



PROGRESOS de OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA

www.elsevier.es/pog



ORIGINAL

Protocolo *weekend-free* con cetorelix y lutropina alfa en inseminaciones intrauterinas



Marita Espejo-Catena^{a,*}, Josefa Puertos^a, Pedro L. Estela^b,
José E. Serrano^a, María J. Martínez^a, Agustín Calvo^a y Consuelo Aguilar^a

^a Servicio de Ginecología y Obstetricia, Hospital Universitario de La Ribera, Alzira, Valencia, España

^b Área de Diagnóstico Biológico, Hospital Universitario de La Ribera, Alzira, Valencia, España

Recibido el 24 de marzo de 2013; aceptado el 3 de julio de 2014

Disponible en Internet el 10 de agosto de 2014

PALABRAS CLAVE

Cetorelix;
Hormona
foliculoestimulante
recombinante;
Hormona
luteoestimulante
recombinante;
Inseminación
intrauterina;
Protocolo *weekend-free*;
Estimulación ovárica

Resumen

Objetivo: Evaluar la eficacia de un nuevo protocolo de supresión hipofisaria con cetorelix y lutropina alfa (LH recombinante) en la estimulación ovárica con FSH recombinante para evitar las inseminaciones intrauterinas en fin de semana por razones logísticas.

Sujetos y métodos: Estudio prospectivo, abierto y comparativo que incluye 182 parejas que realizaron su primer ciclo de estimulación ovárica para inseminación intrauterina de febrero de 2006 a diciembre de 2009. Se establecieron 2 grupos de estudio en función de la respuesta ovárica y el desarrollo folicular que conducía a una inseminación en fin de semana (grupo A: 91 pacientes) y las primeras 91 parejas cuyo ciclo se completó con la inseminación en días laborables. Los criterios de inclusión fueron: edad de la mujer < 39 años, FSH basal < 10 UI/L, estradiol basal < 80 pg/ml o PRL < 40 ng/ml, índice de masa corporal < 32 kg/m², permeabilidad tubárica bilateral y parámetros seminales con morfología espermática normal > 4% y recuento total de espermatozoides móviles (REM) igual o superior a 10 millones/ml.

Resultados: El total de gestaciones conseguidas en el grupo A fue de 30 (32,9%), mientras que en el grupo B fue de 19 (20,9%), diferencias que no alcanzaron la significación estadística (Chi cuadrado; p = 0,066).

Conclusión: La supresión hipofisaria con cetorelix y LH recombinante, administrados en forma de dosis múltiple en un protocolo de estimulación ovárica controlada con FSH recombinante para inseminación intrauterina, es seguro para evitar las inseminaciones en fin de semana por razones logísticas.

© 2013 SEGO. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: maritaespejo@gmail.com (M. Espejo-Catena).

KEYWORDS

Cetrorelix;
Recombinant FSH;
Recombinant LH;
Intrauterine
insemination;
«Weekend-free»
protocol;
Ovarian stimulation

A weekend-free protocol with cetrorelix and recombinant luteinizing hormone in intrauterine inseminations

Abstract

Objective: To evaluate the efficacy of a new protocol for pituitary suppression with cetrorelix and recombinant luteinizing hormone (LH) for ovarian stimulation with recombinant follicle-stimulating hormone (FSH) to avoid weekend intrauterine inseminations for logistical reasons.

Subjects and methods: This prospective, open, comparative study included 182 couples who underwent their first cycle of ovarian stimulation for intrauterine insemination between February 2006 and December 2009. Two study groups were established based on ovarian response and follicular development: one group that required weekend insemination (Group A: 91 patients) and another consisting of the first 91 couples whose cycles were completed with insemination on weekdays (Group B: 91 patients). The following inclusion criteria were applied: women aged < 39 years, baseline FSH < 10 IU/L, baseline estradiol < 80 pg/ml or prolactin (PRL) < 40 ng/ml, body mass index < 32 kg/m², bilateral tubal permeability and seminal parameters with normal sperm morphology > 4%, and total motile sperm count (MSC) equal to or greater than 10 million/ml.

Results: The total number of pregnancies achieved in group A was 30 (32.9%), while 19 (20.9%) were achieved in group B. This difference was not significant ($\chi^2 P = .066$).

Conclusion: Pituitary suppression with cetrorelix, administered in multiple doses with recombinant LH and recombinant FSH during a protocol of controlled ovarian stimulation for intrauterine insemination, allows weekend inseminations to be safely avoided for logistical reasons.

