, con una tendencia en aumento de la tasa de embarazo con el desarrollo de hasta 4 folículos maduros. El antagonista de GnRH no parece relacionarse con mejores tasas de embarazo clínico o en curso en ciclos con más de un folículo maduro. La tasa acumulada de embarazo clínico en tres ciclos fue de 40.6%, mientras que la tasa acumulada de embarazo en curso fue 26.1%.

CONCLUSIONES: Hubo relación proporcional entre el número de folículos maduros desarrollados y la tasa de embarazo clínico y en curso. La edad no parece haber tenido influencia en las tasas de embarazo y no pudo demostrarse la eficacia del antagonista en ciclos con desarrollo multifolicular.

PALABRAS CLAVE: Tasas de embarazo; inseminación intrauterina; inseminación con gonadotropinas; antagonista de GnRH; estimulación ovárica.

[1] Residente de Biología de la Reproducción Humana.
[2] Médico adscrito a la subdirección de Medicina Reproductiva.
[3] Maestra en ciencias de la salud.
Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes, Ciudad de México.

Recibido: febrero 2018

Aceptado: marzo 2018

Correspondencia
Luis Enrique Amézquita Vizcarra
luis_18_94@hotmail.com

Este artículo debe citarse como
Amézquita-Vizcarra LE, Barros-Delgadillo JC, Martínez-Cruz N, Pérez-Alvarez RME, Rowe-Mollah VM. Tasa acumulada de embarazo clínico y en curso en ciclos de inseminación intrauterina y análisis de los ciclos según la edad, conteo de folículos maduros y estimulación con antagonista de GnRH. Ginecol Obstet Mex. 2018 abril;86(4):247-256.
DOI: https://doi.org/10.24245/gom.v86i4.2010

Ginecol Obstet Mex. 2018 April;86(4):247-256.

Clinical and ongoing cumulative pregnancy rates in cycles of intrauterine insemination and analysis of the cycles according to age, follicular count and GnRH antagonist use.

Luis Enrique Amézquita-Vizcarra,[1] Juan Carlos Barros-Delgadillo,[2] Nayeli Martínez-Cruz,[3] Rosa María Elena Pérez-Alvarez,[1] Vilia Michelle Rowe-Mollah[1]

Abstract

OBJECTIVE: To determine the cumulative clinical pregnancy rate in cycles of intrauterine insemination with gonadotropin stimulation in relation to number of mature follicles and age and the use of GnRH antagonist on its development.

MATERIALS AND METHODS: Analytical, retrospective study in which intrauterine insemination cycles of patients with different gonadotropin protocols were evaluated over a period of two years. The patients were divided in two groups: <35 and ≥35 years old and the use of GnRH antagonist.

RESULTS: We evaluated 229 cycles of intrauterine insemination in 172 patients; Of these 64% were under 34 years old (group 1) and 36% over 35 years. The use of antGnRH did not appear to have relation with better clinical and ongoing pregnancy rates in cycles with more than one mature follicle. The cumulative pregnancy rate in three cycles was 40.6%, and cumulative ongoing pregnancy rates was 26.1%.

CONCLUSIONS: The more mature follicle developed the higher clinical and ongoing pregnancy rates. The age did not appear to have influence in the pregnancy rates, there is no better pregnancy rates with use of antGnRH in cycles with multifolicular developed.

KEYWORDS: Pregnancy rates; Intrauterine insemination; Insemination with gonadotropin; GnRH antagonist; Ovarian stimulation.

ANTECEDENTES

La inseminación intrauterina es una de las primeras líneas de tratamiento para parejas infértiles afectadas por alteraciones leves en el factor masculino, anovulación, endometriosis mínima e infertilidad de causa no determinada; podría constituir una alternativa en las parejas aptas para recibir algún procedimiento con semen de donador.[1,2]

La tasa de embarazo con esta técnica varía de 5 a 19%; la Sociedad Europea de Reproducción

