

**UNIVERSIDAD AUTONOMA DE BARCELONA**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA, GINECOLOGIA Y**

**OBSTETRICIA Y MEDICINA PREVENTIVA**

**PROGRAMA DE DOCTORADO EN PEDIATRIA,**

**OBSTETRICIA Y GINECOLOGIA**

**TESIS DOCTORAL**

**“Ensayo clínico, prospectivo, aleatorizado y comparativo,  
para determinar la eficacia y seguridad de dos protocolos  
para hiperestimulación ovárica controlada en mujeres que  
van a ser tratadas con inseminación artificial y que han  
sido diagnosticadas de esterilidad de origen desconocido”**

**EudraCT: 2009-014552-30. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01376999**

**AUTOR: Ana Robles Corchado.**

**DIRECTORES: Dr. Ramón Carreras Collado.**

**Dr. M.A Checa Vizcaíno.**

**Barcelona, 2014.**



Al meu home, Manel, per ser la persona més important del meu món. Sense tú,  
amor meu, no existirien els nostres fills, La Martina i en Marc que són la meva  
vida.

Als meus pares pel seu suport i amor incondicional.

Als meus germans, La Mar i l' Andrés, perquè sempre han estat en els moments  
difícils.



## AGRADECIMIENTOS:

Al Profesor Ramón Carreras Collado, director de esta tesis por guiarme y enseñarme desde mis inicios en esta profesión.

Al Dr. Miguel Ángel Checa, director de esta tesis, profesor, compañero y amigo, por apoyarme siempre y motivarme a ser mejor en mi profesión y por ayudarme a acabar la presente tesis.

A todos mis compañeros de la Unidad de Reproducción asistida que han colaborado en este estudio; A María Prat, que es la persona más buena y dulce que he conocido. A nuestra enfermera, Mercè Bruguera, excelente profesional y mejor persona, siempre dispuesta a ayudar a todo el mundo y a darme cariño cada día en la consulta. A Arturo Garrido, por su buen humor y por ser un compañero excepcional.

A todos mis compañeros y amigos del Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital del Mar; A todos los médicos adjuntos del hospital de Mar que han sido mis mentores y con los que he compartido momentos muy difíciles pero también muchas risas (Mar, Maite, Maite López-Yarto, Toni, Domi, Jose Luis, Ricardo, Dolors, Gemma, Josep Maria, Elena, Carol, Eli, Sergio, Marina, Fernando, Pere...) .Llevo un pedacito de vosotros dentro de mí, soy lo que soy en mi profesión gracias a vosotros. Siempre os estaré muy agradecida por ello.

A nuestra secretaria, Mar Morales, que es un sol.

A todos los residentes del Hospital del Mar, ellos son el motor de nuestro servicio. Su alegría, entusiasmo y vitalidad se me contagian cada día en la consulta.

A todos los demás profesionales que trabajan en nuestro servicio, enfermeras, comadronas y auxiliares que también me han aportado muchos conocimientos y ayuda en todo momento.

A la fundación IMIM por su colaboración.

---

## INDICE DE CONTENIDOS

---

1. INTRODUCCION .....	1
1.1 DEFINICION DE ESTERILIDAD .....	1
1.2 DATOS DEMOGRAFICOS SOBRE LA ESTERILIDAD EN NUESTRO ENTORNO .....	1
1.3 ESTERILIDAD DE ORIGEN DESCONOCIDO.....	5
1.3.1 DIAGNOSTICO DE LA ESTERILIDAD DE ORIGEN DESCONOCIDO.....	6
1.3.2 TRATAMIENTO DE LA EOD.....	11
1.3.2.1 HIPERESTIMULACION OVARICA CONTROLADA.....	11
1.3.2.2 INSEMINACION ARTIFICIAL .....	14
1.3.2.3 PREPARACION SEMINAL .....	16
1.3.2.4 EFECTIVIDAD DE LA INSEMINACION ARTIFICIAL .....	17
1.3.2.5 COMPLICACIONES DE LA ESTIMULACION OVARICA. SINDROME DE HIPERESTIMULACION OVARICA Y EMBARAZO MULTIPLE.....	25
2. JUSTIFICACION DEL ESTUDIO .....	33
3. OBJETIVO Y FINALIDAD DEL ESTUDIO .....	35
4. DISEÑO DEL ESTUDIO .....	37
4.1 MATERIAL Y METODOS.....	37
4.2 SELECCION DE PACIENTES.....	37

---

4.3 CRITERIOS DE INCLUSION .....	40
4.4 CRITERIOS DE EXCLUSION .....	41
4.5 CRITERIOS DE INTERRUPCION / FINALIZACION DEL ESTUDIO .....	42
4.5.1 FINALIZACION DEL ESTUDIO.....	43
4.6 RETIRADA DE LOS PACIENTES DEL ESTUDIO .....	43
4.7 VALORACION DE LA SEGURIDAD DURANTE EL ESTUDIO .....	45
4.7.1 ACONTECIMIENTOS ADVERSOS.....	45
4.7.2 CLASIFICACION DE LOS ACONTECIMIENTOS ADVERSOS .....	47
4.8 FARMACOS UTILIZADOS EN EL ESTUDIO.....	49
4.8.1 MEDICACION NO PERMITIDA.....	51
4.9 GRUPOS DE ESTUDIO .....	52
4.9.1 RANDOMIZACION .....	52
4.10 CONTROL ECOGRAFICO .....	54
4.11 DETERMINACION DE LOS NIVELES DE ESTRADIOL SERICO EL DIA DE LA ADMINISTRACIÓN DE LA hCGr.....	55
4.12 CAPACITACION DE SEMEN PREVIA REALIZACION DE LA IA .....	56
4.13 ESTADISTICA.....	58
4.13.1 CALCULO DEL TAMAÑO MUESTRAL .....	58
4.13.2 ANALISIS DE LAS VARIABLES .....	58
4.13.3 VARIABLE PRINCIPAL Y VARIABLES SECUNDARIAS.....	59
5. RESULTADOS.....	63
5.1 PACIENTES INCLUIDAS EN EL ANALISIS ESTADISTICO .....	63
5.2 DESCRIPCION DE LAS CARACTERISTICAS BASALES DE LA POBLACION DE ESTUDIO .....	65

---

5.3 TASA DE EMBARAZO EN LOS DOS GRUPOS DE ESTUDIO.....	67
5.4 TASA DE EMBARAZO MULTIPLE EN LOS DOS GRUPOS DE ESTUDIO..	67
5.5 TASA DE ABORTO EN LOS DOS GRUPOS DE ESTUDIO .....	67
5.6 MEDIA DE DIAS DE ADMINISTRACION DE FSHr EN LOS DOS GRUPOS DE ESTUDIO y DOSIS DE FSHr.....	68
5.7 TASA DE FOLICULOS INTERMEDIOS EN LOS DOS GRUPOS DE ESTUDIO .....	68
5.8 NIVELES DE ESTRADIOL PLASMATICO EL DIA DE LA hCGr.....	69
5.9 TASA DE CANCELACION POR HIPERRESPUESTA.....	69
5.10 TASA DE SINDROME DE HIPERESTIMULACION OVARICA .....	70
5.11 ANALISIS DE LOS RESULTADOS EXCLUYENDO LOS CICLOS CANCELADOS POR HIPERRESPUESTA .....	71
5.12 DIFERENCIAS ENTRE LOS GRUPOS DE ESTUDIO ENTRE LAS PACIENTES GESTANTES .....	76
5.13 ANALISIS DE LOS CICLOS CANCELADOS POR HIPERRESPUESTA .....	78
5.14. DIFERENCIAS ENTRE LAS PACIENTES CANCELADAS POR HIPERRESPUESTA Y LAS QUE LLEGARON A IA .....	79
5.15 ANALISIS DE LOS CICLOS QUE PRESENTARON SHO.....	80
6. DISCUSION .....	83
6.1 EMBARAZO CLINICO .....	89
6.2 EMBARAZO MULTIPLE .....	91
6.3 HIPERRESPUESTA.....	93
6.4 ABORTO .....	96

---

6.5 SINDROME DE SHO .....	96
6.6 DURACION DEL TRATAMIENTO Y DOSIS DE GONADOTROFINAS UTILIZADAS.....	99
7. LIMITACIONES DEL ESTUDIO .....	101
8. APORTACIONES DEL ESTUDIO .....	103
9. CONCLUSIONES .....	105
10. BIBLIOGRAFIA .....	107
11. ANEXOS .....	125

# **1. INTRODUCCION**

---

## **1.1 DEFINICION DE ESTERILIDAD**

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define la esterilidad como una enfermedad del sistema reproductivo que se caracteriza por la no consecución de un embarazo clínico tras 24 meses o más de relaciones sexuales habituales sin anticoncepción (Zegers-Hochschild, et al., 2009). La sociedad Española de Fertilidad (SEF), La sociedad Americana de Medicina de la Reproducción (ASRM) y la Sociedad Europea de Reproducción Humana y Embriología (ESHRE) hablan de un plazo de tiempo de 12 meses.

Este período de tiempo no se ha elegido de forma arbitraria, sino que se basa en un estudio clásico en el que se evalúa la posibilidad de embarazo de las parejas fértiles. Según este trabajo, la probabilidad de embarazo de las parejas fértiles es de un 20% al mes, llegando a un 93% la probabilidad acumulada de embarazo a lo largo de un año (Marvani et al., 1983).

## **1.2 DATOS DEMOGRAFICOS SOBRE LA ESTERILIDAD EN NUESTRO ENTORNO**

En España se estima que casi un 15% de las parejas en edad reproductiva tienen problemas de esterilidad y existen cerca de un millón de parejas que

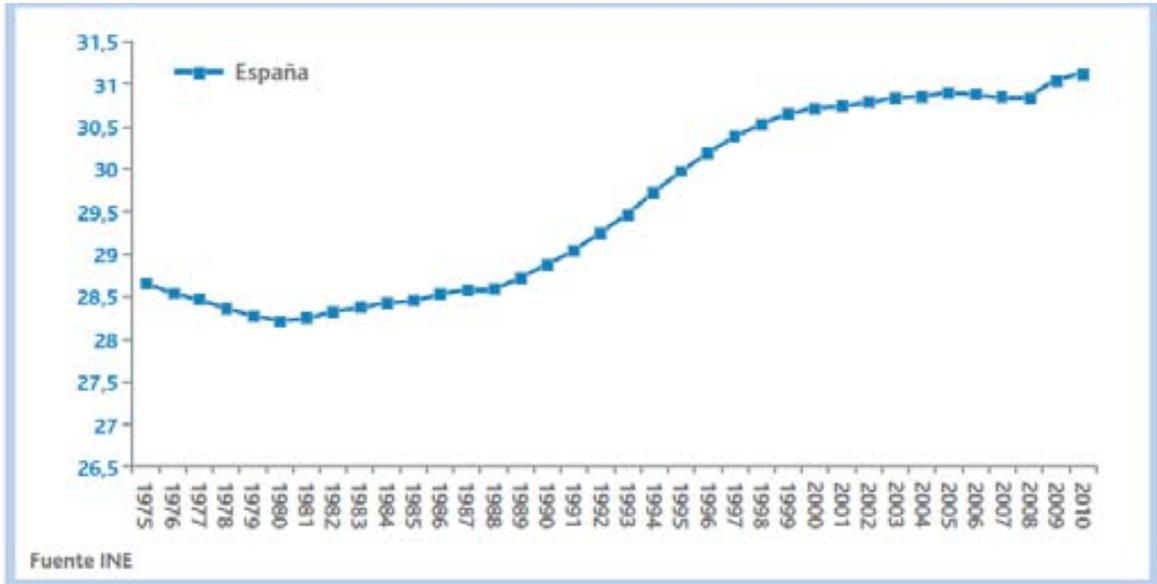
demandan asistencia reproductiva. Esto supone que aproximadamente una de cada 7 parejas en edad reproductiva va a presentar dificultades para tener descendencia. Esta incidencia parece incrementarse en los últimos años según datos epidemiológicos debido a factores fisiológicos, factores contaminantes ambientales y factores sociodemográficos.

Las tasas de fertilidad de Europa han descendido hasta 1,41 hijos por mujer en los últimos 50 años (Europe In Figures. Eurostat Yearbook, 2009).

En España según datos del 2010 del instituto nacional de estadística (INE) se calcula un índice que hijos por mujer de 1,38. Se calcula que se necesitan 2,1 hijos por mujer para mantener un equilibrio poblacional y evitar poblaciones más envejecidas que dificultan el crecimiento económico.

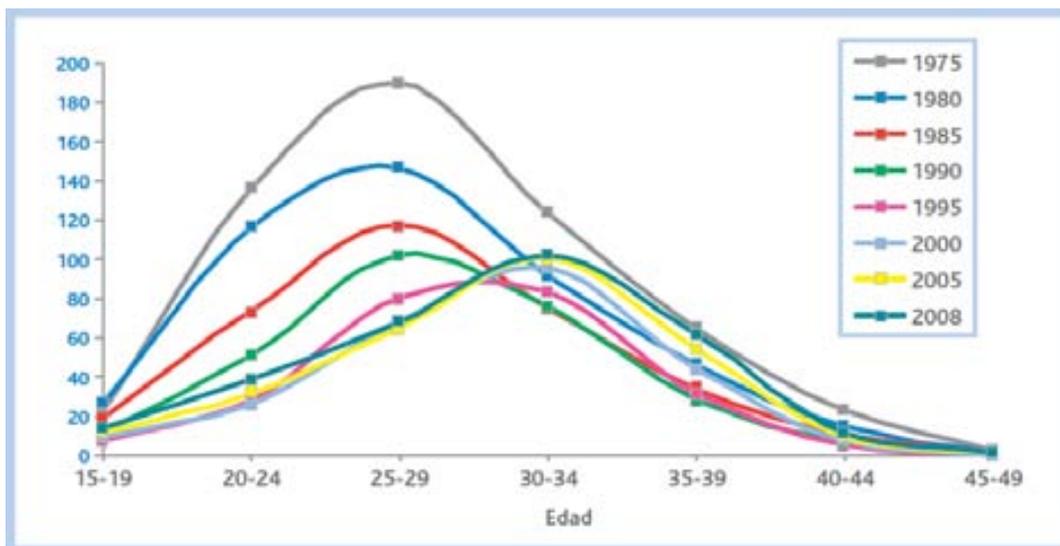
Se sabe que la edad es uno de los principales determinantes en el aumento de la incidencia de la esterilidad. La edad media del primer hijo en nuestro país ha ido aumentando progresivamente desde 1975 hasta 2010, momento en el que se sitúa en los 31,5 años. Figuras 1 y 2.

**Figura 1.** Aumento de la edad media del primer hijo de las mujeres Españolas desde 1975 hasta 2010.



CF (Fuente EUROSTAD 2011)

**Figura 2.** Evolución en la edad del primer hijo en España desde 1975 hasta 2008.



CF (Fuente EUROSTAD 2011)

Cuando nos encontramos ante una situación de esterilidad se deben estudiar simultáneamente ambos miembros de la pareja.

Existen circunstancias en las que se aconseja el inicio del estudio de esterilidad antes de que transcurra un año. Este es el caso de las parejas en las que la mujer es mayor de 35 años. En ellas se debe recomendar iniciar un estudio de fertilidad cuando existe una incapacidad para concebir pasados 6 meses (debido a un aumento en la incidencia de problemas reproductivos al aumentar la edad materna) (Collins et al., 1989; Collins et al., 1995).

Las causas de esterilidad son en un 30% de los casos de origen femenino (principalmente disfunciones ovulatorias), un 30% de causa masculina, un 10% de causa mixta y en un 30% de los casos tras completar el estudio sigue sin identificarse la causa. Este grupo se clasifica como esterilidad de origen desconocido (EOD) (Ray, A et al., 2012)

### 1.3 ESTERILIDAD DE ORIGEN DESCONOCIDO

Una de las teorías existentes es que dentro de la EOD se encuentren parejas en el extremo inferior de la distribución normal de la eficacia reproductora. También se postula la posibilidad de que se incluyan en este “cajón de sastre” a pacientes que presenten disfunciones en las células germinales (espermatozoides y/o ovocitos), en la implantación y/o desarrollo embrionario. Todas estas disfunciones no se pueden diagnosticar con los métodos habituales utilizados. Muchas veces el diagnóstico de estas anomalías antes descritas es por exclusión tras realizar múltiples intentos de gestación con diferentes técnicas de reproducción asistida (Crosignani et al., 1993).

Es conocido también que la fecundidad media de las parejas con EOD es significativamente inferior a las tratadas. Se calcula una fecundidad media de entre un 2-4% mientras que en la población fértil es de un 20-25%. Es decir, las parejas con EOD que no reciben tratamiento tienen un 80-90% menos probabilidad de embarazo que las parejas fértiles normales. Por otra parte, se ha visto que sin realizar tratamientos hasta un 60,2% de las parejas diagnosticadas de EOD podrían llegar a concebir espontáneamente en un periodo de 6 años (Guzick et al., 1998).

Es importante de cara a asesorar a estas parejas de que cuanto mayor sea el tiempo de esterilidad previo al inicio del diagnóstico, menores serán las posibilidades de conseguir gestación. Se calcula que la posibilidad de conseguir gestación a partir de los tres años disminuye un 24% por año adicional que persista la esterilidad. Así mismo debemos insistir en la importancia de la edad

materna en el pronóstico reproductivo. El aumento en la edad de la mujer disminuye significativamente las posibilidades de éxito. El antecedente de embarazos previos (esterilidad secundaria), mejora las posibilidades de conseguir una nueva gestación.

### **1.3.1 DIAGNOSTICO DE LA ESTERILIDAD DE ORIGEN DESCONOCIDO**

Las pruebas diagnósticas empleadas para el estudio de la pareja estéril se han simplificado con el transcurso de los años ya que muchos métodos diagnósticos son poco fiables y en múltiples ocasiones demoran y encarecen los tratamientos (ESHRE Capri Work shop Group, 2000).

El estudio básico de fertilidad de la pareja estéril debe incluir una historia clínica exhaustiva haciendo hincapié en los siguientes aspectos:

- Edad, antecedentes reproductivos, ciclo menstrual, tiempo de esterilidad, antecedentes médicos y quirúrgicos, alergias medicamentosas, medicamentos, ocupación laboral, hábito tabáquico y alcohólico, consumo de drogas y antecedentes familiares.

Se debe realizar una exploración física completa, siendo especialmente importante:

- Valoración del índice de masa corporal (IMC), signos de hiperandrogenismo, exploración mamaria, exploración abdominal y pélvica completa.

Dentro de la exploración física debe incluirse una ecografía transvaginal que nos permitirá descartar una patología orgánica o estructural de los genitales internos.