© 2013 SEGO. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La inseminación intrauterina constituye uno de los primeros escalones terapéuticos en reproducción asistida.

Muchos estudios han demostrado que la asociación de esta técnica con tratamientos de inducción de la ovulación mejora sus resultados^{1,2}, y que el uso de gonadotropinas incrementa las tasas de gestación cuando se compara con el uso de citrato de clomifeno^{3,4}.

La inseminación intrauterina, combinada con protocolos de estimulación ovárica, es relativamente asequible a todos los centros públicos y privados, con una efectividad que oscila entre un 8-18% de gestaciones por ciclo de tratamiento^{1,2,5-7}.

Son muchos los factores que influyen en los resultados de estos tratamientos, pero uno de ellos, la aparición de picos prematuros de hormona luteinizante (LH) en el transcurso de la estimulación ovárica controlada, reduce significativamente las posibilidades de éxito con esta técnica⁸.

En la práctica clínica la prevención de los picos espontáneos de LH en ciclos de fecundación *in vitro* o microinyección espermática se realiza mediante la administración de análogos de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH). Sin embargo, en los tratamientos para inseminación artificial la supresión hipofisaria no se realiza de forma rutinaria, a pesar de que se han publicado porcentajes nada despreciables de ovulaciones espontáneas del 24 al 35% de los ciclos iniciados⁹⁻¹¹.

Análogos agonistas y antagonistas de GnRH tienen el mismo efecto de inhibición de la actividad hipofisaria, aunque la acción de los antagonistas es inmediata, bloqueando los receptores de GnRH sin el fenómeno *flare-up* de los

agonistas y provocando una reducción rápida y muy marcada de los niveles séricos de LH^{12,13}.

La inmediatez de la inhibición hipofisaria por parte de los antagonistas de GnRH ha sido aprovechada en los ciclos de inseminación intrauterina para reducir el porcentaje de picos espontáneos de LH¹⁴⁻¹⁶ y conseguir que muchos grupos de trabajo mejoren sus tasas de gestación con nuevos protocolos de tratamiento que incluyen alguno de los antagonistas comercializados en la actualidad: cetrorelix (Cetrotide® Merck-Serono-España) o ganirelix (Orgalutran® MSD-España)^{11,15,17}.

Una de las ventajas que ofrece la inhibición del pico de LH en las inseminaciones artificiales es la posibilidad de flexibilizar los controles y programar la inseminación en días laborables, evitando los fines de semana y disminuyendo la tasa de cancelación de tratamientos por no disponibilidad de personal de la consulta de salud reproductiva en esos días, o reduciendo la sobrecarga asistencial del equipo de atención continuada hospitalaria^{18,19}.

No obstante, el efecto de la reducción profunda e inmediata de la secreción de LH con la introducción de los antagonistas de GnRH en fases tardías de la estimulación ovárica (folículos de diámetro mayor, igual o superior a 17 mm) puede interferir en la maduración final del folículo dominante y la competencia ovocitaria, que requiere de un sustrato de hormona luteinizante que fomente la síntesis de andrógenos precursores de estradiol^{20,21}.

El objetivo de este estudio es evaluar la eficacia de un nuevo protocolo de supresión hipofisaria con cetrorelix para evitar las inseminaciones intrauterinas en fin de semana, en el que la estimulación ovárica controlada con

FSH recombinante se complementó con LH recombinante al introducir el antagonista de GnRH.

Métodos

Diseño y criterios de inclusión

Estudio prospectivo, abierto y comparativo que incluye 182 pacientes de raza blanca que realizaron su primer ciclo de estimulación ovárica para inseminación intrauterina en la Consulta de Ginecología Funcional del Hospital Universitario de La Ribera, en Alzira, desde febrero de 2006 hasta diciembre de 2009. Se establecieron 2 grupos de estudio en función de la respuesta ovárica y el desarrollo folicular que conducía a una inseminación en fin de semana (grupo A: 91 pacientes) y las primeras 91 parejas cuyo ciclo se completó con la inseminación en días laborables (grupo B) y que constituía el grupo control.

Los criterios de inclusión fueron: edad de la mujer inferior a 39 años, perfil hormonal ovárico basal con valores de FSH < 10 UI/l, estradiol < 80 pg/ml o PRL < 40 ng/ml, índice de masa corporal inferior a 32 kg/m², permeabilidad tubárica bilateral constatada mediante histerosalpingografía y parámetros seminales normales según criterios de la Organización Mundial de la Salud, con normalidad espermática superior a 4% y recuento de espermatozoides móviles (REM) en una capacitación seminal diagnóstica igual o superior a 10 millones/ml.