Humana y Embriología (ESHRE) ha reportado tasas de embarazo de 12.4% por ciclo, con una tasa acumulada de nacido de 10.8% por ciclo y 25.6% por pareja.[3] La variación en las tasas de embarazo con inseminación intrauterina se debe a factores como la edad de la mujer, causa de la infertilidad, número y tamaño de los folículos al momento de la aplicación de la gonadotropina coriónica humana (hCG), protocolo de hiperestimulación ovárica utilizado, así como de la indicación de antagonistas de GnRH (antGnRH).[2,3,4] La tasa reportada de embarazo clínico por inseminación intrauterina en el Instituto Nacional de Perinatología es de 21.7% por paciente y 13% por ciclo.[5,6]

La edad de la paciente es una de las principales variables asociadas con el éxito de la inseminación intrauterina; las tasas de embarazo y de nacido vivo disminuyen conforme aumenta la edad de la mujer: 17.6 y 13%, respectivamente, en menores de 30 años y de 5.4 y 3%, respectivamente, en mujeres menores de 40 años.[3,6,7] El protocolo de hiperestimulación ovárica también influye en las tasas de embarazo. Se han demostrado mayores tasas en ciclos de inseminación intrauterina acompañados de hiperestimulación ovárica con gonadotropinas comparadas con inseminación intrauterina en ciclo natural o con citrato de clomifeno.[5] Se han informado tasas de nacidos vivos de 14.3% con gonadotropinas en comparación con 9.4% con citrato de clomifeno.[8]

El número y tamaño de los folículos logrados con la hiperestimulación ovárica al momento de la aplicación de la hCG incrementa la posibilidad de embarazo: se reportan tasas de 2% con desarrollo monofolicular *versus* 15% con 2 o más folículos maduros.[1,5] El tamaño de los folículos considerados maduros varía según diferentes autores, reportando un aumento de la tasa de embarazo clínico cuando hay 2 o más folículos ≥ 12, 14 y hasta 18 mm;[8,9] la mayoría considera maduros los folículos ≥ 16 mm.

Una de las desventajas reportadas con la hiperestimulación ovárica más inseminación intrauterina en ciclos con desarrollo de más de un folículo maduro es el aumento en la tasa de embarazo múltiple. De acuerdo con lo reportado con el desarrollo de 2 o 3 folículos maduros, no existe incremento significativo de esta tasa, pero sí aumenta de manera muy importante la tasa de embarazo clínico en 5 y 8% con 2, 3 y 4 folículos, respectivamente, en comparación con los ciclos con desarrollo monofolicular.[1,9]

A pesar del desarrollo óptimo del número de folículos maduros, la tasa de embarazo clínico lograda en ciclos de estimulación ovárica más inseminación intrauterina es relativamente baja en la mayoría de los reportes bibliográficos. Uno de los factores que se considera asociado con esto es el incremento de la incidencia del pico prematuro de LH asociado, la mayor parte de las veces, con una luteinización prematura, secundaria a la mayor producción de estradiol al pretender el desarrollo de más de un folículo maduro con el fin de aumentar la tasa de embarazo. Varios autores han propuesto agregar antagonistas de GnRH a los ciclos de inseminación intrauterina, con resultados variables en las tasas de embarazo; en general con resultados favorables.[10] El antagonista de GnRH favorece el desarrollo de más de un folículo maduro sin riesgo de luteinización prematura, lo que podría asociarse con mejores tasas de embarazo en ciclos de inseminación intrauterina al proteger el endometrio para una implantación exitosa.[11,12]

En el estudio recientemente publicado mostramos cuál fue la tasa de embarazo clínico en el primer ciclo de inseminación intrauterina según la edad, número de folículos maduros desarrollados y uso de antagonista de GnRH.[13]

El objetivo principal de este estudio fue conocer la tasa acumulada de embarazo clínico y en curso después de tres ciclos de inseminación intrauterina en pacientes estimuladas con gonadotropinas. Como objetivo secundario se calculó la tasa de embarazo clínico según la edad, número de folículos maduros desarrollados y uso de antagonista de GnRH.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio analítico, retrospectivo, en el que se evaluaron ciclos de inseminación intrauterina de pacientes con diferentes protocolos de gonadotropinas en un periodo de dos años. La muestra se dividió en tres grupos: *1)* menores de 35; *2)* más o menos mayores de 35 años y *3)* uso o no de antagonista de GnRH. Debido a que se analizaron todos los ciclos efectuados en el periodo investigado y a que a varias pacientes se les realizó más de un ciclo de inseminación intrauterina se llevó a cabo el análisis de los resultados de acuerdo con el número de ciclos efectuados; esto porque quisimos conocer la influencia del número de ciclos en las tasas analizadas de embarazo.