Debe confirmarse la existencia de ovulación. Para ello es suficiente preguntar a la paciente sobre su ciclo menstrual. La constatación de ciclos entre 26 y 36 días suele ser confirmatorio de ovulaciones en la gran mayoría de los casos (Baird et al., 2002).

Se sabe que a medida que aumenta la edad, de manera fisiológica disminuye la cantidad de folículos y también su calidad. Este efecto fisiológico se evidencia sobre todo a partir de los 35 años. Para poder establecer el potencial reproductivo de cada mujer es necesario determinar su reserva ovárica. La determinación de los niveles basales de hormona folículo estimulante (FSH) entre el tercer –quinto día del ciclo menstrual puede ayudarnos a encontrar a pacientes con baja reserva ovárica si estos niveles se encuentran por encima de 10 mUI/ ml. Sin embargo, se ha visto que los niveles de FSH presentan una gran variabilidad interciclos. Por este motivo se considera que en la actualidad los principales marcadores indirectos de reserva ovárica son el recuento de folículos antrales (RFA) y la hormona anti-mülleriana (HAM) (La Marca et al., 2010).

La Hormona anti-mülleriana (HAM) es una glicoproteína de la familia del TGF (Transforming Growth Factor). Se sintetiza por las células de la granulosa de los folículos preantrales y antrales. Se sabe que juega un papel importante en la

regulación del crecimiento folicular ovárico. Los niveles de HAM plasmáticos se correlacionan significativamente con el número de folículos antrales presentes en el ovario y a su vez con el número de ovocitos obtenidos al realizar una fecundación in vitro. Se ha encontrado que la HAM es un buen predictor de la respuesta ovárica a los tratamientos de hiperestimulación ovárica controlada (La Marca et al., 2010).

El recuento de folículos antrales consiste en la determinación de los folículos de entre 2- 9 mm que se encuentran en el ovario. Puede determinarse en cualquier momento del ciclo ya que tiene poca variabilidad intra e interciclos aunque se recomienda que se realice la determinación en los primeros días del ciclo (Haadsma et al., 2007). Se trata de una técnica sencilla, reproducible e independiente del ciclo menstrual. Su único inconveniente es su variabilidad interobservador y su baja potencia para predecir embarazo. Se considera un RFA normal cuando se encuentra unos 5-12 folículos en cada ovario. Este número de folículos antrales se correlaciona con buenas respuestas a la hiperestimulación ovárica y poca tasa de cancelación por hiperrespuesta. (Klinkert et al., 2005).

Es imprescindible la confirmación de la permeabilidad tubárica mediante histerosalpingografía (HSG) que además nos ayudará a valorar la morfología uterina y las trompas de Falopio. Se trata de una técnica sencilla y fácil de realizar aunque es molesta y en ocasiones dolorosa y solo permite evaluar la morfología y la permeabilidad tubárica y no su funcionalidad. La HSG ofrece un 93% de sensibilidad y un 90% de especificidad para el diagnóstico de obstrucción tubárica. El principal riesgo es la posibilidad de reagudización de un absceso tubo ovárico o una enfermedad pélvica aguda (riesgo del 1-3%) por lo

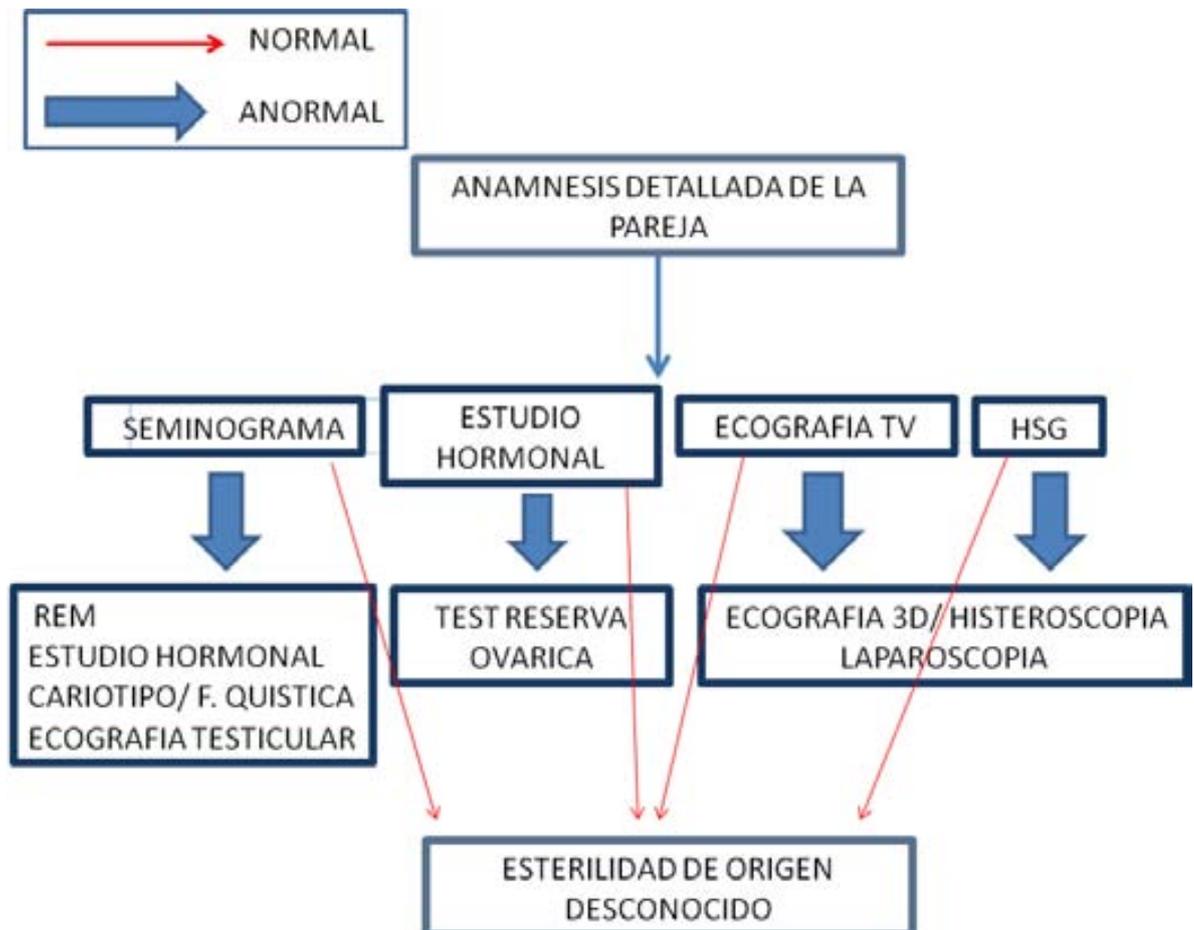
que a veces se recomienda realizar profilaxis antibiótica previo procedimiento (ESHRE Capri Work shop Group, 2000).

Dentro del estudio básico de la pareja estéril debe incluirse un seminograma para confirmar la presencia de una proporción suficiente de espermatozoides morfológicamente y funcionalmente normales. El seminograma nos informa sobre el número, la movilidad y la morfología espermática así como de las características bioquímicas del semen. Actualmente se utilizan los parámetros de la OMS del año 2010 (WHO, 2010).

Se consideran dentro de los parámetros de normalidad aquellas muestras que presentan una concentración  $>15$  millones/ ml, una movilidad progresiva rápida superior o igual al 39% y una morfología normal igual o superior al 4%.

Debe tenerse en cuenta que los métodos diagnósticos para la EOD son imperfectos. Muchas veces no se llega a un diagnóstico concreto. Las técnicas de reproducción asistida pueden corregir pequeñas alteraciones sutiles que se escapan a las diferentes pruebas diagnósticas y por tanto nos van a ir dando información sobre el posible problema de fertilidad de aquella pareja concreta. No es recomendable someter a los pacientes con esterilidad a numerosas pruebas diagnósticas. Bastará con asegurar la ovulación (ciclos regulares cada 25-35 días), hacer una determinación de FSH basal. Comprobar la permeabilidad tubárica y la integridad de los genitales internos mediante ecografía transvaginal y demostrar que existen unos parámetros seminales dentro de la normalidad mediante un seminograma.

En el siguiente esquema diagnóstico quedan resumidos los pasos a seguir para el diagnóstico de la EOD. Ver Figura 3.

**Figura 3.** Esquema diagnostico en la Esterilidad de origen desconocido.

### **1.3.2 TRATAMIENTO DE LA EOD**

El manejo de la EOD depende la duración de la esterilidad y de la edad de la pareja femenina. El objetivo del tratamiento es aumentar la fecundidad mensual hasta niveles similares a los de una pareja sin problemas reproductivos y aumentar el número de gametos disponibles para que se produzca una fecundación (óvulos y espermatozoides). Para ello se realiza una hiperestimulación ovárica (consiguiendo así un mayor número de folículos) y se realiza una inseminación artificial intrauterina (aumentando la cantidad de espermatozoides móviles que pueden llegar a fecundar a estos óvulos). Además se ha descrito que la inseminación artificial intrauterina puede corregir factores no detectados previamente con el estudio básico de fertilidad como leves disfunciones ovulatorias (indetectables analíticamente o mediante evaluación de la frecuencia de los ciclos menstruales), cervicales o seminales (Varhulst et al., 2008).

#### **1.3.2.1 HIPERESTIMULACION OVARICA CONTROLADA**

El fármaco utilizado habitualmente para la hiperestimulación ovárica controlada son las gonadotrofinas. Existen en el mercado diferentes preparados que contienen folitropina alfa o hormona estimulante del folículo alfa de origen recombinante (FSHr), otras que contienen gonadotrofinas de origen menopáusico humano (hMH) que contienen tanto FSH como hormona

luteinizante (LH) de origen urinario y preparados que contienen sólo FSH purificada de origen urinario humano. En los estudios publicados no se han podido demostrar diferencias estadísticamente significativas entre la FSHr y las gonadotrofinas de origen urinario (hMG y FSH). Sin embargo la FSHr presenta diferentes ventajas respecto a las gonadotrofinas urinarias. Se trata un fármaco con una mayor pureza, existe mayor homogeneidad entre lotes, mayor seguridad biológica, mayor trazabilidad y elevada actividad específica (Demiröl et al., 2008).

Previo al inicio de la hiperestimulación ovárica se realiza una ecografía transvaginal a la paciente en los primeros días de la menstruación. Una vez confirmada la existencia de reposo ovárico (ningún folículo ya hiperestimulado) y un endometrio acorde a la fase menstrual se inicia el tratamiento con gonadotrofinas.

La hiperestimulación se inicia entre el 2º-5º día del ciclo. La dosis de inicio más frecuente es entre 75 UI y 100 UI/ 24 horas de forma subcutánea aunque deben individualizarse las pautas en función de las características de cada paciente (edad, índice de masa corporal, respuesta a tratamientos previos estimuladores de la ovulación...).

Debe realizarse un control del crecimiento folicular mediante ecografía transvaginal que se inicia entre el 5º-7º día de tratamiento. Se determina en cada exploración el número total de folículos presentes en cada ovario, su diámetro medio y el grosor y las características endometriales. En este momento se puede reajustar la dosis en función de la respuesta. Posteriormente se realizan controles ecográficos cada 48 horas hasta comprobar la existencia de al

menos un folículo con un diámetro de al menos 18 mm. En este momento se administra gonadotrofina coriónica humana de origen recombinante (r-hCG) a dosis de 250 µg por vía s.c. La hCG se utiliza por su efecto "LH like". Induce el crecimiento folicular, la finalización de la meiosis, la disgregación del *cumulus ooforo*, la ruptura de la pared folicular favoreciendo la ovulación. También ayuda a mantener la producción de progesterona por parte del cuerpo lúteo en las primeras fases del embarazo reforzando la fase lútea. La hCG tiene la peculiaridad de tener un tiempo de eliminación metabólica más lento y una mayor afinidad por el receptor LH/ hCG que la LH. Además la potencia biológica de la hCG es mucho mayor que la de la LH (ratio 1:6) (Checa et al., 2012).

Un estudio multicéntrico observó que la ovulación acontecía entre 24 y 56 horas tras la el pico endógeno de LH con una media de 32 horas (WHO, 1980).

Esta gran variabilidad interpersonal hace que sea prácticamente imposible determinar el pico endógeno de LH de las pacientes para programar el momento más adecuado para realizar la IA.

En un estudio (García-Velasco, 2000) encontraron que al ajustar el momento de las IA a las 24-36 horas de la administración de la hCG exógena mejoraba significativamente la tasa de gestación. De esta manera la primera inseminación cubría las ovulaciones tempranas que ocurren entre el 6-10% de las pacientes mientras que con la de las 36 horas conseguimos espermatozoides móviles posiblemente fecundantes durante el período ventana de fecundación de la mayoría de las mujeres (Fuh, 1997; Huang, 2000; Ragni, 1999).

Actualmente se han realizado múltiples estudios que comparan las realización de 2 o una sola IA a las 36 horas tras la administración de la hCG sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos. En nuestro

centro realizamos por tanto una sola inseminación a las 36 horas tras la administración de la hCGr (Alborzi et al., 2003).

### **1.3.2.2 INSEMINACION ARTIFICIAL**

La inseminación artificial intrauterina consiste en el depósito de espermatozoides de forma no natural en el aparato reproductor de la mujer en el momento próximo a la ovulación cuando se realiza con semen de la pareja se denomina inseminación artificial conyugal (IAC). Mediante la inseminación artificial los espermatozoides son introducidos directamente en la cavidad uterina sin tener el obstáculo que representa para ellos el ph ácido de la vagina y el moco endocervical.

Las primeras inseminaciones artificiales con seres humanos las realizaron John Hunter en Londres a finales del siglo XVII y Girault en Francia en 1838 (Shields et al., 1990).

España es uno de los países que más ciclos de inseminación artificial comunica al registro Europeo del a ESHRE, De un total de 23 países que reportan datos a este registro España se encuentra en el tercer puesto en número de ciclos realizados después de Francia y Italia. En total se han publicado en el último registro de la ESHRE publicado en 2013 sobre datos del año 2009 un total de 162843 ciclos de IA. (Ferraretti et al., 2013).

La inseminación artificial está indicada en todos aquellos casos de EOD y en mujeres con endometriosis leve con integridad anatómica y funcional de las trompas de Falopio. Los requisitos mínimos para poder realizar una inseminación artificial son:

- Comprobación de la integridad de las trompas y genitales internos.
- Recuperación de espermatozoides móviles igual o > 4-6 millones.
- Valoración previa de la edad de la paciente y del tiempo transcurrido de esterilidad. Se sabe que ambos se correlacionan negativamente con la posibilidad de éxito de la técnica.

Se coloca un especulo vaginal y se identifica el cérvix. Posteriormente se procede a limpiar con una gasa el moco cervical que rodea el orificio cervical externo si este es muy abundante y dificulta la visualización del mismo. Se carga la muestra de semen en una cánula blanda tipo Gynetics ® y se introduce hasta la cavidad uterina atravesando completamente todo el canal cervical. Se inyecta muy lentamente la muestra de semen con ayuda de una aguja acoplada al catéter. Se debe proceder de la manera menos traumática posible intentando manipular lo menos posible el cérvix y el útero. La manipulación excesiva puede producir contracciones uterinas que impidan la correcta progresión de los espermatozoides dentro de la cavidad e incluso interferir en el proceso de fecundación.

Múltiples trabajos han demostrado la superioridad de la técnica respecto al placebo en pacientes con EOD (Keck et al., 1998; Guzick et al., 1999; Remohí et al., 2002).

### 1.3.2.3 PREPARACION SEMINAL

Previa realización de la IA se realiza una preparación seminal. La preparación seminal tiene dos objetivos eliminar el plasma seminal y sus impurezas (microorganismos, células inflamatorias...) que pueden ser perjudiciales para los espermatozoides y dificultar la fecundación si alcanzan la cavidad uterina y aumentar la concentración de espermatozoides móviles progresivos que depositaremos intraútero. El resultado final de la preparación seminal es el REM (recuperación de espermatozoides móviles) con el que se procederá a la realización de la inseminación. Se considera un REM normal cuando encontramos  $\geq 5$  millones espermatozoides móviles/ml.

Existen principalmente dos técnicas de preparación seminal previas a la realización de la IA, el "swim up" y el gradiente de densidad. No existe evidencia según la bibliografía de la superioridad clara de una técnica respecto a otra. Al evaluar los resultados de la bibliografía parece que la técnica que mejores resultados ofrece es la de gradientes de densidad. Mediante esta técnica se consigue una mayor concentración de espermatozoides móviles comparada con la técnica "swim up" pero estos datos no se han confirmado con ensayos clínicos aleatorios (Boomsma et al., 2007).

La técnica utilizada en nuestro centro es la técnica de gradientes de densidad. Se fundamenta en que los mejores espermatozoides pueden vencer la dificultad que les representa estar expuestos a diferentes gradientes de densidad y llegar hasta el fondo del tubo de análisis. Cada célula tiene una densidad específica o punto isopícnico. Estos gradientes no disminuyen poco a poco sino que lo hacen

a “saltos”. Se utilizan dos capas de densidad diferente (40/80). El volumen de cada capa es variable, en nuestro laboratorio se utilizan 1,5 ml. Los gradientes de densidad se preparan a partir de una solución madre cuya composición es una suspensión de partículas de sílica coloidal (17nm) unidas covalentemente a moléculas de silano (Pure-Sperm). Posteriormente se realiza un lavado de la muestra y una centrifugación durante aproximadamente 20 minutos. Después de un segundo lavado el contenido de la muestra que queda depositado en el fondo del tubo o Pellet contiene los espermatozoides seleccionados que son recogidos con una pipeta Pasteur.

#### **1.3.2.4 EFECTIVIDAD DE LA INSEMINACION ARTIFICIAL**

Según el Comité Internacional de Monitorización de Tecnologías de Reproducción Asistida (ICMART, siglas en inglés), para evaluar la eficacia de las técnicas de reproducción asistida se pueden utilizar distintas tasas de embarazo.

Se define como embarazo bioquímico cuando existe una determinación de  $\beta$ hCG positiva en sangre u orina. Hablamos de embarazo clínico cuando se visualiza saco gestacional único o múltiple, intraútero o ectópico. El embarazo en curso es el que se comprueba ecográficamente y supera las 10w de gestación. Finalmente tenemos la tasa de recién nacido vivo cuando tenemos un feto único o múltiple nacido con signos de vida, por encima de 20 semanas.

En cuanto a la evaluación de los efectos adversos, los términos más frecuentemente utilizados son tasa de aborto bioquímico ( $\beta$ hCG positiva que disminuye), precoz (antes de las 12 semanas) o tardío (a partir de las 12 semanas de edad gestacional).