Preparación seminal

Las muestras seminales para la inseminación intraútero se recogieron por masturbación después de 3-5 días de abstinencia sexual y fueron entregadas para su procesamiento en los 30 min siguientes de su recogida.

Se incubó el semen 30 min a 37 °C y tras su licuefacción se determinó el volumen y la viscosidad. La motilidad y la concentración inicial de espermatozoides se calculó utilizando la cámara Makler (Sefi-Medical Instruments Ltd.).

La técnica empleada para capacitar el semen fue el *swim-up*. Para lavar el semen se empleó el medio Sperm Preparation Medium 60 ML (Medicult®). La incubación se realizó a 37 °C y 5% de CO₂ durante 45 min sobre una gradilla inclinada con ese mismo medio de cultivo.

Finalmente, se determinó la concentración de espermatozoides móviles en el capacitado utilizando la cámara de Makler.

Protocolos de estimulación

Las pacientes recibieron tratamiento con 50-75 UI de FSH recombinante al día (Gonal F® Merck-Serono-España n = 229; Puregon® MSD-España n = 152) comenzando en los primeros 5 días del ciclo tras comprobar el reposo ovárico mediante ecografía transvaginal.

La respuesta al tratamiento se evaluó ecográficamente a partir del 5.º día de estimulación, y tanto los controles como las dosis se ajustaron individualmente, incrementando la cantidad de FSH recombinante diaria si no se evidenciaba respuesta después de 7 días de estimulación.

Las pacientes que durante la monitorización ecográfica en jueves presentaban entre uno y 3 folículos de tamaño igual a 17-18 mm de diámetro mayor o 19-20 mm en viernes, fueron incluidas en el grupo de pacientes que recibió el antagonista de la GnRH cetorelix (Cetrotide®) para frenar el pico prematuro de LH y evitar la inseminación en fin de semana.

Se empleó la pauta de dosis múltiple (0,25 mg/día) hasta el sábado o el domingo, día en que se recomendó la administración de hCG recombinante (Ovitrelle® 250 µg/0,5 ml Merck-Serono-España) para inducir la ovulación.

A partir de la administración de cetorelix se continuó con la estimulación conjunta de FSH recombinante y LH recombinante (Luveris® Merck-Serono-España), esta a dosis de 75 UI al día, hasta 24 h antes de la administración de hCG.

En el grupo de pacientes en que la monitorización ecográfica llevó a planificar la inseminación intrauterina en días laborables se mantuvo la estimulación ovárica con FSH recombinante hasta conseguir un diámetro mayor, igual o superior a 18 mm en uno a 3 folículos, momento en que se recomendó la inyección subcutánea de HCG recombinante.

Técnica de inseminación y soporte de fase lútea

Se realizó una sola inseminación intraútero a las 36-40 h de administrar la HCG recombinante.

El semen se depositó en el útero utilizando un catéter flexible desechable (Gynetics®), instilando 0,4-0,5 ml intraútero y las pacientes permanecieron en reposo tras la técnica entre 5-10 min.

Todas las pacientes recibieron tratamiento durante la fase lútea con progesterona micronizada vía vaginal, a dosis de 200 mg/día durante 15 días, continuando con el tratamiento en el caso de test de embarazo positivo en orina.

Gestaciones

El diagnóstico de la gestación se realizó mediante la determinación cualitativa de betaHCG en orina 2 semanas después de la inseminación intrauterina.

Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó mediante el programa SPSS 18.0.0 (SPSS Inc.) Los datos han sido expresados como media ± desviación estándar. Las medias de las variables cuantitativas normales fueron comparadas con la prueba «t» de Student, las no normales con el test de Mann-Whitney y para las variables cualitativas se empleó el test de Chi cuadrado. Se consideraron diferencias significativas para $p < 0,05$.