Por lo que se refiere al número de folículos maduros desarrollados, para efecto de análisis los ciclos se dividieron en dos grupos: 1 y ≥ 2 folículos, bajo la premisa de que más de un folículo maduro desarrollado es un desarrollo multifolicular. Debido a que consideramos que podría ser un asunto de interés, también se analizó la tasa de embarazo según el número individualizado de folículos desarrollados.

Las pacientes recibieron estimulación ovárica con gonadotropinas; la dosis inicial se decidió según la edad de la paciente, índice de masa corporal (IMC), conteo de folículos antrales, concentraciones de FSH sérico basal y antecedente de un ciclo tratado con gonadotropinas sin el desarrollo de, al menos, un folículo maduro.

Los protocolos aplicados para la estimulación ovárica fueron FSH recombinante (FSHr) (Gonal-F; Merck-Serono, Bari, Italia) o menotropinas (hMG) (Merapur, Ferring SAS Kiel, Alemania) con protocolo flexible de antagonista de GnRH en la mayor parte de los ciclos analizados.

El protocolo más utilizado fue FSHr seguido por hMG, sugeridos de manera inicial a dosis de 75 UI/día, iniciando el día 3 del ciclo, previo ultrasonido endovaginal basal, ajustándose la dosis en 37.5 o 75 UI/día según el seguimiento del desarrollo folicular a partir del quinto día de estimulación ovárica.

En cuanto al uso de antagonista de GnRH, éste se inició a dosis de 0.25 mg/día (Cetrotide, Merck-Serono, Halle, Alemania), en protocolo flexible cuando el folículo dominante tenía un diámetro promedio de 14 mm. La inducción de la ovulación se hizo con hCGr (Ovidrel, Merck-Serono, Bari, Italia) y se indicó al observar, al menos, un folículo y máximo tres folículos ≥ 16 mm. Debido a la naturaleza retrospectiva del análisis, al momento de recolectar la información nos percatamos que en 24 ciclos hubo desarrollo de 4, 5 y 6 folículos maduros en 19, 3 y 1 ciclo, respectivamente. Esos ciclos también se incluyeron en el análisis porque según lo descrito en la bibliografía las tasas de embarazo no se modifican significativamente con el desarrollo de más de tres folículos maduros al momento de la aplicación de la hCG. En estos últimos casos, la hCG se indicó siempre y cuando no existieran más de dos folículos intermedios de 12 a 14 mm de diámetro promedio acompañando a los maduros, por el riesgo de síndrome de hiperestimulación ovárica.

La inseminación se realizó 34 a 36 horas después de la administración de la gonadotropina coriónica humana. Para la inseminación se utilizó un catéter de Cook, que se introdujo en la cavidad uterina bajo guía ultrasonográfica,

depositándose el semen, aproximadamente, a 10 mm del fondo uterino.

Al semen se le realizó, previo a la inseminación, la capacitación espermática con técnica de gradiente de densidad 90-50% (Isolate), que consiste en diluir el eyaculado en HTF/hepes (Human Tubal Factor), se centrifuga a 1800 rpm durante 10 minutos, se extrae el sobrenadante y se suspende en medio HTF/hepes al 10%. Se centrifuga nuevamente a 1800 rpm durante tres minutos, se extrae el sobrenadante, se resuspende en 0.5 mL de HTF/hepes, se revalora la muestra según los parámetros de OMS 2010 y se constituye el volumen.

A todas las pacientes se les indicó soporte de fase lútea con 200 mg, cada ocho horas, de progesterona natural micronizada, por vía vaginal (Geslutin, Asofarma, Saint Petersburg, Florida, EUA). En caso de no menstruar, dos semanas después de la inseminación se tomó una prueba de embarazo, si resultaba positiva se continuaba con progesterona a la misma dosis y cita a las dos semanas después para valorar la existencia de saco gestacional y otras dos semanas más adelante para corroborar si había embrión con frecuencia cardiaca, en cuyo caso se diagnosticaba embarazo clínico y la paciente se remitía al servicio de Obstetricia.