Se han encontrado diferencias entre el tipo de inseminación artificial que se realice. La inseminación intracervical (depósito de los espermatozoides en el cérvix con la ayuda de un capuchón) y la inseminación artificial intrauterina (IAIU). Se evidenció una tasa de embarazo por pareja significativamente superior en el grupo de IAIU comparado con el grupo de inseminación intracervical (Guizick et al., 1999).

También se ha evaluado la efectividad de realizar una IAIU por ciclo versus la realización de dos en días consecutivos. Los resultados de los estudios realizados son difíciles de interpretar ya que no se limitan a pacientes con EOD si no que se incluyen parejas con factor masculino, endometriosis leve y factores cervicales. Aunque algunos estudios sugieren un beneficio marginal de la doble IAIU los últimos ensayos clínicos randomizados concluyen que no existen diferencias entre realizar una o dos IAIU por ciclo. Por lo tanto, la IAIU doble no se ofrece de rutina en nuestro centro. (Alborzi et al., 2003).

Existen pocos estudios que evalúen la efectividad de la IAIU sola (sin utilizar la hiperestimulación ovárica controlada). En 1991, Kirby et al., publicaron un ensayo clínico donde incluyeron un total de 73 parejas diagnosticadas de EOD. Un grupo fue randomizado a IAIU y otro a coitos dirigidos. Se encontró una tasa de embarazo por ciclo del 4,1% en el grupo de IAIU y del 2,4% en el grupo de coitos dirigidos (Kirby et al., 1991).

En otros trabajos más recientes que la comparan la IAIU sola con coitos dirigidos (relaciones sexuales en el momento alrededor de la ovulación), y con coitos espontáneos (conducta expectante). En una revisión sistemática realizada por Snick et al., en 2008, se identificaron 11 ensayos clínicos que incluían 1.329 parejas con EOD. La inseminación mostró ser superior. La diferencia de medias entre IAIU y controles fue del 6,1% para el grupo de coitos dirigidos y de 3,9% para el grupo de coitos espontáneos.

Para el tratamiento IAIU con ciclo espontáneo en parejas con esterilidad de origen desconocido, El grupo de trabajo Capri de la ESHRE (European Society of Human Reproduction and Embriology) llevó a cabo una revisión de 4 ensayos clínicos (Martinez et al., 1990; Guizick et al., 1990; Steures et al., 2007; Battacharya et al., 2008). Encontraron diferencias estadísticamente significativas en las tasas de embarazo entre IAIU con ciclo espontáneo versus conducta expectante, siendo de 7% por pareja y de 3% por ciclo.

Cuando se evalúan los resultados del tratamiento con FSH/IAIU en parejas con mal pronóstico reproductivo en comparación con conducta expectante no se ha demostrado una superioridad del tratamiento respecto al grupo control. Asimismo, en parejas buen pronóstico con más de 3 años de evolución de esterilidad sí se aprecia un efecto beneficioso (Steures et al., 2006).

El metaanálisis del grupo Cochrane realizado por Verhulst et al., en 2006 sugiere mayor eficacia del tratamiento con FSH/IAIU en comparación con IAIU con ciclo natural (OR 2,1; IC 95% 1,2-3,5) (Verhulst, 2006).

El tratamiento con FSH/IAIU también se ha demostrado más efectivo que la estimulación con citrato de clomifeno, como se puede apreciar en un

meta análisis de 2007 del grupo Cochrane (OR 1,8; IC 95% 1,2-2,7) (Cantineau et al., 2007).

La tasa de embarazo acumulativa aumenta con el número de IAIU/ hiperestimulación ovárica realizadas. Sin embargo la evidencia sugiere que el número de IAIU ha realizar antes de pasar a fecundación in vitro debe limitarse a 3 intentos. Aboulghar et al diseñaron un estudio prospectivo observacional con 594 pacientes con EOD para determinar el número óptimo de ciclos de IAIU/ HOC. Encontraron que entre 1 y 3 ciclos de IAIU/ HOC se obtuvieron un total de 182 pacientes con una tasa de fecundabilidad por ciclo del 16,4% y una tasa acumulativa de embarazo del 39,2% (1112 ciclos de IAIU/ HOC y una media de 1,9 ciclos por paciente). Por encima de 4 ciclos de IAIU/ HOC de un total de 91 pacientes sólo se obtuvieron 9 gestaciones más con una tasa de fecundabilidad por ciclo de 5,6% (significativamente más baja que en los tres primeros intentos). La tasa acumulativa de embarazo llegó a 48,5% tras 6 ciclos de IAIU/ HOC (incremento sólo de un 9,3% de 3 a 6 ciclos). De las pacientes que pasaron a FIV tras tres ciclos fallidos de IAIU se consiguió una tasa de fecundabilidad por ciclo del 36,6%. Los autores sugieren tras el estudio que tras 3 IAIU/ HOC fallidas debe ofrecerse una FIV a estas parejas (Aboulghar et al., 2001)

Existe una relación entre el número de folículos maduros y las tasas de embarazo por ciclo en IAIU. Cuantos más folículos maduros existan en el momento e administrar la gonadotrofina coriónica humana (hCG) más exitosa es la técnica, es decir, se consiguen mejores tasas de embarazos por ciclo. Van Rumster et al., concluyen, tras analizar 11.599 ciclos y más de 7.000 parejas sometidas a hiperestimulación ovárica y IA que el aumento en el número de folículos aumenta las posibilidades de embarazo pero que cuando el número de

folículos maduros es igual o superior a tres se incrementa de forma notable el riesgo de embarazo múltiple. Según estas conclusiones, el número óptimo de folículos maduros en un ciclo de inseminación artificial tendría que ser de 1 o 2 folículos (van Rumster et al., 2008).

Por todos estos estudios, clásicamente se ha considerado que la mayor tasa de embarazos conseguida en las pacientes que realizaban estimulación folicular era debida al mayor número de folículos y la corrección de posibles disfunciones ovulatorias sutiles que pasaran desapercibidas mediante los test diagnósticos habituales. Aun así, recientemente se ha evidenciado que estos mejores resultados serían secundarios a mayor calidad ovocitaria (relacionada indirectamente con mayor respuesta folicular) (Heijnen et al., 2007; Baart et al., 2007).

Según nuestros datos del 2012, reportados al registro de la Sociedad Española de Fertilidad (SEF), obtenemos una tasa de gestación con IAC de un 16% de un total de 256 ciclos realizados. Estos datos se encuentran acorde a los datos de la misma sociedad. En el año 2011 se reportaron un total de 30.800 ciclos de IAC de los cuales un 96,6% correspondía a mujeres menores de 40 años. Ver Tabla 1.

**Tabla 1.** Datos sobre porcentaje de gestaciones por ciclo de IA en relación a la edad. Registro SEF 2012. Últimos datos publicados sobre los ciclos de 2011.

Gestaciones por ciclo en relación a la edad (IA)			
Edad mujer	Gestaciones	Ciclos	% de gestaciones sobre el total de ciclos
Mujeres <40 años	4.463	29.226	15,3%
Mujeres >=40 años	170	1.574	10,8%
Total	4.633	30.800	15,0%

La tasa de gestación sobre el total de ciclos reportado es del 15,3 % en mujeres menores de 40 años y del 10,8% en mujeres de edad igual o superior a 40.

Según datos del registro de la SEF del año 2008 (no se dispone de estos datos en el registro del 2012) el tipo de estimulación más utilizada fue FSHr con un total de 13.781 ciclos y una tasa de gestación del 12,9 %. Ver tabla 2.

**Tabla 2.** Tipo de fármacos utilizados en los ciclos de IA. Registro SEF. Datos 2010.

Edad mujeres	IAC			IAD			Total IAIU		
	Gesta- ciones	Ciclos	Tasa gestación por ciclo	Gesta- ciones	Ciclos	Tasa gestación por ciclo	Gesta- ciones	Ciclos	Tasa gestación por ciclo
Ciclo espontáneo	9	95	9,5%	37	274	13,5%	46	369	12,5%
Clomifeno	20	115	17,4%	5	32	15,6%	25	147	17,0%
Clomifeno + gonado- tropinas	2	12	16,7%	0	4	0,0%	2	16	12,5%
HMG	142	1.230	11,5%	54	309	17,5%	196	1.539	12,7%
FSH urina- ria (FSHu)	69	668	10,3%	27	110	24,5%	96	778	12,3%
FSH recom- binante (FSHrec)	1.411	10.940	12,9%	573	2.841	20,2%	1.984	13.781	14,4%
FSHu + HMG	2	18	11,1%	2	11	18,2%	4	29	13,8%
FSHrec + HMG	41	674	6,1%	22	82	26,8%	63	756	8,3%
FSHrec + LHrec	6	76	7,9%	1	3	33,3%	7	79	8,9%
<b>Total</b>	<b>1.702</b>	<b>13.828</b>	<b>12,3%</b>	<b>721</b>	<b>3.666</b>	<b>19,7%</b>	<b>2.423</b>	<b>17.494</b>	<b>13,9%</b>

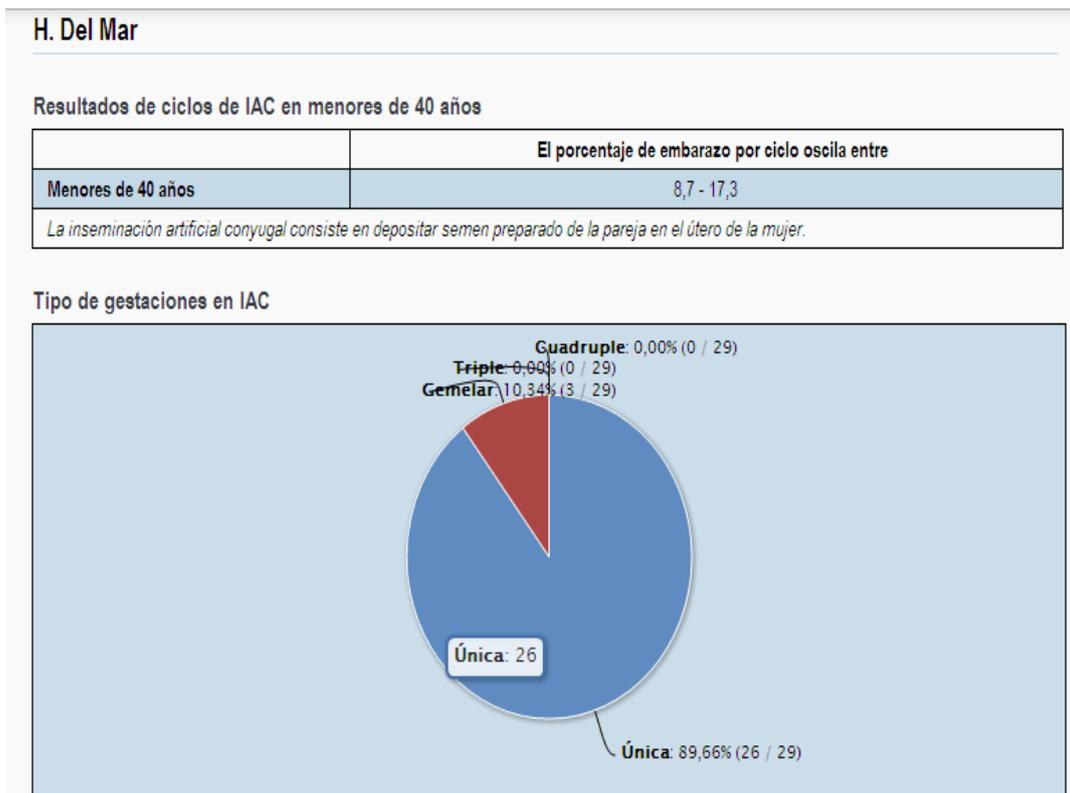
\*Registro SEF 2008 - análisis estadístico IA Abril 2010\*

Del total de gestaciones conseguidas mediante IA, un 76,8% de los embarazos acabaron con recién nacido vivo. Un 21,5% acabaron en aborto y un 1,8% fueron gestaciones extrauterinas. Todos estos datos se refieren a pacientes menores de 40 años. En pacientes mayores de 40 años, el 56,6% de los embarazos acabaron con parto, el 40,5% en aborto y el 2,7% de los embarazos conseguidos fueron gestaciones extrauterinas. Ver tabla 3.

**Tabla 3.** Evolución de los embarazos conseguidos tras IA según último registro SEF 2012.

Evolución de los embarazos con IAC en función de la edad			
	Mujer < 40 años	Mujer >= 40 años	Total
Partos	1.713 (76,8%)	42 (56,8%)	1.755 (76,2%)
Abortos	477 (21,4%)	30 (40,5%)	507 (22,0%)
Ectópicos	40 (1,8%)	2 (2,7%)	42 (1,8%)
Total gestaciones con evolución conocida	2.230 (100,0%)	74 (100,0%)	2.304 (100,0%)

Los datos de nuestro centro incluidos en el registro SEF 2012 son los siguientes. Ver diagrama 1.



### **1.3.2.5 COMPLICACIONES DE LA ESTIMULACION OVARICA. SINDROME DE HIPERESTIMULACION OVARICA Y EMBARAZO MULTIPLE**

La complicación más importante a la administración exógena de gonadotrofinas es el síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO).

Se trata de un síndrome, que puede ser potencialmente mortal. Se produce un aumento de la permeabilidad vascular, aparición de un exudado extracelular, una disminución del volumen intravascular con hemoconcentración, riesgo trombótico aumentado con posibilidad de fallo multisistémico.

El desencadenante final del SHO es la administración de la hCG. Se trata de una hormona con actividad LH pero con una potencia biológica 5 veces superior. La acción de la hCG ya sea endógena (derivada del embarazo) o exógena (como desencadenante de la ovulación y para provocar la maduración final de los ovocitos). Se sabe que el inicio del cuadro es debido a un aumento de la permeabilidad vascular, aunque la hCG no tiene una acción vasoactiva directa conocida. Existen otros agentes mediados por la hCG que sí tendrían una acción directa sobre el sistema circulatorio (estradiol, histaminas, prostaglandinas, interlequininas IL-6, IL-2, IL-8, angiotensina, insulina, sistema Kinina-Kallicreína del ovario, endotelina-1, entre otras).

El principal agente vasoactivo implicado directamente en la fisiopatología del SHO es el Factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF). Se ha encontrado un importante aumento de la expresión ovárica de este factor angiogénico durante el desarrollo del SHO. Se trata de un potente estimulador

de la permeabilidad vascular, 50.000 veces superior a la histamina. Existen 5 isoformas diferentes de la VEGF. Las dos sintetizadas por el ovario son la VEGFF-121 y el VEGF-165 que actúan sobre dos tipos de receptores de membrana de las células endoteliales el VEGFR-1 y el VEGFR-2 (familia de los receptores tirosin quinasa). El VEGFR-2 es el responsable directo de la permeabilidad vascular.

Existen dos formas clínicas de inicio del SHO. El SHO precoz se inicia a los 3-7 días de la administración de la hCG. Se produce por un efecto directo de la hCG administrada exógenamente sobre unos ovarios previamente hiperestimulados. El SHO tardío se inicia a los 15 días de la administración de la HCG, en las pacientes que han conseguido gestación debido a la producción de HCG endógena por el trofoblasto. Si ya existe un SHO temprano, este empeora clínicamente o persiste al mantenerse el estímulo de la HCG.

La aparición de los síntomas es generalmente a partir del final de la hiperestimulación ovárica. Aparecen náuseas y vómitos, distensión abdominal que suelen aumentar hacia el 7-10 día tras la administración de la hCG. Si el síndrome progresa, la sintomatología pueden empeorar apareciendo aumento de peso, del perímetro abdominal debido a la aparición de ascitis que en los casos más graves produce dificultad respiratoria. En el caso de no existir gestación, los síntomas suelen ir disminuyendo desapareciendo completamente al aparecer la menstruación. En el caso de que se consiga gestación, debido a la persistencia de la acción de la hCG producida por el mismo trofoblasto se puede producir un empeoramiento del cuadro. La ascitis puede aumentar, se puede asociar a hidrotórax y derrame pericárdico que puede llegar a producir un taponamiento cardíaco (Padilla et al., 1990). Como consecuencia del aumento de la permeabilidad vascular con un paso de líquido intravascular al extravascular se

produce una situación de disminución del volumen plasmático y de hemoconcentración. Esta situación de hemoconcentración favorece la aparición de fenómenos tromboembólicos. Existen diferentes mecanismos que explican estos fenómenos tromboembólicos. El aumento de la producción de fibrinógeno, la activación del sistema de coagulación de la pared vascular debido a microtraumatismos y la disminución del retorno venoso y la hemoconcentración son los mecanismos predisponentes más importantes (Shenker et al., 1993; Kim et al., 1981; Tollan et al., 1990).

La clasificación más utilizada para definir la gravedad del SHO es la de Golan et al. Estos autores definen tres estadios de gravedad en función de la sintomatología, el tamaño de los ovarios y las complicaciones que pueden asociarse (Golan et al., 1989) Los estadios de gravedad son los siguientes:

- SHO leve: La paciente presenta distensión abdominal e incomodidad abdominal. En algunos casos existen náuseas y vómitos o diarrea. El tamaño ovárico se encuentra entre 5 y 12 mm.
- SHO moderado: Existen los síntomas de la forma leve pero encontramos ecográficamente signos de ascitis.
- SHO grave: Existen los síntomas de la forma moderada y clínica derivada de la ascitis i/o hidrotórax con dificultad respiratoria. Aparece hemoconcentración, alteración de la coagulación y disminución de la perfusión renal.

Papanikolaou et al. describieron que el primer prerrequisito para el desencadenamiento del SHO es el desarrollo folicular múltiple y específicamente

en aquellas situaciones en las que se consiguen más de 18 folículos con un diámetro superior a 11 mm y/o niveles de estradiol alrededor de 5000 pg/ ml.

Se consideran factores de riesgo para desarrollar un SHO la edad joven, un bajo índice de masa corporal, la historia previa de SHO y el síndrome de ovarios poliquísticos (Nabot et al., 1988; Byalos et al., 1996; Golan et al., 1989). El riesgo de SHO aumenta si se produce un embarazo tras la hiperestimulación ovárica controlada. Se ha descrito un aumento del riesgo de hasta 4 veces superior en estos casos (Golan et al., 1989).

En nuestro medio según datos de la SEF del registro 2012 encontramos una incidencia del SHO del 0,0130%. Hay que tener en cuenta que el registro de la SEF es voluntario, y que por tanto muchos centros con datos más adversos seguramente no comunican sus datos al registro global. Seguramente este hecho infravalora la incidencia global del síndrome en España. Otro tipo de complicaciones asociadas a la hiperestimulación ovárica controlada y su incidencia quedan recogidas en la tabla 4.