Resultados

Las características basales de ambos grupos eran similares, y no encontramos diferencias estadísticamente significativas al comparar las medias de edad de ambos miembros de la pareja, del tiempo medio de esterilidad, de los niveles séricos basales de FSH de la mujer, de los parámetros seminales en fresco y tras capacitación diagnóstica del varón (tabla 1), ni en el recuento de espermatozoides móviles en

Tabla 1 Características basales de la población de estudio

	Grupo antagonistas (n = 91)		Grupo control (n = 91)		
	Media	DE	Media	DE	
Edad mujer (años)	30,74	3,66	31,39	3,74	NS
Edad varón (años)	33,40	4,51	33,12	3,89	NS
Tiempo de esterilidad (años)	1,89	1,11	2,30	2,11	NS
Índice de masa corporal de la mujer (kg/m ²)	23,49	3,53	23,58	4,00	NS
FSH (UI/l)	7,17	1,72	6,92	1,63	NS
Estradiol (pg/ml)	49,49	15,57	43,03	13,75	p = 0,003
Recuento de espermatozoides en fresco (mill/ml)	117,07	75,04	106,34	62,55	NS
Motilidad espermática a + b (%)	67,92	10,98	68,02	11,60	NS
Normalidad espermática (%)	14,02	8,02	13,95	7,54	NS
Recuento total de espermatozoides móviles (mill/ml)	36,84	25,48	36,16	30,73	NS

Tabla 2 Número de folículos hallados en último control ecográfico

	Grupo antagonistas (n = 91)		Grupo control (n = 91)		
	Media	DE	Media	DE	
N.º folículos > 14 mm de diámetro mayor	1,92	1,36	1,87	1,12	NS
N.º folículos > 15 mm de diámetro mayor	1,58	0,66	1,47	0,65	NS

el momento de la inseminación (grupo de antagonistas: 49,19 ± 38,01 vs grupo control: 46,22 ± 39,00; p = 0,584).

Sí encontramos unas concentraciones de estradiol sérico basales (practicados en el 3.º-5.º día de ciclo) diagnósticas ligeramente elevadas en el grupo de pacientes que recibió tratamiento para evitar la inseminación en fin de semana, y la diferencia fue estadísticamente significativa (49,49 ± 15,57 pg/ml vs 43,03 ± 13,75 pg/ml; p = 0,003) (tabla 1).

Cuando se comparó el número de folículos de diámetro igual o superior a 16 mm hallados en el último control ecográfico practicado, aunque la media fue ligeramente superior en el grupo que recibió cetrorelix y LH recombinante (1,58 ± 0,66 vs 1,47 ± 0,65), las diferencias no fueron estadísticamente significativas (p = 0,2130). Estos mismos datos se encontraron al comparar el número de folículos totales de tamaño superior a 14 mm (1,92 ± 1,36 vs 1,87 ± 1,12; p = 0,996) (tabla 2).

El número de gestaciones conseguidas en el grupo que recibió tratamiento adicional para evitar la inseminación en fin de semana fue de 30 (32,9%) mientras que en las primeras 91 parejas que recibieron el tratamiento estándar y completaron la inseminación intrauterina de lunes a viernes fue

de 19 (20,9%), diferencias que no alcanzaron significación estadística (Chi cuadrado: p = 0,066).

Del total de gestaciones conseguidas 3 fueron gemelares (ninguna de alto orden) y 10 terminaron en aborto precoz. Al comparar ambos grupos tampoco encontramos diferencias significativas en cuanto al número de gestaciones múltiples (p = 0,842) ni al número de abortos ocurridos (p = 0,929) (tabla 3).

Discusión

Los protocolos *weekend-free* en inseminación intrauterina se basan en la introducción de fármacos antagonistas de GnRH. Estos se utilizan ampliamente en los tratamientos de hiperestimulación ovárica controlada de ciclos de fecundación *in vitro*/microinyección espermática (FIV/ICSI) por su efecto inhibidor del pico prematuro de LH.

Frente a los agonistas, los antagonistas de GnRH tienen la ventaja de inducir una supresión hipofisaria profunda e inmediata, mucho más acusada para la LH que para la FSH²².

Aunque existen diferentes protocolos de tratamiento, el que emplea dosis múltiples a partir del hallazgo ecográfico de un folículo de tamaño igual o superior a 14 mm es el que, probablemente, goza de mayor aceptación.

La rapidez de acción de los antagonistas ha sido aprovechada por algunos autores para evitar las inseminaciones en fin de semana por razones logísticas, manteniendo unas tasas de gestación semejantes a las conseguidas cuando la inseminación se realizaba en días laborables^{18,19}.