Se consideró embarazo en curso cuando el embarazo logró pasar las 12 semanas de gestación. Los resultados se muestran como media ± desviación estándar o como porcentaje. Los datos cualitativos se compararon con χ^2 y los cuantitativos con t de Student, un valor de $p < 0.05$ se consideró estadísticamente significativo. El programa utilizado fue Stata versión 12.

RESULTADOS

Se evaluaron 229 ciclos de inseminación intrauterina con hiperestimulación ovárica efectuados en 172 pacientes; 3 fue el número máximo de ciclos por paciente. La edad promedio de la población fue de 32.7 ± 3.42 años (límites 22 y 39 años). El 36% de las pacientes (n = 62) eran ≥ 35 años. La prevalencia de infertilidad primaria fue de 64.5% (n = 111) y 68.6% tenía ≥ 3 años de infertilidad. El IMC promedio fue de 24.8 ± 3.15, el 50.3% (n = 86) se encontraba en parámetro de normalidad y 44.4% (n = 76) en sobrepeso.

El protocolo de hiperestimulación ovárica más utilizado fue con FSHr o hMG con antagonista de GnRH en 80.4% de los ciclos. **Cuadro 1**

La causa de infertilidad más frecuente fue de origen mixto (58.5%) seguida de causas endocrino-ováricas (22.2%). **Cuadro 2**

Por lo que se refiere a las características demográficas por grupo de edad no se encontró

Cuadro 1. Características demográficas y tipo de protocolo de hiperestimulación ovárica de la población

Variable	Promedio ± DE (n)
Edad	32.7 ± 3.4 (22-39)
IMC	24.8 ± 3.15
Infertilidad primaria	64.3% (111)
Infertilidad secundaria	35.7% (61)
Infertilidad < 3 años	31% (54)
Infertilidad ≥ 3 años	69% (118)
FSHr o hMG sin antGnRH	19.6% (45 ciclos)
FSHr o hMG con antGnRH	80.4% (184 ciclos)
DE= Desviación estándar	

Cuadro 2. Causas de infertilidad

	n	%
Mixta	101	58.7
Endocrina ovárica	38	22
Factor masculino	13	7.5
Causa no explicable	16	9.2
Tuboperitoneal	4	2.3

diferencia significativa en ninguna de las variables. **Cuadro 3**

En alrededor de 90% de los ciclos el periodo de estimulación fue menor de 10 días, independiente de la edad. Al analizar los ciclos según el grupo de edad, el uso de antagonista de GnRH y el desarrollo folicular, no se encontraron diferencias significativas en las tasas de embarazo clínico. **Cuadro 4**

En 50.7% de los ciclos hubo desarrollo de 2 a 3 folículos maduros y en 10% desarrollo entre 4 y 6 folículos maduros. Es de anotar que sólo en un ciclo se desarrollaron 6 folículos maduros.

Al analizar la tasa de embarazo clínico, según el número específico de folículos maduros desarrollados, se aprecia una tendencia al aumento de la tasa hasta el desarrollo de cuatro folículos maduros, alcanzando esta diferencia significativa al comparar los resultados con el desarrollo monofolicular *versus* el desarrollo multifolicular (p = 0.03). En el único ciclo en el que hubo desarrollo de seis folículos maduros se logró el embarazo; no fue múltiple ni hubo síndrome de hiperestimulación ovárica. **Cuadro 5**

Por lo que se refiere a la influencia del número de folículos maduros desarrollados en la tasa de embarazo clínico de acuerdo con el uso de

Cuadro 3. Características demográficas según la edad

Variable	Menor de 35 años Promedio ± DE (n)	Más o menos mayor de 35 años Promedio ± DE (n)
Edad	30.9 ± 2.95	35.9 ± 1
IMC	24.7 ± 3.3	25 ± 2.8
Infertilidad primaria	62.8% (69)	67.7% (42)
Infertilidad secundaria	37.1% (41)	32.3% (20)
Infertilidad menor de 3 años	72.2% (39)	61.8% (73)
Infertilidad mayor de 3 años	27.8% (15)	38.2% (45)