**Tabla 4.** Complicaciones asociadas a la hiperestimulación ovárica e IA según datos del registro SEF 2012.

Complicaciones IAC+IAD		
	N	% sobre el total de ciclos
Síndrome de Hiperestimulación Ovárica	4	0,0130%
Infección	4	0,0130%
Reacciones alérgicas	1	0,0032%
Otras	5	0,0162%
Reducción embrionaria	34	0,1104%
Total ciclos IAC+IAD	30.800	

Otra de las complicaciones importantes de la hiperestimulación ovárica controlada y la IA en la EOD es el aumento en la incidencia de hiperrespuesta a los tratamientos y mayor riesgo de embarazo múltiple.

El hecho de aumentar el número de folículos presentes en el momento de la inseminación aumenta las posibilidades de gestación respecto a utilizar la inseminación artificial con ciclo natural, como ya se ha comentado anteriormente pero a la vez, implica un aumento de las tasas de embarazos múltiples. El embarazo múltiple es una complicación grave de la técnicas de reproducción asistida, ya que aumenta las complicaciones asociadas a la prematuridad, el retraso de crecimiento intrauterino y la preclampsia (Land et al., 2003; van Wely et al., 2006).

Esta complicación ya fue descrita por primera vez hace 30 años (Schenker et al., 1981) y sin embargo, en todos estos años no hemos conseguido disminuir la tasa de embarazo múltiple asociada a la hiperestimulación ovárica controlada si no que por el contrario, parece que existe un aumento de los embarazos múltiples.

A diferencia del SHO, en el que si se han desarrollado a lo largo de todos estos años, estrategias preventivas para intentar disminuir su incidencia, no ha sido así con los embarazos múltiples.

Esto es debido a que es muy difícil establecer estrategias para prevenir los embarazos múltiples cuando se utilizan tratamientos de hiperestimulación ovárica con IA. A diferencia de los ciclos de fecundación in vitro, en los que si se pueden reducir los embarazos múltiples limitando el número de embriones transferidos por ciclo, en las hiperestimulaciones ováricas previas a la IA no existe en el momento actual consenso claro para reducir esta complicación.

The American college y la Royal college recomiendan cancelar el ciclo de IA tras hiperestimulación ovárica si se observan más de tres folículos de más de 15-16 mm. La ASRM no ha publicado hasta el momento ninguna recomendación clara al respecto.

Las razones que han propiciado el aumento de los embarazos múltiples en los últimos años son:

- El aumento significativo en los últimos años de los ciclos de inseminación debido a un progresivo aumento de la demanda (American Board of Obstetrics and Gynecology, 2005).
- La introducción de la gonadotrofinas humanas purificadas y recombinantes y los agonistas y antagonistas de la GnRH que permiten la producción de más folículos en crecimiento, evitando los picos endógenos de LH.

En nuestro medio, según los últimos datos de la SEF publicados en el registro del año 2012 sobre los ciclos del 2011, se encuentra una tasa de embarazo gemelar en los ciclos de IA del 9,3% en mujeres menores de 40 años y del 8,9% en mayores de 40 años. La incidencia de embarazos triples es del 1,6% en menores de 40 años y del 0% en mayores de 40 años. La incidencia de gestaciones de más de 3 sacos es del 0,3% en menores de 40 años y del 0% en mayores de 40 años. Ver tabla 5.

**Tabla 5.** Porcentaje de embarazos múltiples en los ciclos de IA del año 2011.  
Según último registro de la SEF del año 2012.

<b>Tipos de embarazo IAC en función de la edad</b>			
	<b>Mujer &lt; 40 años</b>	<b>Mujer &gt;= 40 años</b>	<b>Total</b>
<b>Únicos</b>	2.873 (88,7%)	82 (91,1%)	2.955 (88,8%)
<b>Gemelares</b>	302 (9,3%)	8 (8,9%)	310 (9,3%)
<b>Triples</b>	53 (1,6%)	0 (0,0%)	53 (1,6%)
<b>&gt; 3 sacos</b>	11 (0,3%)	0 (0,0%)	11 (0,3%)
<b>Total múltiples</b>	366 (11,3%)	8 (8,9%)	374 (11,2%)
<b>Total gestaciones</b>	3.239 (100,0%)	90 (100,0%)	3.329 (100,0%)



## 2. JUSTIFICACION DEL ESTUDIO

---

El estudio está diseñado para comparar la eficacia y seguridad clínica de un protocolo de estimulación ovárica conocido como “Step Down” respecto a la pauta convencional o estándar conocida como “Step Up”.

Se han utilizado muchos protocolos de estimulación ovárica en parejas con infertilidad de origen desconocido. Inicialmente la inducción de la ovulación con gonadotrofinas se había utilizado exclusivamente para el tratamiento en pacientes con alteraciones de la ovulación. Recientemente, la aplicación del tratamiento de gonadotrofinas se ha extendido incluyendo a pacientes con diagnóstico de esterilidad que no tienen alteraciones de la ovulación, y muchas publicaciones han sugerido su eficacia clínica para el tratamiento de infertilidad de origen desconocido (Dodson et al., 1987; Serhal, et al., 1988; Kuwahara et al., 1995).

En un meta análisis, Hughes et al., se demuestra que al combinar la estimulación ovárica con la inseminación artificial se multiplican por tres los resultados en relación a la tasas de embarazo cuando se utiliza estimulación ovárica con gonadotrofinas (Hughes et al., 1997). Sin embargo, la estimulación ovárica se asocia con un aumento de la incidencia de embarazo múltiple y síndrome de hiperestimulación ovárica.

Se han propuesto diferentes protocolos de estimulación para reducir estas complicaciones, como es la utilización de hormona folículo estimulante (FSH) inicialmente a bajas dosis con incrementos dependiendo de la respuesta (pauta

llamada de “Step-Up”) o a altas dosis con disminuciones dependiendo de la respuesta (pauta denominada “Step-Down”). El tratamiento con FSH a bajas dosis ha confirmado su efectividad y seguridad en la inducción a la ovulación en pacientes con síndrome de ovario poliquístico (Mizunuma et al., 1991; Sagle et al, 1991; Buvat, et al., 1989). Sin embargo la experiencia de la efectividad de esta opción terapéutica para el tratamiento de pacientes con alteraciones no-ovulatorias incluyendo la infertilidad de origen desconocido, es escasa y con poca experiencia.

Este estudio está diseñado para comparar, si el protocolo “Step-Down” mantiene o aumenta las tasas de embarazo clínico, hiperrespuesta y cancelación, tasas de aborto y embarazos múltiples comparada con el protocolo convencional tipo “Step-Up” y verificar si con este protocolo se disminuyen las dosis y los días de duración de la estimulación folicular.

### 3. OBJETIVO Y FINALIDAD DEL ESTUDIO

---

#### **HIPOTESIS:**

En función de la justificación anterior se plantea evaluar los efectos de dos pautas para la hiperestimulación ovárica controlada para inseminación artificial en pacientes diagnosticadas de esterilidad de origen desconocido (EOD). Se postula la siguiente hipótesis nula:

“La pauta de hiperestimulación ovárica controlada, “Step-Down” es igual o inferior que la pauta convencional de “Step-Up” para mujeres diagnosticadas de EOD.”

#### **OBJETIVOS PRINCIPAL**

- Rechazar la hipótesis nula (“La pauta de hiperestimulación ovárica controlada, “Step-Down” es igual o inferior que la pauta convencional “Step-Up” para mujeres diagnosticadas de EOD”) en relación a la tasa de embarazo clínico mediante un ensayo clínico, prospectivo, aleatorizado y comparativo.

#### **OBJETIVOS SECUNDARIOS**

- Evaluar la seguridad de la pauta “Step Down” en comparación con la pauta “Step Up” en pacientes con EOD y que van a ser sometidas a hiperestimulación ovárica controlada y IA en relación a la tasa de cancelación de ciclos por hiperrespuesta definida como la cancelación de la IA al obtenerse 4 o más folículos mayores de 14 mm una vez finalizado el tratamiento.

- Evaluar si la pauta “Step Down” se asocia con un mayor desarrollo de folículos intermedios y una mayor elevación de los niveles de estradiol plasmático en relación a la pauta convencional o “Step Up” en pacientes con EOD y que van a ser sometidas a inseminación artificial.
- Evaluar la seguridad de la pauta “Step Down” en comparación con la pauta “Step Up” en pacientes con EOD y que van a ser sometidas a hiperestimulación ovárica controlada y IA, en relación a la obtención de embarazos múltiples, dobles y triples.
- Evaluar si existen diferencias entre la pauta “Step Down” y la pauta convencional tipo “Step Up” en pacientes con EOD y que van a ser sometidas a hiperestimulación ovárica controlada y IA en relación a la tasa de aborto.
- Evaluar si la pauta “Step Down” se asocia con una mayor tasa de síndrome de hiperestimulación ovárica que la pauta estándar o “Step Up”.
- Evaluar si los requerimientos de FSH en relación a los días de duración del tratamiento y en cuanto a consumo de gonadotropinas son diferentes en el grupo “Step Down” respecto a la pauta convencional tipo “Step Up”.

## **4. DISEÑO DEL ESTUDIO**

---

### **4.1 MATERIAL Y METODOS**

Se trata de un ensayo clínico, prospectivo, aleatorizado y comparativo, para determinar la eficacia y seguridad de dos protocolos para hiperestimulación ovárica controlada en mujeres que fueron tratadas con inseminación y que previamente se diagnosticaron de esterilidad de origen desconocido. Es un estudio unicéntrico que se ha desarrollado en el Hospital de Mar de Barcelona.

EudraCT: 2009-014552-30. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01376999

### **4.2 SELECCION DE PACIENTES**

Se realizó una visita inicial de selección y evaluación basal. En esta visita se realizó una historia clínica completa y se realizaron las pruebas adicionales para cumplir y documentar todos los criterios de selección.

En esta visita se informó a la paciente de los objetivos y requisitos del estudio.

El consentimiento informado se obtuvo antes de realizar cualquier prueba invasiva.

La evaluación basal completa incluyó:

- Datos demográficos: fecha de nacimiento, peso y talla.
- Historia clínica: Identificando historia de alergias medicamentosas o de otro tipo, antecedentes personales, familiares y quirúrgicos de interés.
- Medicación actual: Se registró en la historia clínica cualquier medicación que la paciente estuviera recibiendo en el momento de su inclusión en el estudio o en los meses previos al inicio del estudio.
- Historia obstétrica y ginecológica: revisión de antecedentes obstétricos y ginecológicos significativos, incluyendo datos de ciclos previos de TRA (Técnicas de reproducción asistida).
- Exploración ginecológica: incluyendo frotis cervical (Papanicolaou), si no se había realizado uno en los tres años previos.

Se realizaron pruebas de imagen para confirmar la ausencia de alteraciones uterinas. En caso de anomalías, se valoró y se documentó su importancia. Se determinaron la posición uterina, las medidas uterinas así como la línea endometrial. Se realizó una evaluación ovárica con recuento de folículos antrales y descartar un posible síndrome de ovarios poliquísticos según los Criterios de Rotterdam 2012 (Fauser et al., 2012).

Se realizó una histerosalpingografía a todas las pacientes para comprobar la permeabilidad tubárica. Previo procedimiento se realizó la preparación previa habitual que se realiza en nuestro servicio. Se administró un comprimido de

misoprostol de 200 µg vía vaginal para facilitar la canalización cervical el día de la histeroscopia y se pauto una dosis única de azitromicina (1 gramo v.o) como profilaxis antibiótica. Así mismo se recomendó a la paciente tomar un ibuprofeno de 600 mg o un paracetamol, un gramo v.o (si alergia a AINEs) para disminuir el dolor durante y post procedimiento y un Diazepam® de 5-10 mg para evitar espasmos tubáricos y conseguir una mayor relajación de la fibra muscular lisa uterina y de los ostiums tubáricos.

Valores hormonales: Se determinaron los niveles plasmáticos basales (día 2-5 de la fase folicular) de FSH, LH y estradiol plasmático salvo que se dispusiera de ellos con una antigüedad no superior 6 meses a la obtención del consentimiento informado.

Se realizaron serologías con VHC, VIH, HbsAg y Sífilis así como determinación de niveles de IgG y IgM de Toxoplasma y Rubeola si no se disponía de unas previas en un plazo máximo de 6 meses.

Se realizó también un hemograma completo, pruebas de coagulación y una bioquímica básica a todas las pacientes.

Seminograma: Se evaluaron los resultados en función de los últimos datos de la OMS de 2010. En el caso de encontrarse alteraciones en los parámetros seminales se solicitó un nuevo seminograma comparativo y en caso de dudas se solicitó una prueba de recuperación de espermatozoides móviles (REM). Se excluyeron aquellas parejas en las que se objetivaron alteraciones seminales graves o bien una REM inferior a 4 millones.

### 4.3 CRITERIOS DE INCLUSION

Para poder ser incluida en este estudio, cada participante debía cumplir los criterios siguientes en los seis meses previos al inicio de la estimulación ovárica:

- Mujer premenopáusica, de  $>18 < 40$  años de edad, que busca el embarazo.
- Niveles plasmáticos de FSH el 3er día del ciclo  $<10$  mUI.
- Niveles plasmáticos de prolactina  $< 30$  ng/ml.
- 1er o 2ndo ciclo de Inseminación Artificial.
- Ciclos menstruales espontáneos regulares de 25-35 días de duración.
- Esterilidad de Origen Desconocido subsidiaria de tratamiento mediante IA
- Esperma de la pareja idóneo para IAC con parámetros seminales dentro de la normalidad o con un REM igual a superior a 4 millones.
- Presencia de ambos ovarios y permeabilidad tubárica demostrada mediante histerosalpingografía.
- Útero y cavidad endometrial de aspecto normal.
- Frotis cervical (Papanicolaou) en los 3 años previos a la inclusión en el estudio.
- Valor del índice de masa corporal al inicio de la estimulación ovárica, entre 20 y 30, ambos inclusive.

- Confirmación de ausencia de embarazo con prueba de  $\beta$ -hCG (orina o plasma) o mediante ecografía transvaginal antes de iniciar la administración de FSHr.
- Voluntad de ajustarse al protocolo durante toda la duración del estudio.
- Haber dado el consentimiento informado antes de cualquier procedimiento relacionado con el estudio que no forme parte de la asistencia médica habitual.

#### **4.4 CRITERIOS DE EXCLUSION**

Se excluirán del estudio aquellas candidatas que presenten alguno de los criterios siguientes:

- Positividad conocida para los virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), hepatitis C ó B (VHC/VHB) de la paciente o de su pareja.
- Enfermedades sistémicas de importancia clínica, tumores hipotalámicos o hipofisarios, cáncer de ovario, útero o mama, anomalías hormonales y/o patología médica, bioquímica, hematológica, que pudieran interferir con el tratamiento con gonadotrofinas.
- Haber realizado más de 3 ciclos previos de TRA.
- Hemorragia ginecológica no filiada.

- Ovarios poliquísticos, aumentados de tamaño o con quistes de etiología desconocida.
- Cualquier contraindicación para quedarse embarazada o para llevar el embarazo a término.
- Alergia conocida a preparados de gonadotrofinas o a alguno de sus excipientes.
- Drogodependencia o historia de abuso de medicamentos o de alcohol en los 5 años previos.
- Inclusión previa en este estudio o participación simultánea en otro ensayo clínico con medicamentos.
- No querer o no poder ajustarse al protocolo del estudio.
- Contraindicaciones que constan en la ficha técnica de Gonal-f ® Ovitrelle ® Utrogestan ®

#### **4.5 CRITERIOS DE INTERRUPCION / FINALIZACION DEL ESTUDIO**

En todos los pacientes en los que se identificó una (hiperrespuesta) se suspendió el tratamiento según este protocolo y recibió el tratamiento adecuado en caso de complicación.

#### **4.5.1 FINALIZACION DEL ESTUDIO**

Se realizó un análisis intermedio del estudio para valorar posibles riesgos en las pacientes que nos hicieran suspender el ensayo. Se propuso suspender el ensayo en los siguientes escenarios tras el análisis intermedio:

- Si se hubieran detectado diferencias significativas en este análisis intermedio.
- Si las diferencias observadas obligaban a reclutar un número mayor de pacientes necesarios para mantener la potencia del ensayo y imposibilitara la viabilidad práctica del ensayo.

#### **4.6 RETIRADA DE LOS PACIENTES DEL ESTUDIO**

Los sujetos podían ser retirados del estudio en caso de reacciones adversas graves, a petición del propio paciente o por aparición de enfermedades intercurrentes.

Se informó a las pacientes de su derecho a retirarse del estudio en cualquier momento, sin tener que indicar el motivo de su decisión y sin que esto afectara a la asistencia que recibían.

La paciente que finalizó el estudio es aquella que ha podido completar todos los periodos del estudio, como están definidos en el protocolo, incluyendo las determinaciones post-tratamiento.

Se establecieron las siguientes situaciones para retirar a una paciente del estudio:

- No respuesta al tratamiento de estimulación tras 15 días de tratamiento.
- Presencia un acontecimiento adverso de toxicidad de grado 3 ó 4 según la escala de Toxicidad de la OMS.
- Presencia una respuesta ovárica excesiva, que indique un riesgo excesivo de OHSS,

Según criterio médico:

- Presencia de una respuesta ovárica que justificara realizar “coasting” es decir, interrumpir la gonadotrofinas y posponer más de 36 horas la administración de rhCG, según la práctica estándar del Centro.
- Aparición de un OHSS que requiriera intervención clínica.
- Retirada de su consentimiento de continuar participando en el estudio.
- Mal cumplimiento del protocolo de forma que afectara a las variables de evaluación.
- Siempre que fue posible se modificó el tratamiento de manera que la paciente pudiera proseguir con la inseminación artificial pese a ser retirada del estudio.

## **4.7 VALORACION DE LA SEGURIDAD DURANTE EL ESTUDIO**

La vigilancia de la seguridad de los medicamentos utilizados en el estudio se realizó de acuerdo con lo establecido en el Real Decreto 223/2004 y Circular 15/2001 de la AEM (agencia española del medicamento) teniendo en cuenta la guía detallada sobre la recogida, verificación y presentación de las notificaciones de reacciones adversas ocurridas en ensayos clínicos con medicamentos de uso humano (<http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/homev10.htm>) incluido en el Volumen 10 – ensayos clínicos de EudraLex “Normativa europea sobre medicamentos”, así como el documento “Aclaraciones sobre la aplicación de la normativa de ensayos clínicos con medicamentos de uso humano a partir del 1 de mayo de 2004 (versión nº6, Mayo de 2008)”.