Estos datos concuerdan con los que hemos hallado en nuestro estudio, donde no solo no hemos evidenciado un compromiso de las tasas de gestación de las parejas en las que se aplicó el protocolo de tratamiento para evitar la inseminación en fin de semana, si no que, en este grupo,

Tabla 3 Resultados gestacionales

	Grupo antagonistas (n = 91)	Grupo control (n = 91)	
Gestaciones	30 (32,9%)	19 (20,9%)	NS
Gestaciones múltiples	2 (6,67%)	1 (5,26%)	NS
Abortos precoces	6 (20%)	4 (21,05%)	NS

observamos una tendencia estadísticamente no significativa hacia una mayor probabilidad de embarazo (32,9 vs 20,9%).

La introducción de los antagonistas de GnRH con tamaños foliculares mayores a los protocolizados en los ciclos de FIV/ICSI pudiera suponer un mayor número de casos de ovulación prematura, lo cual condicionaría los resultados de gestación.

Los datos publicados en la literatura internacional en los que se han empleado antagonistas de GnRH para evitar las inseminaciones en fin de semana solo reportan un caso de ovulación prematura¹⁸, concluyendo que la introducción de cetrorelix con diámetros superiores a 17 mm puede ser útil para prolongar la estimulación ovárica en inseminación intrauterina.

Aunque en nuestro estudio este no es un parámetro que se analizó (la aparición de picos espontáneos de LH), el grupo que recibió tratamiento adicional para evitar la técnica en fin de semana inició el protocolo de cetrorelix y LH recombinante con folículos dominantes de diámetro mayor entre 17 y 20 mm, sin que ello redujera sus posibilidades de gestación, por lo que coincidimos con Checa et al. en que este protocolo de tratamiento puede ser aplicado con seguridad.

En nuestro estudio, al igual que en el publicado por Checa¹⁸, la tasa de gestación por ciclo fue superior en el grupo de pacientes tratadas con antagonistas de GnRH, aunque sin encontrar diferencias estadísticamente significativas.

Otros autores, sin embargo, han publicado tasas de gestación por ciclo significativamente superiores cuando introducían antagonistas de GnRH en ciclos de inseminación intrauterina^{23,24}, y concluyen que este incremento se debería no tanto a la inhibición de los picos espontáneos de LH como al hecho de que la supresión hipofisaria permitiría incrementar el número de folículos maduros el día de hCG.

En este sentido el análisis estadístico de nuestros datos muestra que las pacientes que recibieron tratamiento con antagonistas presentaron un mayor número de folículos de tamaño igual o superior a 15 y 16 mm en el último control ecográfico, y que la prolongación de la estimulación ovárica puede haber conducido a que alcanzaran una mayor competencia ovocitaria e influyera en el número de gestaciones conseguidas.