IMC= índice de masa corporal. DE= desviación estándar.
p>0.05

Cuadro 4. Características y resultado de la estimulación ovárica por grupo de edad

	Edad menor de35 años		p	Edad mayor 35 años		p
Uso de antagonista de GnRH	Con n=119 (%)	Sin n=33(%)		Con n = 65 (%)	Sin n=12(%)	
Días de hiperestimulación ovárica controlada Menos de 10 días Más de 10 días	102 (85.7) 17 (14.3)	33(100)	0.021	60 (92.3) 5 (7.7)	11 (91.7) 1 (8.3)	0.939
Folículos maduros 1 ≥2	47 (39.5) 72 (60.5)	18 (54.4) 15 (45.5)	0.122	20 (30.8) 45 (69.2)	5 (41.7) 7 (58.3)	0.459
Tasa de embarazo clínico	36 (30.3)	10 (30.3)	0.996	20 (30.8)	4 (33.3)	0.860

Valor significativo: p > 0.05

Cuadro 5. Tasa de embarazo clínico según el número de folículos maduros desarrollados

	Número de folículos maduros						
	1	2	3	4	5	6	p
Número de ciclos	90	71	45	19	3	1	
Número de embarazos	27	17	13	11	1	1	
Tasa de embarazo clínico (%)	30	23.9	28.9	57.9	33.3	100	0.03

Valor significativo: $p < 0.05$

antGnRH, no se encontraron diferencias significativas en la tasa entre el grupo de pacientes con desarrollo monofolicular y multifolicular. **Cuadro 6**

Por último, en la población general la tasa de embarazo clínico fue de 29.1% en el primer ciclo; alcanzó una tasa de embarazo clínico acumulada, al tercer ciclo, de 40.6%, con significación estadística ($p = 0.043$), mientras que la tasa de embarazo en curso fue de 17.6% en el primer ciclo, que alcanzó una tasa acumulada de 26.1% en el tercer ciclo, también con significación estadística ($p = 0.001$). **Cuadro 7, Figura 1**

DISCUSIÓN

El objetivo principal de este estudio consistió en valorar las tasas de embarazo clínico y en curso acumuladas en ciclos de inseminación intrauterina con hiperestimulación ovárica. En la tasa de embarazo clínico también se analizó la influencia de la edad, el número de folículos maduros desarrollados y el uso de antGnRH.

Debido al tipo de estudio retrospectivo efectuado, se analizaron todos los ciclos realizados en un lapso y que llegaron a la inseminación intrauterina. En los ciclos analizados se administraron diferentes gonadotropinas en el protocolo de hiperestimulación ovárica, lo que no parece influir en el resultado de las mismas en cuanto a tasas de embarazo se refiere, de acuerdo con lo reportado por otros autores.[1,2]

Entre los factores pronóstico del éxito en inseminación intrauterina está la edad de la paciente, el IMC, la cantidad de folículos maduros desarrollados, el número de inseminaciones por ciclo y uso de antagonista de GnRH, entre otros.[3,4,5]

De los anteriores, parecen ser tres los factores pronóstico de éxito más importantes: edad de la paciente, número de folículos maduros desarrollados al final de la hiperestimulación ovárica y, de acuerdo con lo publicado en años recientes, el uso de un antagonista de GnRH.[5,6]

La edad tiene influencia significativa en la mayor parte de series de pacientes analizadas, con

Cuadro 6. Tasa de embarazo clínico según el uso de antagonista de GnRH y número de folículos maduros desarrollados

Número de folículos maduros					p
	1		≥ 2		
Uso de antagonista de GnRH	Con n = 67	Sin n = 23	Con n = 117	Sin n = 22	
Embarazo clínico	20 (29.9)	7 (30.4)	36 (30.8)	7 (31.8)	0.88

Valor significativo: $p < 0.05$

Cuadro 7. Resultados de la estimulación ovárica y tasas acumuladas de embarazo clínico y en curso según el número de ciclos realizados