### **4.7.1 ACONTECIMIENTOS ADVERSOS**

El RD 223/2004 de 6 de febrero de 2004 (BOE núm. 33, de 7 de febrero de 2004), en el artículo 2 define como acontecimiento adverso (AA) a cualquier incidencia perjudicial para la salud en un paciente o sujeto de ensayo clínico tratado con un medicamento, aunque no tenga necesariamente relación causal con dicho medicamento.

Define como reacción adversa toda reacción nociva y no intencionada a un medicamento en investigación, independientemente de la dosis administrada.

Un acontecimiento adverso o reacción adversa puede ser:

- Grave es aquel que, a cualquier dosis, produzca la muerte, amenace la vida del sujeto, haga necesaria la hospitalización o la prolongación de ésta, produzca invalidez o incapacidad permanente o importante, o dé lugar a una anomalía o malformación congénita. A efectos de su notificación, se trataron también como graves aquellas sospechas de acontecimientos adversos o reacción adversa que se consideren importantes desde el punto de vista médico, aunque no cumplan los criterios anteriores.
- Inesperado cuando la naturaleza o gravedad no se corresponde con la información referente al producto (por ejemplo, el manual del investigador en el caso de un medicamento en investigación no autorizado para su comercialización, o la ficha técnica del producto en el caso de un medicamento autorizado).

## 4.7.2 CLASIFICACION DE LOS ACONTECIMIENTOS

### ADVERSOS

En todo ensayo clínico ante la aparición de un acontecimiento adverso, es necesario caracterizar su intensidad y la posible relación de causalidad con el fármaco en estudio.

Intensidad:

- Leve: acontecimientos adversos banales, de poca importancia y corta duración que no afectan sustancialmente la vida del paciente.
- Moderada: acontecimientos adversos que causan la suficiente incomodidad para interferir con la vida normal del paciente.
- Severa: acontecimientos adversos que suponen una incapacidad para trabajar o realizar la actividad habitual del paciente

Causalidad:

La relación de causalidad de un acontecimiento adverso con la medicación se estableció según las definiciones de la OMS (Edwards et al., 1994).

- Segura (Muy Probable): acontecimiento clínico (o evento clínico), incluidas anomalías en las pruebas de laboratorio, que se produce con una secuencia temporal plausible respecto a la administración del fármaco, y que no puede ser explicado por la enfermedad concurrente o

por otros fármacos o sustancias químicas. La respuesta a la retirada del fármaco debe ser clínicamente plausible. El acontecimiento debe ser definitivo farmacológica o fenomenológicamente, utilizándose si es necesario el procedimiento de reexposición que debe ser positivo.

- Probable: un acontecimiento clínico, incluidas anomalías en las pruebas de laboratorio, que se produce con una secuencia temporal razonable a la administración del fármaco, que es poco probable que pueda atribuirse a la enfermedad intercurrente o a otros fármacos o sustancias químicas, y que después de ser retirado el fármaco sigue una secuencia clínica razonable. No se requiere reexposición para completar esta definición.
- Posible: un acontecimiento clínico, incluidas anomalías en las pruebas de laboratorio, que se produce con una secuencia temporal de administración del fármaco razonable, pero que también podría explicarse por la enfermedad concurrente u otros fármacos o sustancias químicas. La información sobre la retirada puede no existir o ser confusa.
- Improbable: un acontecimiento clínico, incluidas anomalías en las pruebas de laboratorio, con una relación temporal respecto a la administración del fármaco que hace improbable la relación de causalidad, y en el que otros fármacos, sustancias químicas o enfermedad intercurrente proporcionan explicaciones plausibles.
- Condicional/ Inclasificado: un acontecimiento clínico, incluidas anomalías en las pruebas de laboratorio, comunicado como una reacción adversa, del que o bien se necesitan más datos para una apropiada valoración o estos datos se encuentran pendientes de examen.

- **No valorable/Inclasificable:** una comunicación que sugiere un efecto adverso que no puede ser juzgado porque la información es insuficiente o contradictoria, y que no puede ser complementada o verificada.

En este ensayo, se consideró para la definición de efectos adversos inesperados a aquellos acontecimientos adversos que fueran diferentes de las reacciones adversas conocidas de las sustancias empleadas (Gonal-f®, Ovitrelle®, Utrogestan®).

Si se observaron efectos indeseables (clínicos o analíticos), los sujetos permanecieron bajo control médico durante su evolución. En el caso de haberse detectado efectos indeseables clínicamente significativos, se hubiera excluido al voluntario afectado del ensayo y se hubiera valorado la posibilidad de la suspensión del estudio.

## **4.8 FARMACOS UTILIZADOS EN EL ESTUDIO**

Los medicamentos utilizados en el estudio forman parte del protocolo estándar de estimulación ovárica controlada para Inseminación artificial de nuestro centro y se describen a continuación:

- **r-hFSH (folitropina alfa humana de origen recombinante):** la estimulación ovárica controlada se realizó con r-hFSH a una dosis inicial de 75 -150 UI/día y a partir del día 5-7 se ajustó según los criterios

establecidos de cada protocolo. La r-hFSH empleada fue almacenada y preparada según las instrucciones del fabricante, tal como figuran en el prospecto o la ficha técnica del producto. Se utilizó una pluma de 900 unidades de la marca Gonal-f®, por vía subcutánea. Ver ficha técnica del medicamento.

- **r-hCG (coriogonadotropina alfa humana de origen recombinante):** La utilizamos para finalizar la maduración folicular y desencadenar la ovulación, se administró un preparado comercial de r-hCG en dosis única de 250 mcg, según la práctica de nuestro centro, por vía subcutánea. El almacenaje, preparación y administración se realizó según las instrucciones de la ficha técnica del prospecto del producto. Se utilizó la marca Ovitrelle® 250 mcg en jeringa precargada.
- **Progesterona natural micronizada:** Según la práctica asistencial habitual de nuestro centro, para el apoyo de la fase lútea. Se administró por vía vaginal. La dosis administrada fue de 200 mg/ 24 horas vía oral o vaginal. En caso de conseguir gestación la paciente prosiguió con la misma pauta de medicación hasta la semana 12 de gestación, momento en el cual se interrumpió el tratamiento. El almacenamiento y administración se realizó según las instrucciones de la ficha técnica o del prospecto del producto. La marca que se utilizó fue Utrogestan® 100 mg.

#### **4.8.1 MEDICACION NO PERMITIDA**

No se permitió la administración siguiente medicamentos durante el estudio:

- Otros tratamientos hormonales, incluyendo corticosteroides, salvo de sustitución hormonal (p.ej. por hipotiroidismo).
- Anti-inflamatorios.
- Psicótrpos con acción conocida sobre la ovulación, p.ej. neurolépticos, antagonistas de la dopamina.
- Cualquier tratamiento contraindicado en el embarazo.

## 4.9 GRUPOS DE ESTUDIO

### 4.9.1 RANDOMIZACION

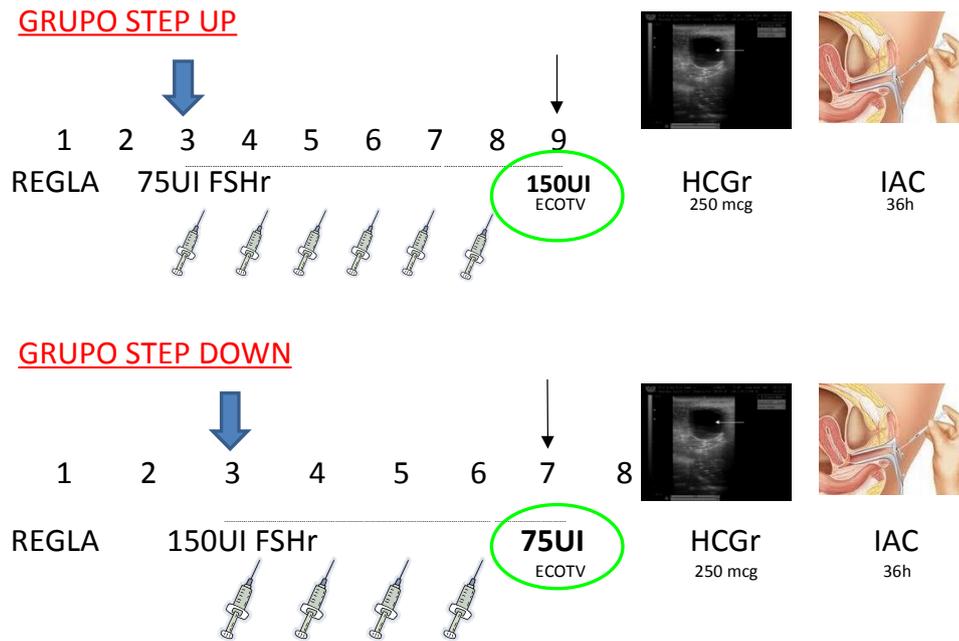
Las pacientes fueron aleatorizadas a dos grupos de estudio. Para la randomización de las pacientes se generó una aleatorización computerizada en un programa Excel, para acceder a él se marcó un código que impidió su modificación.

- **Grupo I (“Step-Up”).** En este grupo fueron tratadas con la pauta habitual del centro, 75 UI/ 24 horas de r-hFSH desde el tercer día del ciclo, y al día 7º día de tratamiento según la respuesta ovárica se ajustó la dosis a la alza, es decir en 150 UI.
- **Grupo II (“Step-Down”).** Las pacientes de este grupo iniciaron el tratamiento de estimulación ovárica con una dosis de 150UI / 24 horas de r-hFSH el tercer día del ciclo y al día 5º día de tratamiento según la respuesta ovárica se ajustó la dosis a la mitad, es decir en 75 UI.

Las dos pautas de tratamiento se resumen en la figura 4.

**Figura 4.** Esquema de las pauta de tratamiento en ambos grupos de estudio.

## PAUTAS DE TRATAMIENTO



## 4.10 CONTROL ECOGRAFICO

Se utilizó para el seguimiento ecográfico un ecógrafo Toshiba Power Vision con sonda transvaginal de 5,9 Hz. La ecografía se realizó con escala de grises y aumento de ganancia variable según las características de las pacientes.

Para el cálculo inicial del recuento de folículos antrales se utilizó la sonda vaginal con un barrido de arriba debajo de todo el volumen ovárico y se determinaron los folículos antrales encontrados en cada ovario entre 2 y 8 mm.

- **Grupo “Step Up”:** Se realizó un control ecográfico al 7º día de tratamiento con FSHr. En ese momento se ajustó la pauta a 150 UI /24 horas según la respuesta. Se realizaron posteriormente controles ecográficos cada 48 horas que incluyeron; conteo de folículos ováricos con determinación del diámetro medio (diámetro máximo folicular + diámetro mínimo folicular/ 2) y grosor y evaluación de las características endometriales (aspecto periovulatorio o trilaminar). Cuando se objetivó al menos un folículo dominante de 18 mm o más de diámetro medio y un endometrio de características periovulatorias (grosor mayor o igual a 7 mm y aspecto trilaminar) mediante ecografía transvaginal se administró la coriogonadotropina alfa recombinante (hCGr) 250 microgramos vía subcutánea y 36 horas después se realizó la inseminación artificial previa capacitación seminal.

- **Grupo “Step Down”:** Se realizó un control ecográfico al 5º día de tratamiento con FSHr. En ese momento se ajustó la pauta a 75 UI/24 horas según la respuesta. Se realizaron posteriormente controles ecográficos cada 48 horas que incluyeron; conteo de folículos ováricos con determinación del diámetro medio (diámetro máximo folicular + diámetro mínimo folicular/ 2) y grosor y evaluación de las características endometriales (aspecto periovulatorio o trilaminar). Cuando se objetivó al menos un folículo dominante de 18 mm o más de diámetro medio mediante ecografía transvaginal y un endometrio de características periovulatorias (grosor mayor o igual a 7 mm y aspecto trilaminar) se administró la coriogonadotropina alfa recombinante (hCGr) 250 microgramos vía subcutánea y 36 horas después se realizó la inseminación artificial previa capacitación seminal.

#### **4.11 DETERMINACION DE LOS NIVELES DE ESTRADIOL SERICO EL DIA DE LA ADMINISTRACIÓN DE LA hCGr**

En el momento que se indicó la administración de la hCGr se realizó a todas las pacientes una determinación analítica de 17 beta estradiol. Se trata de una hormona de estructura esteroidea con un peso molecular de 272 daltons. Aproximadamente el 98% del estradiol plasmático se encuentra ligado a la globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG).

El método utilizado para su determinación se basa en la quimioluminiscencia, ensayo competitivo con aplicación de corriente eléctrica que consigue una reacción con emisión de luz, la intensidad de la cual es medida con la ayuda de un fotomultiplicador.

Los resultados se obtienen mediante una curva de calibración a dos puntos, realizada por el sistema y una curva máster incluida en el código de barras del reactivo utilizado.

## **4.12 CAPACITACION DE SEMEN PREVIA REALIZACION DE LA IA**

Para ser potencialmente funcionales, los espermatozoides del eyaculado previa inseminación artificial fueron rápida y eficazmente separados del plasma seminal. Este proceso se realiza porque se sabe que una prolongada exposición al plasma seminal puede producir un descenso significativo de la movilidad y la vitalidad de los espermatozoides. Esto puede disminuir permanentemente la capacidad fertilizante de los espermatozoides humanos.

En el estudio utilizamos el método de gradientes de densidad como método de preparación del semen previa a la IA.

Los reactivos utilizados en la capacitación del semen fueron Pure-Sperm, 1,5 ml: 40% v/v de Pure-Sperm en la capa superior y 80% v/v en la capa inferior. Los gradientes fueron preparados el día mismo día de su uso.

Mediante la ayuda de una pipeta Pasteur estéril se dispensaron las capas superiores (1,5 ml de 40% v/v de Pure-Sperm) en tubos cónicos de 10 ml. A continuación se añadieron las capas inferiores hasta visualizar una clara interfase entre las dos capas.

Se añadió una capa de semen licuado en un gradiente de Pure-Sperm (hasta 2 ml de semen por gradiente) y se centrifugó la muestra a 300 G durante 20 minutos en un rotor swing.out.

Se procedió al recuento espermático mediante un analizador digital ME-II.

Tras el centrifugado, para cada gradiente se utilizó una pipeta Pasteur estéril se retiró cuidadosamente el plasma seminal, la interfase superior, la capa superior (40% de Pure-Sperm) y la interfase inferior. Se dejó la mayor parte de la capa inferior (80% Pure-Sperm). A continuación utilizando otra pipeta de vidrio limpia y estéril se recuperó el pellet del fondo de cada gradiente por debajo de la capa inferior (80%) mediante aspiración directa (aproximadamente un volumen de 0,5 ml).

Se trasladaron los pellets a un nuevo tubo y se centrifugó la muestra a 500 G durante 10 min. Se aspiró todo el sobrenadante con una pipeta y se enrasó con Pure-Sperm wash hasta un volumen total de 0,5 ml.

Finalmente se calculó en cada una de las muestras la concentración y movilidad de la preparación usando la cámara Makler mediante el analizador digital ME-II.

Los datos obtenidos sobre la muestra capacitada fueron evaluados previa realización de la IA.

## **4.13 ESTADISTICA**

### **4.13.1 CALCULO DEL TAMAÑO MUESTRAL**

Aceptando un riesgo alfa de 0.05 y un riesgo beta de 0.20 en un contraste bilateral, se calculó un total de 79 sujetos en el primer grupo y 79 en el segundo para detectar una diferencia igual o superior al 0.20 entre ambos. Se asumió una proporción del 0.85 en uno de los grupos. Se estimó una tasa de pérdidas de seguimiento del 10%. Se utilizó la aproximación del ARCOSENO. Resultado,  $n = 79$  pacientes por grupo.

### **4.13.2 ANALISIS DE LAS VARIABLES**

Todos los test fueron bilaterales. El nivel de significación se estableció para valores de  $p < 0.05$ . Se utilizó el software SPSS v. 12.5 para Windows (SPSS Inc. Chicago. IL)

Se utilizaron las técnicas de estadística descriptiva: análisis de frecuencias, medias, varianzas (etc.). La distribución de probabilidad de las variables cuantitativas se testó para normalidad mediante la prueba de Kolmogoroff-Smirnoff. Las diferencias entre grupos se analizaron mediante test “t” de Student para variables cuantitativas normales, test “U” de Mann-Whitney para variables cuantitativas no paramétricas, y test “chi cuadrado” o “exacto de Fischer” para diferencias entre proporciones.

No se esperaron diferencias entre grupos en las variables descriptivas. En caso de que alguna/s variables descriptivas presentaran diferencias significativas en el análisis univariante, se incluyeron como posibles factores de riesgo en el análisis multivariante de la morbilidad y de la mortalidad.

### **4.13.3 VARIABLE PRINCIPAL Y VARIABLES SECUNDARIAS**

Variable principal: Es la “tasa de embarazo clínico” definida como el porcentaje de embarazos por ciclo de inseminación artificial que se comprueban mediante control ecográfico transvaginal observándose un saco gestacional intraútero.

Variables secundarias:

- Tasa de cancelación por hiperrespuesta: Se define como el porcentaje de ciclos cancelados por la presencia de 4 o más folículos entre 14 y 17 mm tras el tratamiento de estimulación ovárica.
- Tasa de embarazos múltiples: Se define como el porcentaje de embarazos clínicos con presencia de 2 más sacos confirmados tras ecografía transvaginal tras el tratamiento de estimulación ovárica con inseminación artificial.
- Tasa de abortos: Se define como el porcentaje de embarazos clínicos que se han interrumpido de forma espontánea, confirmado mediante ecografía transvaginal tras el tratamiento de estimulación ovárica con inseminación artificial.
- Tasa de síndrome de hiperestimulación ovárica: Se define como el porcentaje de aparición de SHO por ciclo tras el tratamiento de estimulación ovárica con o sin inseminación artificial.
- Días de tratamiento administrados en cada uno de los grupos de estudio.
- Dosis de gonadotrofinas administradas tras el tratamiento de hiperestimulación ovárica controlada.

Se realizó un análisis intermedio de todas las variables anteriormente descritas.

El ensayo se hubiera suspendido si:

- Se hubieran detectado diferencias significativas en el análisis intermedio.

- Las diferencias observadas hubieran obligado a reclutar un número de pacientes necesarios para mantener la potencia del ensayo que hubiera hecho imposible la viabilidad práctica del ensayo.

El ensayo se continuó al no detectarse diferencias significativas (tendencias) entre ambos grupos, siguiendo con la distribución aleatoria de enfermos hasta que se consiguieron reclutar  $N/2$  pacientes en cada grupo.

Análisis final. Se realizó al cierre del último paciente.



## 5. RESULTADOS

---

### 5.1 PACIENTES INCLUIDAS EN EL ANALISIS ESTADISTICO

De un total de 158 pacientes randomizadas, Se incluyeron para el análisis final un total de 145 pacientes. Se excluyeron del estudio un total de 13 pacientes.