En conclusión, podemos afirmar que la introducción de antagonistas de GnRH a dosis múltiples, junto a 75 UI de LH recombinante en un protocolo de estimulación ovárica con 50-75 UI de FSH recombinante para evitar las inseminaciones en fin de semana por razones logísticas es un protocolo seguro que no reduce las tasas de gestación por ciclo.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes y que todos los pacientes incluidos en el estudio han recibido información suficiente y han dado su consentimiento informado por escrito para participar en dicho estudio.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Guzick DS, Carson SA, Coutifaris C, Overstreet JW, Factor-Litvak P, Steinkampf MP, et al. Efficacy of superovulation and intrauterine insemination in the treatment of infertility. *N Engl J Med*. 1999;340:177–83.
2. Verhulst SM, Cohlen BJ, Hughes E, Te Velde E, Heineman MJ. Intra-uterine insemination for unexplained subfertility. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;CD001838.
3. Matorras R, Diaz T, Corcostegui B, Ramón O, Pijoan JI, Rodríguez-Escudero FJ. Ovarian stimulation in intrauterine insemination with donor sperm: A randomized study comparing clomiphene citrate in fixed protocol versus highly purified urinary FSH. *Hum Reprod*. 2002;17:2107–11.
4. Cantineau AE, Cohlen BJ, Heineman MJ. Ovarian stimulation protocols (anti-oestrogens, gonadotrophins with and without GnRH agonists/antagonists) for intrauterine insemination (IUI) in women with subfertility. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;CD005356.
5. Dodson WC, Haney AF. Controlled ovarian hyperstimulation and intrauterine insemination for treatment of infertility. *Fertil Steril*. 1991;55:457–67.
6. Estela P, Espejo MG, Naranjo M, Guerrero FA. La inseminación intrauterina en un centro no especializado, primera aproximación a la terapia de la esterilidad. *RIF*. 2004;5:5–11.
7. Crosignani PG, Somigliana E. Effect of GnRH antagonists in FSH mildly stimulated intrauterine insemination cycles: A multicentre randomized trial. *Hum Reprod*. 2007;22:500–5.
8. Cantineau AE, Cohlen BJ. The prevalence and influence of luteinizing hormone surges in stimulated cycles combined with intrauterine insemination during a prospective cohort study. *Fertil Steril*. 2007;88:107–12.
9. Ragni G, Alagna F, Brigante C, Riccaboni A, Colombo M, Somigliana E, et al. GnRH antagonists and mild ovarian stimulation for intrauterine insemination: A randomized study comparing different gonadotrophin dosages. *Hum Reprod*. 2004;19:54–8.
10. Lambalk CB, Leader A, Olivennes F, Fluker MR, Andersen AN, Ingerslev J, et al. Treatment with the GnRH antagonist ganirelix prevents premature LH rises and luteinization in stimulated intrauterine insemination: Results of a double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Hum Reprod*. 2006;21:632–9.
11. Allegra A, Marino A, Coffaro F, Scaglione P, Sammartano F, Rizza G, et al. GnRH antagonist-induced inhibition of the premature LH surge increases pregnancy rates in IUI-stimulated cycles. A prospective randomized trial. *Hum Reprod*. 2007;22:101–8.
12. Albano C, Smits J, Camus M, Riethmüller-Winzen H, VanSteirteghem A, Devroey P. Comparison of different doses of gonadotropin-releasing hormone antagonist Cetrorelix during controlled ovarian hyperstimulation. *Fertil Steril*. 1997;67:917–22.
13. Fujimoto VY, Monroe SE, Nelson LR, Downey D, Jaffe RB. Dose-related suppression of serum luteinizing hormone in women by a potent new gonadotropin-releasing hormone antagonist (Ganirelix) administered by intranasal spray. *Fertil Steril*. 1997;67:469–73.
14. Steward RG, Gill I, Williams DB, Witz CA, Griffith J, Haddad GF. Cetrorelix lowers premature luteinization rate in gonadotropin

- ovulation induction—intrauterine insemination cycles: A randomized-controlled clinical trial. *Fertility Steril.* 2011;95:434–6.
15. Kosmas IP, Tatsioni A, Kolibianakis EM, Verpoest W, Tournaye H, Van der Elst J, et al. Effects and clinical significance of GnRH antagonist administration for IUI timing in FSH superovulated cycles: A meta-analysis. *Fertil Steril.* 2008;90:367–72.
 16. Cantineau AE, Cohlen BJ, Klip H, Heineman MJ. The addition of GnRH antagonists in intrauterine insemination cycles with mild ovarian hyperstimulation does not increase live birth rates—a randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *Hum Reprod.* 2011;26:1104–11.
 17. Bakas P, Konidaris S, Liapis A, Gregoriou O, Tzanakaki D, Creatsas G. Role of gonadotropin-releasing hormone antagonist in the management of subfertile couples with intrauterine insemination and controlled ovarian stimulation. *Fertil Steril.* 2011;95:2024–8.
 18. Checa MA, Prat M, Robles A, Carreras R. Use of gonadotropin-releasing hormone antagonists to overcome the drawbacks of intrauterine insemination on weekends. *Fertil Steril.* 2006;85:573–7.
 19. Matorras R, Ramón O, Expósito A, Corcóstegui B, Ocerin I, González-Lopera S, et al. Gn-RH antagonists in intrauterine insemination: The weekend-free protocol. *J Assist Reprod Gen.* 2006;23:51–4.
 20. Hillier S. Gonadotropic control of ovarian follicular growth and development. *Mol Cell Endocrinol.* 2001;179:39–46.
 21. Kol S. To add or not to add LH: consideration of LH concentration changes in individual patients. *RBM.* 2005;11:664–6.
 22. Olivennes F, Cunha-Filho JS, Fanchin R, Bouchard P, Frydman R. The use of GnRH antagonists in ovarian stimulation. *Hum Reprod Update.* 2002;8:279–90.
 23. Gómez-Palomares JL, Juliá B, Acevedo-Martín B, Martínez-Burgos M, Hernández ER, Ricciarelli E. Timing ovulation for intrauterine insemination with a GnRH antagonist. *Hum Reprod.* 2005;20:368–72.
 24. Gómez-Palomares JL, Acevedo-Martín B, Chávez 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;89:620–4.