	Ciclo 1 n = 172	Ciclo 2 n = 44	Ciclo 3 n = 13	
	Promedio ± DE n (%)	Promedio ± DE n (%)	Promedio ± DE n (%)	p
Edad	32.6 ± 3.4	33 ± 2.9	33.6 ± 2.5	0.507
IMC	24.8 ± 3.1	25.4 ± 2.1	24.8 ± 1.4	0.525
Tipo de protocolo 1. FSHr 2. hMG 3. FSHr+hMG 4. FSHr + hMG + Ant GnRH	 28 (16.3) 6 (3.5) 1 (0.6) 137 (79.7)	 3 (6.8) 2 (4.5) 0 39 (88.6)	 3 (23.1) 2 (15.4) 0 8 (61.5)	0.242
Folículos maduros 1 ≥2	 65 (37.8) 107 (62.2)	 20 (45.5) 24 (54.5)	 5 (38.5) 8 (61.5)	0.648
Tasa acumulada de embarazo clínico	50 (29.1)	12 (36)	8 (40.6)	*0.043
Tasa acumulada de embarazo en curso	30 (17.6)	7 (21.5)	8 (26.1)	*0.001

*Valor significativo: p < 0.05

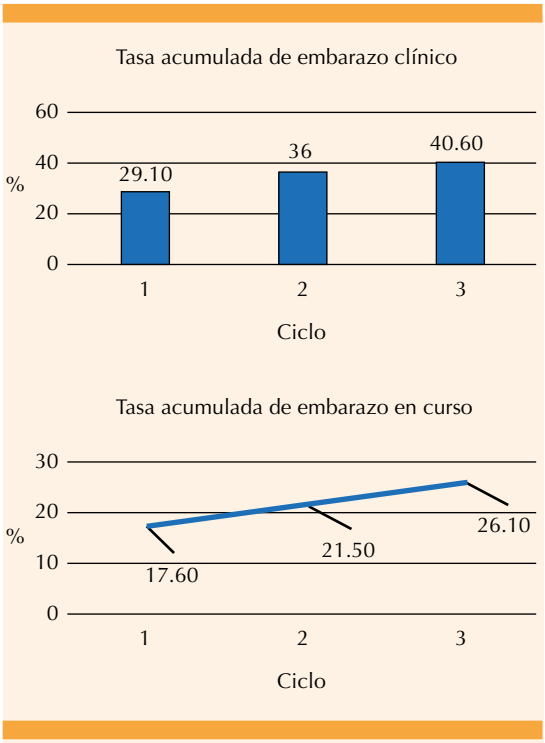


Figura 1. Tasas acumuladas de embarazo clínico y en curso.

punto de corte para mal pronóstico de embarazo más de 35 o más menos 38 años.[1,3,4] En cuanto a la edad, en este estudio la tasa de embarazo clínico no mostró diferencia significativa según el grupo de edad estudiado (menos de 35 y más menos 35 años), esto pudiera explicarse debido al tamaño de la muestra porque solo 4% de las pacientes incluidas en el estudio fueron más o menos mayores de 38 años, que es el punto de corte donde la mayor parte de los estudios refieren disminución de la tasa de éxito en inseminación intrauterina.[1,2,3]

Con respecto al número de folículos maduros desarrollados hay cierta controversia en la bibliografía porque si bien existe una relación entre el número de folículos totales y maduros desarrollados al final de la estimulación ovárica con la mayor incidencia de embarazo múltiple y síndrome de hiperestimulación ovárica, también es verdad que la mayor parte de las publicaciones de factores pronóstico en inseminación intrauterina concuerdan en concluir que el de-

sarrollo de dos a tres folículos maduros se asocia con mejores tasas de embarazo clínico y en curso sin aumentar de manera importante la tasa de embarazo múltiple ni la incidencia de síndrome de hiperestimulación ovárica;[6,7,8] por tal motivo, en la institución donde se realizó este estudio se procura que las pacientes lleven un protocolo de hiperestimulación ovárica tendiente a lograr el desarrollo de más de un folículo maduro; aunque no se logra con éxito en todos los casos.[6] Nuestro estudio concuerda con otros publicados[1,3,7,8,9] al demostrar una relación proporcional entre el número éstos y la tasa de embarazo clínico.