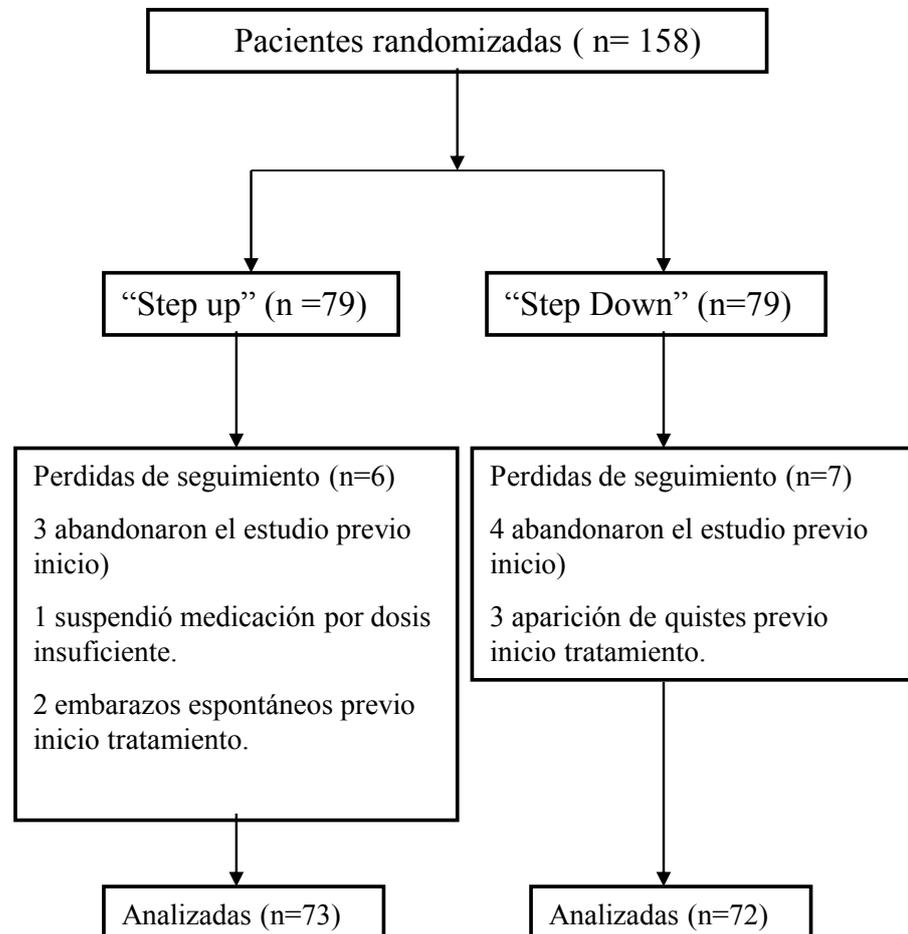
Siete pacientes fueron excluidas del estudio por no haber iniciado el tratamiento una vez randomizadas. Ninguna de estas pacientes comunicó el motivo de no querer iniciar el tratamiento adjudicado.

Una paciente fue excluida del análisis por haber transgredido el protocolo de tratamiento asignado (dejó de administrarse la medicación durante 3 días por no disponer de suficiente dosis de tratamiento).

Dos pacientes fueron excluidas del análisis ya que consiguieron embarazo espontáneamente tras ser randomizadas a la espera del inicio del tratamiento de hiperestimulación asignado.

Finalmente otras tres pacientes fueron excluidas del estudio al encontrarse quistes endometriósicos en el momento de la ecografía inicial previo inicio al tratamiento asignado mediante randomización y que previamente no se habían objetivado.

El diagrama de flujo de pacientes esta descrito en la Figura 5.



## 5.2 DESCRIPCION DE LAS CARACTERISTICAS BASALES DE LA POBLACION DE ESTUDIO

La edad de las pacientes analizadas expresadas en media  $\pm$  desviación estándar fue de  $34,73 \pm 3,8$  años en el grupo "Step Down" y de  $34,69 \pm 3,8$  en el grupo "Step up". No se encontraron diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,850$ )

Los niveles basales de FSH expresados según la media  $\pm$  desviación estándar fueron de  $7,0 \pm 1,75$  mUI/ ml en el grupo "Step Down" y  $6,79 \pm 1,57$  mUI/ ml en el grupo "Step Up". No se encontraron diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,377$ ).

En cuanto a los niveles basales de LH expresados según la media  $\pm$  desviación estándar se encontró un nivel medio en el grupo "Step Down" de  $6,63 \pm 2,15$  mUI/ ml y de  $6,20 \pm 2,21$  mUI/ ml en el grupo "Step Up". No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupo ( $p=0,248$ ).

Los niveles de  $17 \beta$  estradiol séricos basales en el grupo "Step Down" fueron de  $53,77 \pm 36,18$  pg/ ml y de  $48,72 \pm 23,65$  pg/ ml en el grupo "Step Up" ( $p= 0,849$ ).

En el grupo "Step Down" se encontró un nivel de hormona antimulleriana (HAM) en suero de  $2,54 \pm 2,59$  mcg/L y de  $3,32 \pm 3,2$  mcg/L en el grupo "Step Up". No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de estudio ( $p=0,241$ ).

El recuento de folículos antrales del ovario derecho en el grupo “Step Down” fue de  $6,42 \pm 2,6$  y de  $6,48 \pm 3,2$  en el ovario izquierdo mientras que en el grupo “Step Up” fue de  $5,68 \pm 1,9$  y  $6,32 \pm 3,09$  respectivamente. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos ( $p= 0,254$  y  $0,872$ ).

Los datos de las características basales de ambos grupos se resumen en la Tabla 6.

**Tabla 6.** Características basales de las pacientes incluidas en ambos grupos de estudio. Valores expresados en media  $\pm$  desviación estándar.

	“Step Up”(n=73)	“Step Down”(n=72)	P
<b>EDAD ( años)</b>	$34,69 \pm 3,87$	$34,73 \pm 3,81$	0,850
<b>FSH ( mUI/ml)</b>	$6,79 \pm 1,57$	$7,00 \pm 1,75$	0,377
<b>LH ( mUI/ml)</b>	$6,20 \pm 2,21$	$6,63 \pm 2,15$	0,248
<b>ESTRADIOL(pg/ml)</b>	$48,72 \pm 23,65$	$53,77 \pm 36,18$	0,738
<b>HAM (mcg/L)</b>	$3,32 \pm 3,20$	$2,54 \pm 2,59$	0,241
<b>INHIBINA B (pg/ml)</b>	$87,78 \pm 101,16$	$68,61 \pm 49,58$	0,848
<b>RFA OD</b>	$5,68 \pm 1,99$	$6,42 \pm 2,65$	0,254
<b>RFA OI</b>	$6,32 \pm 3,09$	$6,48 \pm 3,21$	0,872

### **5.3 TASA DE EMBARAZO EN LOS DOS GRUPOS DE ESTUDIO**

La tasa de embarazo clínico en el total de pacientes analizadas fue de 20,5% en el grupo “Step Up” (15 de 73 pacientes) y del 8,3% en el grupo “Step Down” (6 de 72 pacientes). Siendo estas diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,037$ ).

### **5.4 TASA DE EMBARAZO MULTIPLE EN LOS DOS GRUPOS DE ESTUDIO**

La tasa de embarazo gemelar fue del 6,7% en el grupo “Step Up” y del 16,7% en el grupo “Step Down” sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,500$ ).

### **5.5 TASA DE ABORTO EN LOS DOS GRUPOS DE ESTUDIO**

La tasa de aborto en el grupo en el grupo "Step Up" fue del 13,3% (2 de las 15 pacientes que consiguieron gestación) mientras que en el grupo "Step Down" fue del 16,7% (1 de las 6 pacientes que consiguieron gestación). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos de estudio ( $p=1,00$ ).

## **5.6 MEDIA DE DIAS DE ADMINISTRACION DE FSHr EN LOS DOS GRUPOS DE ESTUDIO y DOSIS DE FSHr**

La media de días de hiperestimulación ovárica en el grupo "Step Up" fue de  $8,83 \pm 4,01$  días mientras que en el grupo "Step Down" fue de  $7,42 \pm 2,18$  siendo estas diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,001$ ). La dosis media de FSHr administrada en el grupo "Step Down" fue de  $856,5 \pm 327$  UI, mientras que en el grupo "Step Up" fue de  $874,5 \pm 300,75$  UI. Pese a que se evidenció un mayor consumo de FSHr en el grupo "Step Up" que en el grupo "Step Down", estas diferencias no fueron estadísticamente significativas ( $p=0,340$ ).

## **5.7 TASA DE FOLICULOS INTERMEDIOS EN LOS DOS GRUPOS DE ESTUDIO**

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la tasa de folículos intermedios ( $p=0,019$ ). Siendo en el grupo “Step Up” de  $1,48 \pm 2,26$  folículos mientras que en el grupo “Step Down” fue de  $2,32 \pm 2,40$  folículos intermedios.

## **5.8 NIVELES DE ESTRADIOL PLASMÁTICO EL DÍA DE LA hCGr**

Los niveles de Estradiol plasmático el día de la administración de la hCGr fueron mayores en el grupo “Step Down” que en el grupo “Step Up” ( $845,31 \pm 564,56$  pg/ml vs  $640,83 \pm 501,4$  pg/ml). Estas diferencias fueron estadísticamente significativas ( $p=0,034$ ).

## **5.9 TASA DE CANCELACION POR HIPERRESPUESTA**

Así mismo, la tasa de cancelación por hiperrespuesta fue mayor en el grupo “Step Down” que en el grupo “Step Up” (25% vs 8,21%). De un total de 72 pacientes analizadas 18 presentaron 4 o más folículos mayores o iguales a 14 mm en el grupo “Step Down” y sólo 6 de 73 pacientes en el grupo “Step Up”. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas ( $p=0,005$ ).

## **5.10 TASA DE SINDROME DE HIPERESTIMULACION OVARICA**

La tasa de síndrome de hiperestimulación ovárica en el grupo "Step Up" fue del 1,36 % (1 de 73 pacientes) y en el grupo "Step Down" fue de 4,16% (3 de 72 pacientes) sin ser estas diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,363$ ). En todos los casos se trató de un síndrome de hiperestimulación ovárica leve - moderado, sin repercusión analítica. Ninguna de las pacientes requirió ingreso hospitalario ni ningún otro seguimiento adicional.

Los resultados antes descritos se resumen en la tabla 7.

**Tabla 7.** Resultados clínicos de la pauta “Step Up y “Step Down”. Los resultados están descritos en porcentajes y media más desviación estándar.

	“ Step Up” (n=73)	“Step Down”(n=72)	P
<b>Embarazo clínico (%)</b>	20,5	8,3	<b>0,037</b>
<b>Embarazo gemelar (%)</b>	6,7	16,7	0,500
<b>Aborto (%)</b>	13,3	16,7	1,00
<b>Duración del tratamiento (días)</b>	8,83 ± 4,01	7,42 ± 2,18	<b>0,001</b>
<b>Dosis total de FSHr ( UI)</b>	874,50 ± 300,75	856,50 ± 327	0,340
<b>Folículos intermedios</b>	1,48 ± 2,26	2,32 ± 2,40	<b>0,019</b>
<b>Estradiol día hCGr (pg/ ml)</b>	640,83 ± 501,4	845,31 ± 564,565	<b>0,034</b>
<b>Cancelación por hiperrespuesta (%)</b>	8,21	25	<b>0,005</b>
<b>SHO</b>	1,23%	4,16%	0,363

### 5.11 ANALISIS DE LOS RESULTADOS EXCLUYENDO LOS CICLOS CANCELADOS POR HIPERRESPUESTA

De todos los 145 ciclos analizados, un total de 24 ciclos (18 en el grupo “Step Down” y 6 en el grupo “Step Up”) fueron cancelados por hiperrespuesta. Por lo

tanto, en estos ciclos no se llegó a realizar la IAC para evitar el SHO y el embarazo múltiple. Se realizó la IAC en un total de 121 ciclos, 54 en el grupo “Step Down” y 67 en el grupo “Step Up”.

La edad media de las pacientes, una vez excluidos los ciclos cancelados por hiperrespuesta fue de  $35,06 \pm 3,42$  años en el grupo “Step Down” y de  $34,87 \pm 3,46$  en el grupo “Step Up” ( $p= 0,667$ ).

Los niveles basales de FSH fueron de  $7,07 \text{ mUI/ ml} \pm 1,88$  en el grupo “Step Down” y de  $6,8 \text{ mUI/ ml} \pm 1,58$  en el grupo “Step Up” ( $p= 0,295$ ).

Los niveles basales de LH fueron de  $6,77 \text{ mUI/ ml} \pm 2,14$  en el grupo “Step Down” y de  $6,15 \text{ mUI/ ml} \pm 2,19$  en el grupo “Step Up” ( $p=0,142$ ).

En cuanto a los niveles basales de Estradiol, se encontró una media de  $66,15 \text{ pg/ ml} \pm 31,725$  en el grupo “Step Down” y de  $46,32 \pm 20,26$  en el grupo “Step Up” ( $p=0,400$ ). Los niveles basales de HAM en el grupo “Step Down” fueron de  $2,30 \text{ mcg/L} \pm 1,98$  y de  $3,37 \text{ mcg/ L} \pm 3,2$  en el grupo “Step Up” ( $p=0,160$ ).

Los niveles medios de Inhibina B en el grupo “Step Down” fueron de  $67,22 \text{ pg/ml} \pm 52,36$  y de  $87,59 \pm 103,53$  en el grupo “Step Up” ( $p=0,855$ ).

El recuento de folículos antrales del OD del grupo “Step Down” fue de  $6,00 \pm 3,12$  y de  $5,71 \pm 2,08$  en el grupo “Step Up” ( $p= 0,887$ ). En el lado izquierdo se encontró un recuento folicular de media de  $5,89 \pm 3,58$  en el grupo “Step Down” y de  $6,36 \pm 3,23$  en el grupo “Step Up” ( $p=0,409$ ).

La media de días de estimulación en el grupo “Step Down” fue de  $7,54 \pm 2,38$  y en el grupo “Step Up” de  $8,83 \pm 4,18$ . Siendo las diferencias encontradas estadísticamente significativas ( $p = 0,017$ ).

El número de folículos intermedios en el grupo “Step Down” fue de  $1,45 \pm 1,61$  y de  $1,21 \pm 2,03$  en el grupo “Step Up” ( $p=0,039$ ).

Los niveles de Estradiol plasmático el día de la administración de la hCGr fueron de  $624,36 \pm 352,171$  pg/ml en el grupo “Step Down” y de  $571,87 \pm 333,39$  en grupo “Step Up”. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos de estudio ( $p=0,540$ ).

Cuando se analizaron sólo los ciclos que no fueron cancelados por hiperrespuesta (en los que se realizó la IAC) se encontró una tasa de embarazo clínico por ciclo del 11,1% en el grupo “Step Down” y del 22,38% en el grupo “Step Up”. Un total de 6 pacientes de 54 consiguieron embarazo en el grupo “Step Down” mientras que en el grupo “Step Up” fueron 15 de 67. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos en relación a la tasa de embarazo clínico cuando se analizaron sólo los ciclos que acabaron en IAC ( $p=0,113$ ).

En relación a la tasa de aborto se encontró una tasa de aborto del 16,7% en el grupo “Step Down” y del 13,3% en el grupo “Step Up”. Una paciente de las 6 embarazadas abortó en el grupo “Step Down” y 2 de 15 pacientes en el grupo “Step Up”. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos en relación a la tasa de aborto ( $p=1,00$ ).

Tampoco se encontraron diferencias en la tasa de gestación gemelar. Un embarazo de los 6 del grupo “Step Down” fue un gemelar (16,7%) y otro de 15 (6,7%) embarazos en el grupo “Step Up” ( $p=0,500$ ).

**Tabla 8.** Resultados de los ciclos que llegaron a IA en ambos grupos de estudio.Resultados expresados en porcentajes y medias  $\pm$  desviaciones estándar.

	<b>“ Step Up” (n=67)</b>	<b>“Step Down” (n=54)</b>	<b>P</b>
<b>Embarazo clínico (%)</b>	22,38%	11%	0,113
<b>Embarazo gemelar (%)</b>	6,7%	16,7%	0,500
<b>Aborto (%)</b>	13,3%	16,7%	1,00
<b>Días estimulación FSHr</b>	8,83 $\pm$ 4,18	7,54 $\pm$ 2,38	<b>0,017</b>
<b>Estradiol (hCGr) (pg/ml)</b>	571,87 $\pm$ 333,39	624,36 $\pm$ 352,171	0,540
<b>Folículos intermedios</b>	1,21 $\pm$ 2,03	1,45 $\pm$ 1,61	0,229

**Tabla 9.** Características basales del grupo de pacientes no canceladas por hiperrespuesta y que llegaron a IAC.

	<b>“Step Up” (n=67)</b>	<b>“Step Down”</b>	<b>P</b>
<b>Edad (años)</b>	34,87 ± 3,46	35,06 ± 3,42	0,667
<b>FSH (mUI/ ml)</b>	6,80 ± 1,58	7,07 ± 1,88	0,295
<b>RFA OD</b>	5,71 ± 2,08	6,00 ± 3,12	0,887
<b>RFA OI</b>	6,39 ± 3,23	5,89 ± 3,58	0,409
<b>HAM (mcg/L)</b>	3,37 ± 3,20	2,30 ± 1,98	0,160

## 5.12 DIFERENCIAS ENTRE LOS GRUPOS DE ESTUDIO ENTRE LAS PACIENTES GESTANTES

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos de estudio en relación a la edad cuando se evaluaron sólo el grupo de pacientes gestantes. La edad media de las pacientes que consiguieron gestación en el grupo “Step Down” fue de  $35,83 \pm 3,86$  y de  $35,00 \pm 3,31$  en el grupo “Step Up” ( $p=0,519$ ).

Los niveles de FSH basales en las pacientes que consiguieron gestación del grupo “Step Down” fueron de  $6,26 \text{ mUI/ ml} \pm 2,53$  y de  $6,64 \pm 2,03$  en el grupo “Step Up” ( $p= 0,910$ ).

Cuando se evaluaron si existían diferencias en relación a los niveles de HAM entre las pacientes embarazadas de ambos grupos, se encontró que la media en los niveles de HAM en las 4 gestantes del grupo “Step Down” y de las 15 gestantes del grupo “Step Up” fue de  $2,975 \pm 3,13 \text{ mcg/ L}$  y  $4,306 \pm 5,56$  respectivamente. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ( $p= 0,933$ ).