Al parecer, para el éxito de los ciclos de hiperestimulación ovárica con inseminación intrauterina no sólo es necesario el desarrollo multifolicular sino también recordar que como parte de la fisiología de la maduración folicular múltiple lograda con la hiperestimulación ovárica el pico de LH se logra, en la mayoría de los casos, cuando al menos un folículo logra un diámetro de 14 mm, o al alcanzarse una concentración sérica de estradiol ≥ 400 pg/mL, con la subsecuente elevación de la progesterona sérica y la luteinización respectiva, lo que influye en la implantación embrionaria. [6,7,10,11] Esto último pudiera ser una de las causas más frecuentes de fracaso en los ciclos de inseminación intrauterina, aún con un desarrollo folicular ideal de dos a tres folículos.

Por lo anterior, son varios los autores que han publicado el valor de agregar un antagonista de GnRH a la hiperestimulación ovárica en ciclos de inseminación intrauterina con el fin de disminuir la incidencia del pico de LH asociado con el desarrollo de más de un folículo maduro y, de esta manera conseguir, teóricamente, mejores tasas de embarazo.[6,9,11,12]

Con base en estos conceptos y en la propia experiencia institucional[5,6,13] en la mayor parte de los ciclos de inseminación intrauterina efectuados en el servicio de Reproducción Asistida del Instituto Nacional de Perinatología se usa un antagonista de GnRH. A pesar de que en casi todos los ciclos se alcanzó un desarrollo multifolicular *vs* monofolicular (60.8 *vs* 39.2%) no se encontró diferencia significativa en la tasa de embarazo clínico con desarrollo mono *vs* multifolicular y uso de antGnRH (29.9 *vs* 30.8%, respectivamente) así como tampoco diferencia sin el uso de un antagonista de GnRH con desarrollo mono *vs* multifolicular. Los resultados obtenidos difieren de los de otros autores,[11,12] que señalan una clara ventaja al asociar un antagonista de GnRH a los ciclos de hiperestimulación ovárica con inseminación intrauterina y están de acuerdo con lo publicado por otros que niegan su beneficio.[10]

Por último, respecto a la tasa de embarazo clínico y en curso en ciclos de inseminación intrauterina con hiperestimulación ovárica existe una amplia variación según los reportes de la bibliografía.[2,3,13] En nuestro estudio la tasa de embarazo clínico y en curso fue mayor a lo reportado en estudios anteriores en población mexicana;[5] pero congruente con lo reportado por otros autores.[4,9,10] Con base en la falta de datos institucionales respecto a la tasa acumulada de embarazo en ciclos de inseminación intrauterina y teniendo en cuenta la importancia de conocerla para sustentar la importancia de hacer más de un ciclo de inseminación intrauterina, así como su importancia para informar a la paciente, en este estudio se encontró una tasa acumulada de 40.6% después de tres ciclos de inseminación intrauterina con hiperestimulación ovárica, similar a la reportada por otros autores, que informan una tasa de 43% después de tres ciclos de inseminación intrauterina,[14] lo que confirma la amplia variación descrita en la bibliografía[3] y que demuestra que aún existen otros factores pronóstico a considerar, con el fin de mejorar las tasas de embarazo en ciclos de inseminación intrauterina.

Entre las limitantes de nuestro estudio está el diseño retrospectivo, el tamaño de la mues-

tra analizada, y no haber evaluado la tasa de embarazo múltiple y de síndrome de hiperestimulación ovárica de acuerdo con el número de folículos maduros desarrollados. A pesar de lo anterior, la incidencia de estas complicaciones no parece haber aumentado respecto de publicaciones previas donde se reportó una tasa de embarazo múltiple de 14%[5] con una tasa de síndrome de hiperestimulación ovárica menor a 2%.

CONCLUSIÓN

Hubo relación proporcional entre el número de folículos maduros desarrollados y la tasa de embarazo clínico y en curso. La edad no parece haber tenido influencia en las tasas de embarazo y no pudo demostrarse la eficacia del antagonista en ciclos con desarrollo multifolicular.