Tampoco se encontraron diferencias entre las pacientes embarazadas entre los dos grupos de estudio en relación al RFA. La media de RFA en OD  $\pm$  DE del grupo “Step Down” y “Step Up” fue de  $6,33 \pm 0,81$  y  $5,67 \pm 1,63$  respectivamente ( $p=0,205$ ) y en el OI de  $7,17 \pm 0,40$  y  $7,07 \pm 2,89$  ( $p=0,178$ ).

Los datos del grupo de pacientes gestantes se resumen en la tabla 10.

**Tabla 10.** Características basales del grupo de pacientes gestantes.

	<b>“Step Up” (n=15)</b>	<b>“Step Down (n=6)”</b>	<b>P</b>
<b>Edad (años)</b>	35,00 ± 3,31	35,83 ± 3,86	0,910
<b>FSH (mUI/ ml)</b>	6,64 ± 2,03	6,26 ± 2,53	0,519
<b>RFA OD</b>	5,67 ± 1,63	6,33 ± 0,81	0,205
<b>RFA OI</b>	7,07 ± 2,89	7,17 ± 0,40	0,178
<b>HAM (mcg/L)</b>	4,30 ± 5,56	2,97 ± 3,13	0,933

### 5.13 ANALISIS DE LOS CICLOS CANCELADOS POR HIPERRESPUESTA

La media de edad de las pacientes canceladas por hiperrespuesta en el grupo “Step Down” fue de  $34,17 \pm 3,65$  y de  $31,83 \pm 6,96$  años en el grupo “Step Up” ( $p=0,537$ ). Los niveles de FSH basal fueron de  $6,87 \text{ mUI/ml} \pm 1,40$  y  $6,98 \text{ mUI/ml} \pm 1,63$  respectivamente ( $p=0,973$ ). La media de FA en el OD fue de  $6,28 \pm 1,60$  en el grupo “Step Down” y de  $5,67 \pm 0,816$  en el grupo “Step Up” ( $p= 0,454$ ) mientras que en el OI fue de  $7,00 \pm 1,94$  y  $6,17 \pm 1,32$  respectivamente ( $p=0,415$ ).

De las pacientes que fueron canceladas por hiperrespuesta la media en los niveles de HAM fue de  $3,367 \text{ mcg/L} \pm 4,01$  en el grupo “Step Down” y de  $2,884 \text{ mcg/L} \pm 2,83$  en el grupo “Step Up”. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos en relación a los niveles de HAM cuando las pacientes se cancelaron por hiperrespuesta ( $p=0,810$ ).

Las características basales del grupo de pacientes canceladas por hiperrespuesta se presentan en la tabla 11.

**Tabla 11.** Características basales del grupo de pacientes que presentaron hiperrespuesta en ambos grupos de estudio.

	“Step Up” (n=6)	“Step Down” (n=18)	P
<b>Edad ( años)</b>	31,83 ± 6,96	34,17 ± 3,65	0,537
<b>FSH (mUI/ml)</b>	6,98 ± 1,63	6,87 ± 1,40	0,973
<b>RFA OD</b>	5,67 ± 0,816	6,28 ± 1,60	0,454
<b>RFA OI</b>	6,17 ± 1,32	7,00 ± 1,94	0,415
<b>HAM (mcg/L)</b>	2,88 ± 2,83	3,36 ± 4,01	0,810

#### **5.14. DIFERENCIAS ENTRE LAS PACIENTES CANCELADAS POR HIPERRESPUESTA Y LAS QUE LLEGARON A IA**

Al evaluar las diferencias entre el total de pacientes canceladas (n= 24) y el total de pacientes que llegaron a IA (n=121) en relación a la edad, RFA y HAM no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en relación a estos marcadores de hiperrespuesta.

La media de edad del grupo de pacientes canceladas fue de  $33,68 \pm 4,56$  años mientras que en el grupo de ciclos no cancelados fue de  $34,95 \pm 3,43$  años ( $p=0,193$ )

Los niveles de HAM (mcg/L) en el grupo de pacientes canceladas por hiperrespuesta fueron de  $3,23 \pm 3,65$  mientras que en el grupo de pacientes no canceladas fue de  $2,88 \pm 2,79$  ( $p=0,831$ ).

El RFA en OD y OI del grupo de pacientes canceladas fue de  $7,07 \pm 2,12$  y  $7,00 \pm 2,28$  respectivamente mientras que en el grupo de pacientes no canceladas fue de  $5,83 \pm 2,53$  y  $6,16 \pm 3,36$  ( $p=0,036$  y  $p=0,132$ ).

## **5.15 ANALISIS DE LOS CICLOS QUE PRESENTARON SHO**

Cuando analizamos el grupo de pacientes que presentaron SHO no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo “Step Down” y “Step Up” en relación a la edad, HAM, niveles de FSH ni RFA. De todas las 145 pacientes incluidas. Un total de 4 pacientes desencadenaron un SHO. 3 pacientes en el grupo “Step Down” y una paciente en el grupo “Step Up”. En todos los casos se trato de un SHO leve-moderado.

La media de edad de las pacientes que presentaron un SHO en el grupo “Step Down” fue de  $31 \pm 5,00$  y de 29 años en el grupo “Step Up” (sólo una paciente).

La media en cuanto a RFA OD en el grupo “Step Down” fue de  $5,33 \pm 0,57$  y de 6 en el grupo “Step Up”. La media de FA en el OI en el grupo “Step Down” fue de  $4,00 \pm 1,73$  y de 7 en el grupo “Step Up”.

La media en los niveles de FSH fue de  $7,09 \text{ mUI/ml} \pm 2,04$  y  $5,38 \text{ mUI/ml}$  respectivamente.

En relación a los niveles de HAM, la media en el grupo “Step Down” fue de  $2,09 \text{ mcg/L} \pm 1,49$  y de  $3,4 \text{ mcg/L}$  en el grupo “Step Up”.

Una de las pacientes con SHO presentó molestias e hiperrespuesta previa la administración de la HCG motivo por el cual se canceló la IAC. Por lo tanto, 2 de las tres pacientes que presentaron SHO habían realizado la IAC y una se canceló por sintomatología previa a la administración de la hCGr. La tasa de SHO en el grupo “Step Down” fue del 3,7% (2 de 54 paciente) mientras que en el grupo “Step Up” fue del 1,49% (1 de 67 pacientes). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos en relación a la aparición de SHO cuando se excluyeron aquellos ciclos que habían sido cancelados por hiperrespuesta y que no llegaron a realizar la IAC ( $p=0,579$ ).



## 6. DISCUSION

---

El objetivo de nuestro estudio era comparar la eficacia y seguridad de las pautas tipo “Step Up” y “Step Down” en pacientes con EOD y que van a ser sometidas a inseminación artificial. La eficacia la hemos medido en función de la tasa de embarazo clínico conseguido en cada uno de los grupos de estudio mientras que la seguridad la hemos evaluado en función del riesgo de síndrome de hiperestimulación ovárica y de embarazo múltiple asociada a cada una de las pautas.

Nuestro estudio muestra que en pacientes con EOD y que realizan hiperestimulación ovárica para ser sometidas a IA, la pauta “Step Up” es superior a la “Step Down” en relación a la tasa de embarazo clínico.

Durante muchos años se había trabajado con pautas estándar iniciando los tratamientos con dosis bajas de 75 UI a partir del tercer o cuarto día del ciclo subiendo la dosis si no existía respuesta tras un período de tiempo de 7 a 14 días.

Uno de los puntos clave a la hora de “diseñar” la pauta de hiperestimulación ovárica en una paciente determinada es ajustar muy bien de entrada, la dosis de FSH a administrar. Existe un nivel de FSH “ventana” o umbral, diferente para cada paciente, a partir del cual se inicia el desarrollo de los folículos preantrales y antrales que ya presentan receptores de la FSH y que están sometidos a su acción. Superar este nivel puede producir un desarrollo folicular masivo, una

hiperrespuesta y por tanto un mayor aumento en los niveles de estradiol plasmático aumentando el riesgo de SHO.

Las pautas tipo “Step Up” están diseñadas para encontrar la dosis umbral de FSH a partir de la cual se inicia el desarrollo folicular. Se comienza con dosis bajas de 50-75 UI de FSH y se va incrementando la dosis a intervalos de una semana si no existe respuesta en cantidades de 37,5 a 75 UI. Una vez se encuentra la dosis con la que se evidencia crecimiento folicular, se mantiene para procurar el desarrollo folicular completo sin que se produzca una atresia folicular. Al iniciar la estimulación con dosis bajas de FSHr se evitaría un reclutamiento inicial masivo de folículos antrales y preantrales (ya bajo la acción de la FSH), evitando la hiperrespuesta y por tanto el SHO y el embarazo múltiple.

Por el contrario con las pautas de tratamiento tipo “Step Down” al reducir de forma importante las dosis iniciales de FSHr en los primeros días de la hiperestimulación ovárica, en fase folicular precoz, se debería producir una atresia de aquellos folículos con un menor número de receptores de la FSH y por tanto los conduciría a la atresia. Este tipo de pautas simularían el ciclo folicular ovárico en el que se produce una disminución en la secreción de FSH endógena al final de la fase folicular precoz, facilitando el crecimiento sólo de aquellos folículos con una mayor cantidad de receptores de FSH e impidiendo el crecimiento de aquellos intermedios con un menor número de receptores. Este tipo de protocolos deberían disminuir, al menos de forma teórica, el número de folículos intermedios (Schoot et al., 1992), evitando la hiperrespuesta y por tanto el riesgo de SHO y de embarazo múltiple.

Sin embargo, en nuestro estudio encontramos que en el grupo “Step Down” se producen un mayor número de folículos intermedios lo que nos obligó a cancelar el 20,5% de los ciclos analizados, para evitar el embarazo múltiple con lo que disminuyó la tasa de embarazo clínico en este grupo de pacientes.

Esto demuestra que aunque parece existir una plausibilidad biológica del beneficio de utilizar pautas tipo “Step Down” en la práctica clínica nos encontramos una respuesta individual muy heterogénea entre las diferentes pacientes tratadas con ambas pautas.

Cada paciente presenta diferentes niveles umbral de respuesta a la FSH. Encontrar el nivel exacto de FSH a administrar para evitar la hiperrespuesta es difícil por lo que es muy importante valorar a las pacientes de forma individualizada y analizar todos los posibles factores descritos de hiperrespuesta.

Los principales parámetros a tener en cuenta para predecir una posible hiperrespuesta a un tratamiento de hiperestimulación ovárica para inseminación artificial son la edad baja, el recuento de folículos antrales, el bajo peso, niveles basales altos de HAM y la hiperrespuesta previa al tratamiento con gonadotrofinas (Freisleben et al., 2008).

En nuestro estudio no hemos encontrado diferencias significativas en relación a los factores de riesgo antes descritos. Tanto la edad, como el recuento de folículos antrales y la HAM son similares en ambos grupos de estudio. No encontramos diferencias tampoco entre estos marcadores de hiperrespuesta al comparar globalmente las pacientes que presentaron hiperrespuesta y las que no. Posiblemente esto puede ser debido a que el grupo de pacientes de estudio son un grupo de pacientes diagnosticadas de EOD muy homogéneo en las que

se excluyeron todo tipo de alteraciones ovulatorias y las pacientes con antecedentes de ciclos previos cancelados por hiperrespuesta.

Todas las pacientes incluidas en el estudio presentaban una situación de normo peso y en todas se trataba del primer o segundo ciclo de hiperestimulación ovárica. No se incluyeron pacientes en las que se había evidenciado una hiperrespuesta a la hiperestimulación ovárica en un ciclo previo.

Por norma general se acepta, que hasta que se tenga determinada la dosis umbral de respuesta de cada paciente se puede optar por una pauta tipo “Step Up”, sin embargo se considera que las pautas tipo “Step Down” son más fisiológicas y rápidas hecho que se confirma en nuestro estudio.

Las pautas de inducción a la ovulación tipo “Step Up” y “Step Down” han sido estudiadas en pacientes con síndrome de ovario poliquístico (SOPQ) pero no en pacientes con EOD. No existen estudios que comparen este tipo de pautas en pacientes que van a ser sometidas a hiperestimulación ovárica y inseminación artificial y que están diagnosticadas de esterilidad de origen desconocido. Se trata de un grupo de pacientes en las que en principio, por las pruebas diagnósticas de las que disponemos, se han descartado disfunciones ovulatorias y por tanto también SOPQ.

Se sabe que en pacientes con síndrome de ovarios poliquísticos la posibilidad de desarrollar un síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO) es superior al de otras pacientes que se someten a tratamientos de estimulación a la ovulación (Sagle et al., 1991; Homburg et al., 1995).

Seguramente esto ha motivado un gran interés en evaluar diferentes pautas de hiperestimulación ovárica que intenten evitar esta complicación en este grupo de pacientes y en cambio se ha dejado de lado a las pacientes con EOD que a priori presentan un menor riesgo de esta complicación.

Sin embargo, existen muy pocos estudios que comparen las pautas “Step Up” y “Step Down” conjuntamente (Mizunuma et al., 1991; van Santbrink and Fauser, 1997; Andoh et al., 1998; Balash et al., 2001). Además estos estudios incluyen un número bajo de pacientes y los resultados son contradictorios. El tipo de pautas administradas, la dosis de inicio de las diferentes pautas y el tipo de gonadotrofinas utilizadas fueron diferentes en los estudios antes mencionados.

Entre los estudios antes mencionados, en pacientes con SOPQ, existe un estudio randomizado con la muestra de pacientes mayor analizada que apunta a que la pauta “Step Up” se asocia con una tasa significativamente mayor de desarrollo monofolicular y menor de desarrollo multifolicular cuando se compara con la pauta “Step Down” (Christin-Matitre et al., 2003). Estos autores encuentran una tasa de hiperrespuesta (4 o más folículos >16 mm el día de la administración de la HCGr o bien niveles de estradiol plasmáticos superiores a 1000pg/ ml) del 36% en el grupo “Step Down” comparada con un 4,7% en el grupo “Step Up” ( $p < 0,0001$ ).

En nuestro estudio, encontramos una tasa de cancelación por hiperrespuesta del 25%, inferior a la descrita por estos autores. Seguramente esto es debido a que nuestra población de estudio son pacientes con EOD que no presentan tras el estudio inicial problemas ovulatorios. Estas pacientes tendrían a priori un menor riesgo de hiperrespuesta y cancelación que las pacientes con síndrome de ovario poliquístico.

Al igual que estos autores encontramos que la tasa de hiperrespuesta y cancelación en el grupo "Step Up" es significativamente inferior que en el grupo "Step Down" 8,21% ( $p=0,034$ ). También encontramos que los niveles de estradiol sérico el día de la administración de la hCGr fueron significativamente mayores en el grupo "Step Down" así como la cantidad de folículos intermedios.

Estos autores si encontraron diferencias significativas en relación a la tasa de síndrome de hiperestimulación ovárica que fue significativamente mayor en el grupo "Step Down" ( $P<0,0001$ ). Tres pacientes de un total de 83 pacientes incluidas en el estudio presentaron un SHO moderado. En nuestro estudio no hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos en relación a la incidencia del síndrome de hiperestimulación ovárica. Seguramente esto también es debido a que nuestra población tiene menor riesgo al no presentar a priori, trastornos ovulatorios ni síndrome de ovarios poliquísticos.

Estos autores concluyen que ambas pautas son igual de efectivas pero que la pauta "Step Down" es menos segura que la pauta "Step Up" dado que aumenta la posibilidad de complicaciones graves como el síndrome de hiperestimulación ovárica.

Para estos autores el principal inconveniente de la pauta "Step Up" sería la mayor duración de los tratamientos, con un mayor consumo de FSH. En nuestro estudio también hemos comprobado que las pautas tipo "Step Down" son más rápidas aunque el consumo global de gonadotrofinas parece similar.

Ellos proponen en el grupo de pacientes analizadas, iniciar los tratamientos con pautas “Step Up” y si no funciona cambiar a una pauta “Step Down” en el siguiente ciclo iniciando el tratamiento con la dosis de FSH con la que se evidenció respuesta en el ciclo previo (dosis ventana).

## **6.1 EMBARAZO CLINICO**

La tasa de embarazo clínico que encontramos en nuestro estudio es del 8,3% en el grupo “Step Down” y del 20,5% en el grupo “Step Up” siendo las diferencias entre los dos grupos de estudio estadísticamente significativas ( $p= 0,037$ ).

La tasa de embarazo en el grupo “Step Up” es superior a la tasa de embarazo clínico según los últimos datos publicados en el Registro de la Sociedad Española de Fertilidad. De un total de 30,800 ciclos de IA, realizados en 2011, la tasa de embarazo conseguido es del 15,3% en menores de 40 años y de 10,8% en pacientes con 40 o más años. La tasa general de embarazo en IAC para el total de ciclos analizados es del 15%, Mientras que la tasa de embarazo conseguida en el grupo “Step Down” se encuentra por debajo según los datos de este registro. Si hubiéramos asumido mayor riesgo de embarazo múltiple y hubiéramos cancelado menos ciclos seguramente las tasas de embarazo se hubieran aproximado más a las descritas en el registro de la SEF.

Es importante informar que en el registro de la SEF no se especifica con qué máximo de folículos se realizaron todos esos ciclos de IA analizados ya que no existe un consenso global generalizado sobre este tema en todos los centros que se dedican a las técnicas de reproducción asistida y que reportan sus datos a la SEF.

La ESHRE publicó por primera vez en 2013 datos sobre los ciclos de IA en Europa. De un total de 23 países se recogieron datos de 162.843 ciclos de IA conyugal. Los principales países en cuanto a número de IAC son Francia, Italia y en tercer lugar España. La tasa de recién nacido por ciclo de IAC es del 8,3%. Por encima de 40 años la tasa de recién nacido se sitúa en el 3,3%. No se han analizado en este estudio las tasas de recién nacidos vivos. Sólo disponemos de datos sobre las tasas de embarazo clínico.

Al valorar la bibliografía la tasa de embarazo clínico en inseminación artificial varían entre el 10 y el 16% (Ragni et al., 2004; Crossignani et al., 2007). Otros estudios publican tasas superiores de embarazo clínico que llegan hasta el 25% pero no informan sobre el número de folículos aceptado para realizar la IAC. Otros estudios que comparan también los protocolos tipo “Step Down” y “ Step Up” pero en pacientes con síndrome de ovario poliquístico publican resultados sobre tasa acumulativa de embarazo a 3 ciclos. Estos autores encuentra una tasa de embarazo acumulativa a 3 ciclos del 38,6% en el grupo “Step Up” y del 30,8% en el grupo “Step Down” (Christin- Maitre and Hugues, 2003).