REFERENCIAS

1. Merviel P, Heraud MH, Grenier N, Lourdel E, Sanguinet P, Copin H. Predictive factors for pregnancy after intrauterine insemination (IUI): an analysis of 1038 cycles and a review of the literature. Fertil Steril 2010;93(1):79-88. https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2008.09.058.
2. Monraisin O, Chansel-Debordeaux L, Chiron A, Floret S, Cens S, Bourrinet S, et al. Evaluation of intrauterine insemination practices: a 1-year prospective study in seven French assisted reproduction technology centers. Fertil Steril 2016;105(6):1589-93. https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.01.039.
3. Dinelli L, Courbiere B, Achard V, Jouve E, Deveze C, Gnisci A, et al. Prognosis factors of pregnancy after intrauterine insemination with the husband's sperm: conclusions of an analysis of 2,019 cycles. Fertil Steril 2014;101(4):994-1000. https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2014.01.009.
4. Babita P, Lita M, Mahesh C S, Rabindra NP. Success in Pregnancy Through Intrauterine Insemination at First Cycle in 300 Infertile Couples. An Analys. J Obstet Gynaecol India 2014;64(2):134-42. https://doi.org/10.1007/s13224-013-0484-1.
5. Barros-Delgadillo JC, Trejo-Castañeda H, Ormsby C, Gaviño-Gaviño F. Diferencia de respuesta a los antagonistas de GnRH en ciclos de hiperestimulación ovárica más inseminación intrauterina. Ginecol Obstet Mex 2010;78(1):15-28.
6. Barros-Delgadillo JC, Rojas-Ruiz JC, Molina-Munguía AC, Villalobos-Acosta S, Sánchez-Solís V, Barroso-Villa G, Gaviño-Gaviño F. Factores pronóstico de embarazo en inseminación intrauterina. Ginecol Obstet Mex 2006;74:611-25.
7. Kamath MS, Bhave P, Aleyamma TK, Mangalaraj AM, Muthukumar K, George K. Predictive factors for pregnancy after intrauterine insemination: A prospective study of factors affecting outcome. J Hum Reprod Sci. 2010; 3(3):129-34. https://doi.org/10.4103/0974-1208.74154.
8. Ghesquiere SL, Castelain EG, Spiessens C, Meuleman 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;197:589.e1-589.e5. https://doi.org/10.1016/j.ajog.2007.05.016.
9. Rumste V, Custers IM, Vander Veen F, Wely V, Evers JL, Mol BW. The influence of the number of follicles on pregnancy rates in intrauterine insemination with ovarian stimulation: a meta-analysis. Human Reprod Update 2008;14(6):563-70. https://doi.org/10.1093/humupd/dmn034.
10. The ESHRE Capri Workshop Group. Intrauterine insemination. Human Reproduction Update, 2009;15(3) 265-77. https://doi.org/10.1093/humupd/dmp003.
11. Gómez-Palomares JL, Acevedo-Martín B, Chávez M, Manzanarez M, Ricciarelli E, Hernández ER. Multifollicular recruitment in combination with gonadotropin-releasing hormone antagonist increased pregnancy rates in intrauterine insemination cycles. Fertil Steril, 2008;89(3):620-624. https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2007.03.035.
12. Shan Luo, Shangwei Li, Song Jin, Ya Li, Yaoyao Zhang. Effectiveness of GnRH Antagonist in the Management of Subfertile Couples Undergoing Controlled Ovarian Stimulation and Intrauterine Insemination: A Meta- Analysis. Plos one October 9, 2014;9(10):1-9. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0109133
13. Amézquita-Vizcarra LE, Barros-Delgadillo JC, Muñoz-Manrique CG. Tasas de embarazo en el primer ciclo de inseminación intrauterina en pacientes estimuladas con gonadotropinas según el desarrollo folicular y edad. Ginecol Obstet Mex 2017 oct;85(10):659-667.
14. Veltman-Verhulst SM, Hughes E, Ayeleke RO, Cohlen BJ. Intra-uterine insemination for unexplained subfertility (Review). Cochrane Database Syst Rev. http://cochranelibrary-wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD001838.pub5/full