La tasa de embarazo es significativamente inferior en el grupo “Step Down” ya que un 25% de los ciclos fueron cancelados por hiperrespuesta y por tanto no se realizó la IAC.

Estas parejas fueron informadas del riesgo de embarazo múltiple e incluso se les recomendó evitar las relaciones sexuales durante ese ciclo para evitar posibles embarazos múltiples.

Al recalcular la tasa de embarazo clínico en los dos ciclos excluyendo todos aquellos ciclos que fueron cancelados por hiperrespuesta y que no llegaron a realizar la IAC y que por lo tanto eran susceptibles a posibles gestaciones. Se encontró una tasa de embarazo del 11,1% en el grupo "Step Down" y del 22,4% en el grupo "Step Up". Pese a no encontrarse diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos, la tasa de embarazo en el grupo "Step Up" sigue siendo el doble que en el grupo "Step Down". Si en estos ciclos con hiperrespuesta hubiéramos proseguido con la IAC seguramente hubiéramos conseguido disminuir más las diferencias entre los dos grupos en relación a la tasa de embarazo clínico pero a expensas, seguramente de incrementar la tasa de embarazo múltiple y de SHO.

## **6.2 EMBARAZO MULTIPLE**

La tasa de embarazo múltiple encontrada en nuestro estudio fue del 16,7% en el grupo "Step Down" y del 6,7% en el grupo "Step Up". En total se produjeron 2 embarazos gemelares (uno en cada grupo de estudio). No se encontró ningún embarazo triple.

La tasa de embarazo múltiple según datos del registro nacional de la SEF sobre un total de 3239 gestaciones conseguidas mediante IAC en el año 2011 en

mujeres < 40 años es del 9,3% para embarazo gemelar, del 1,6% de embarazos triples y del 0,3% para gestaciones de más de tres sacos.

Según datos de la ASRM del 2013 (American society for Reproductive Medicine) aproximadamente el 20% de los embarazos conseguidos mediante estimulación con gonadotrofinas e IAC son gemelares.

La ESHRE ( European Society of Human Reproduction and Embriology) según los últimos datos publicados en 2013 de un total de 23 países y 162.843 ciclos de IAC en mujeres menores de 40 años encuentra una tasa de recién nacidos gemelares por ciclo del 11% y del 4,5% en mayores de 40 años. La tasa de recién nacidos triples en menores de 40 años es del 1% y del 0% en mayores de 40 años.

La tasa de embarazo múltiple en el grupo “Step Down” es superior a la del grupo “Step Up” aunque las diferencias encontradas no son estadísticamente significativas si que se encuentran por encima a los datos del registro nacional.

Christin-Matitre et al., tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la tasa de embarazo múltiple (2 casos en cada grupo y un caso de embarazo triple en el grupo “Step Down”) al evaluar las dos pautas en pacientes con SOPQ (Christin-Matitre et al., 2003).

En un meta análisis donde se comparan un total de 11.599 ciclos de IA de ciclos estimulados procedentes de 14 estudios (van Rumste et al., 2008) se estableció la posibilidad de embarazo múltiple en función del número de folículos el día de la administración de la hCG de un folículo frente a 2, de uno frente a 3 o 1 frente a 4. Estos autores demuestran que la inseminación con 3 o más folículos incrementa significativamente los embarazos múltiples sin mejorar la tasa de

embarazo global por lo que argumentan que la estimulación ovárica controlada debería tener como objetivo el desarrollo folicular único, si bien los mismos autores explican que el riesgo se incrementa sobre todo a partir de 4 folículos por lo que la consecución de 2 o 3 folículos podría ser aceptado tras el consentimiento de las parejas.

Nosotros, basándonos en la evidencia científica existente y previo consentimiento de las parejas ponemos como número límite de folículos para realizar la IA tres. Todo esto puede explicar que no hayamos encontrado diferencias en la tasa de gestación múltiple al haber cancelado todos los ciclos que presentaron más de 3 folículos superiores o iguales a 14 mm.

### **6.3 HIPERRESPUESTA**

En nuestro estudio encontramos una tasa de cancelación por hiperrespuesta significativamente mayor en el grupo “Step Down” que en el grupo “Step Up” (25% vs 8,21%). La tasa de hiperrespuesta encontrada en el grupo “Step Down” es superior a las descritas por otros autores que encuentran tasas del 15% cuando utilizan el mismo protocolo (Lashen et al., 1999). Estos autores evaluaron un total de 81 pacientes sometidas a estimulación ovárica convencional con inseminación artificial. No se utilizó en el estudio pautas tipo “Step Down”.

En nuestra población seleccionamos pacientes con un IMC corporal normal (entre 20 y 30). El riesgo de hiperrespuesta parece incrementarse cuando el IMC es bajo, sobretodo en pacientes con IMC inferior a 24 kg/ m<sup>2</sup> (Dickey et al., 2008).

La edad es un factor dependiente del paciente que se ha relacionado con un aumento de riesgo de hiperrespuesta y secundariamente de embarazo múltiple. Dickey et al, en 2005 encontró que el número de embarazos gemelares y trillizos aumenta cuando las pacientes son <32 años (Dickey et al., 2005), en otros estudios cuando las pacientes son menores de 30 años (Valbuena et al., 1996) y otros en menores de 33 años (Tur R et al., 2001). No encontramos diferencias entre los dos grupos en relación a la edad media de las pacientes. Tampoco dentro del grupo de pacientes que presentaron hiperrespuesta encontramos diferencias.

De hecho, las pacientes del grupo “Step Down” eran mayores que las del grupo “Step Up” (34,17 vs 31,83) sin ser estas diferencias estadísticamente significativas (p=0,537). Es fundamental tener en cuenta que dentro de las mujeres con una misma edad cronológica puede existir una importante variabilidad en la reserva ovárica lo que hace imposible predecir sólo con el factor edad qué tratamiento es más adecuado dar para evitar la hiperrespuesta (Broekmans et al., 2006).

Otro posible marcador de hiperrespuesta ampliamente estudiado es RFA.

El RFA es uno de los principales marcadores de respuesta a los tratamientos de hiperestimulación ovárica en pacientes sometidas a fecundación in vitro. Se sabe que un RFA bajo tiene un nivel de predicción de baja respuesta moderado en pacientes sometidas a fecundación in vitro.

Existen múltiples estudios que asocian un alto RFA con un aumento del riesgo de hiperrespuesta. Según Checa et al., un RFA total de > 16 previo al inicio del tratamiento de hiperestimulación ovárica en inseminación artificial tiene una sensibilidad del 100% y un 93,3% para predecir hiperrespuesta tras un protocolo estándar (75 UI diarias de FSHr). No se evaluaron en este estudio las pautas de tratamiento tipo “Step Down” (Checa et al., 2010)

En un estudio prospectivo en el que se analizaron un total de 145 pacientes sometidas a un total de 283 ciclos de hiperestimulación ovárica con FSHr y IA se encontró que el RFA se correlacionaba negativamente con la edad y con la dosis total de gonadotrofinas y positivamente con el número de folículos conseguidos el día de la administración de la hCGr.

Las pacientes con que consiguieron gestación y niños nacidos vivos presentaron un RFA significativamente mayor comparado con el grupo de pacientes que no consiguieron gestación. El área por debajo de la curva ROC para RFA como predictor de embarazo clínico y tasa de nacidos vivos fue de 0,77 (IC 95%, 0,62-0,79) y 0,718 (IC 95% 0,63-0,82). Se encontró en este estudio un punto de corte de 7,5 folículos antrales, por debajo del cual se consiguen un menor número de gestaciones clínicas y nacidos vivos (Guler et al., 2008).

En nuestro estudio no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en relación al RFA entre los dos grupos de estudio. Tampoco cuando se evaluaron las pacientes que habían sido canceladas por hiperrespuesta. La media de FA en OD y OI del grupo “Step Down” y “Step Up” fue de (6,28 + 7,00) y (5,67 y 6,17) respectivamente.

## 6.4 ABORTO

No encontramos diferencias estadísticamente significativas en relación a la tasa de aborto entre los dos grupos de estudio. Las tasas de aborto encontradas son del 13,3 % en el grupo “Step Up” y del 16,7% en el grupo “Step Down” ( $p= 1,00$ ). Según el último registro de la SEF publicado sobre los ciclos de inseminación artificial del año 2011, la tasa de aborto en mujeres <40 años se sitúa en el 21,4% y llega hasta el 40,5% en mayores de 40 años. Nuestro datos se encuentran, por lo tanto acorde con los esperados según las estadísticas existentes.

## 6.5 SINDROME DE SHO

Pese a que en el grupo “ Step Down” la tasa de hiperrespuesta fue significativamente mayor que el grupo “ Step Up” no se encontró un aumento significativo de la tasa de síndrome de hiperestimulación ovárica en el grupo “ Step Down” ( 4,16% vs 1,36%). De las 4 pacientes que presentaron SHO (3 en el grupo “Step Down” y 1 en el grupo “Step Up”) ninguna requirió ingreso hospitalario ni seguimiento clínico ya que todos los casos se trato de un SHO leve-moderado.

En todos los casos en los que se evidenció una hiperrespuesta se canceló la administración de hCGr y por tanto se disminuyó drásticamente el riesgo de presentar un SHO.

De hecho, de los 4 casos de SHO, 3 ocurrieron en pacientes en las que si se había administrado la hCGr porque no habían presentado una hiperrespuesta. Dos de estas pacientes pertenecían al grupo “Step Down” y una al grupo “Step Up”.

De las dos pacientes del grupo “Step Down” que presentaron un SHO moderado después de la administración de la hCGr, una tenía sólo un folículo de 17 mm, 2 folículos intermedios y un nivel de estradiol de 602 pg/ ml. Se trataba de una paciente de 36 años con un RFA de 6 y 2 y un nivel basal de HAM de 0,42 mcg/L. La otra paciente, de 26 años tenía un nivel basal de FSH de 8,54 mUI/ml, un RFA de 5 y 3 y un nivel de HAM de 2,43 mcg/ L. El día de la administración de la HCGr se encontró sólo un folículo dominante de 17 mm y ningún folículo intermedio.

Sólo una paciente presentó un SHO moderado tras la administración de la hCGr en el grupo “Step Up”. Se trataba de una paciente de 29 años, con un nivel basal de FSH de 5,38 mUI/ml, un RFA de 6 y 7 y un nivel basal de HAM de 3,4 mcg/L. El día de la administración de la HCGr se evidenciaron tres folículos de >17 mm sin presencia de folículos intermedios.

Sólo una paciente presentó un SHO moderado sin la administración de la hCGr. Se trató de una paciente del grupo “Step Down” de 31 años con unos niveles basales de FSH de 5,63 mUI/ ml un RFA de 5 y 5 y un nivel basal de HAM de 3,4 mcg/ L.

Se canceló el ciclo de inseminación y la administración de HCGr por presentar tras 8 días de estimulación un folículo de 18 mm y 5 folículos intermedios. Los niveles de estradiol plasmáticos ese día fueron de 2591pg/ ml.

Estos datos están acorde con la evidencia científica existente. Se sabe que el desencadenante principal del SHO es la administración de la HCGr pero también está descrito que deben existir unos niveles de estradiol suprafisiológicos previamente a la administración de la hCGr para que se pueda desencadenar dicho síndrome.

Los principales factores de riesgo implicados en el desarrollo de un SHO son la edad joven, bajo peso, síndrome de ovarios poliquísticos, administración de dosis altas de gonadotrofinas y haber padecido un episodio previo de SHO (Nabot et al., 1988; Duyalos et al., 1996; Golan et al., 1989).

El valor de Estradiol por encima del cual aumenta el riesgo de desencadenar un SHO ha sido ampliamente discutido (Chenette et al., 1990) ya que no es el mediador activo directo del síndrome. Es frecuente hallar niveles altos de Estradiol durante el proceso de hiperestimulación ovárica controlada en pacientes que después no desarrollan SHO. Tampoco es predictivo la determinación de los folículos maduros el día de la administración de la HCGr para determinar si aparecerá el síndrome o no.

La incidencia del SHO grave en nuestro país es del 0,013% según datos de la Sociedad Española de Fertilidad (SEF) publicados en el último registro de datos sobre un total de 30.800 ciclos de inseminación artificial. No existe registro sobre la incidencia del SHO leve-moderado. En nuestro estudio no se evidenció ningún caso de SHO grave.

La forma leve del SHO se observa frecuentemente cuando existe una alta respuesta ovárica. Se ha descrito la presencia de esta forma hasta en un 33% de las pacientes (Whelkam III et al., 2000; Golan et al., 1989). La forma moderada aparece en el 4% de las pacientes sometidas a hiperestimulación ovárica (Shenker, et al., 1993). Mientras que la forma grave aparece en sólo el 0,5 -1% de las pacientes (Smitz et al., 1990).

## **6.6 DURACION DEL TRATAMIENTO Y DOSIS DE GONADOTROFINAS UTILIZADAS**

Las pautas de estimulación ovárica tipo “Step Down” son más rápidas y requieren un menor consumo de gonadotrofinas. En nuestro estudio también hemos encontrado resultados similares a los encontrados en la literatura. La media de días de duración del tratamiento tipo “Step Up” es de 8,83 mientras que el “Step Down” es de 7,42 días, siendo estas diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,001$ ).

En un estudio donde se evaluaron 81 ciclos de IA con pautas tipo “Step Up” se encontró una media de 7,6 días de estimulación con un consumo medio de gonadotrofinas de 800 UI por ciclo (Lashen et al., 1999).

En nuestro estudio en la pauta “Step Up” se encontró un consumo similar a los resultados obtenidos por estos autores ( $874,5 \pm 300,75$  UI) y un número de días superior.

Pese a que en el grupo “Step Down” se encontró una disminución en cuanto al número de días de estimulación requeridos respecto al grupo “Step Up” no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en relación a la dosis total de gonadotrofinas utilizadas. Las dosis de FSHr utilizadas en el grupo “Step Down” fueron sólo discretamente inferiores. Esto es debido a que las dosis de inicio en el grupo “Step Down” son el doble y durante un período de 4 días mientras que en el grupo “Step Up” se sube la dosis al doble al 7º día de estimulación y sólo requieren una media de 2 días más con 150 UI.

No hemos encontrado en la literatura otros estudios que evalúen las diferencias en cuanto al consumo de gonadotrofinas y días de tratamiento comparando las pautas tipo “Step Up” y “Step Down” en pacientes con EOD y que van a ser sometidas a IA.

## 7. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

---

El “gold standard” para determinar la eficacia en los estudios de medicina reproductiva es la tasa de recién nacidos vivos. En nuestro caso, ha sido imposible llegar a evaluar la tasa recién nacidos vivos debido a un problema en la continuación del seguimiento de las pacientes una vez se diagnostica la gestación ecográficamente. Las unidades de reproducción asistida de los centros públicos actúan como unidades de referencia de áreas geográficas extensas y muchas de las pacientes que consiguen gestación tras un tratamiento de fertilidad en nuestro centro no acaban pariendo en nuestro mismo centro, dificultando así la evaluación de cómo finalizan esas gestaciones.

Otra de las limitaciones del estudio es que se cancelaron muchos ciclos en la pauta “Step Down” para evitar aumentar la tasa de embarazos múltiples. Si se hubiera aumentado el número máximo de folículos mayores o iguales a 14 mm permitidos para poder realizar la IA seguramente no se hubieran encontrado diferencias en relación a la tasa de embarazo clínico entre los dos grupos de estudio. Según las guías de buena práctica clínica y de los códigos de seguridad del paciente y ética en ensayos clínicos de la AMM (Asociación Médica Mundial) en su 64<sup>o</sup> declaración de Helsinki (Asamblea General, Fortaleza, Brasil, octubre 2013) consideramos de no sería ético realizar la inseminación artificial a las pacientes si existen más de 4 folículos al aumentar de esta manera todas las complicaciones maternas y fetales asociadas al aumento de las gestaciones múltiples.

Este hecho no nos ha permitido ver globalmente si la tasa de gestación clínica hubiera sido igual en los dos grupos de estudio.

De todas formas, en las pacientes que no fueron canceladas por hiperrespuesta y llegaron a IA, la tasa de gestación clínica fue inferior en el grupo “Step Down” aunque estas diferencias encontradas no fueron estadísticamente significativas.

## 8. APORTACIONES DEL ESTUDIO

---

El tratamiento de hiperestimulación ovárica tipo “Step Down” en pacientes con disfunciones ovulatorias tipo SOPQ y que van a ser sometidas a IA ha confirmado su efectividad y seguridad. Sin embargo la experiencia de la efectividad de esta opción terapéutica para el tratamiento de pacientes con alteraciones no-ovulatorias incluyendo la esterilidad de origen desconocido, es escasa y con poca experiencia.

Nosotros hemos evaluado la eficacia y seguridad de las pautas tipo “Step Down” en un grupo muy seleccionado de pacientes que son las pacientes con EOD. Se calcula que aproximadamente un 30% de las pacientes diagnosticadas de esterilidad se clasifican en EOD. Si tenemos en cuenta que del resto de causas de esterilidad las causas tubáricas y los factores masculinos severos no serían tributarios a IA, nos encontramos que la gran mayoría de pacientes que nos encontramos habitualmente en la consulta para realizar tratamientos de inseminación artificial son pacientes con trastornos ovulatorios (básicamente SOPQ) y pacientes con EOD. Este grupo de pacientes representa el 80% de las pacientes que en nuestra consulta se someten a hiperestimulación ovárica y IA.

En nuestro estudio hemos demostrado que en este grupo de pacientes tan importante, la pauta “Step Up” es la que más eficacia y seguridad nos da.

No hemos encontrado, tras una revisión sistemática de la literatura estudios que evalúen las diferencias entre las pautas tipo “Step Up” y “Step Down” en pacientes sin alteraciones ovulatorias y diagnosticadas de EOD.



## 9. CONCLUSIONES

---

- La utilización de la pauta tipo “Step Down” para la hiperestimulación ovárica controlada en pacientes con EOD y que van a ser sometidas a inseminación artificial presenta una tasa de embarazo clínico por ciclo inferior que la pauta convencional o “Step Up” de manera estadísticamente significativa.
- La utilización de la pauta “Step Down” para la hiperestimulación ovárica controlada en pacientes con EOD y que van a ser sometidas a inseminación artificial muestra una mayor tasa de hiperrespuesta (obtención de 4 más folículos superiores a 14 folículos) y a una mayor tasa de cancelación de ciclos por este motivo que la pauta convencional o “Step Up” de manera estadísticamente significativa.
- La utilización de la pauta “Step Down” para la hiperestimulación ovárica controlada en pacientes con EOD y que van a ser sometidas a inseminación artificial se asocia con una mayor aparición de folículos intermedios (14-17 mm) y a un aumento de los niveles de estradiol

plasmático que la pauta convencional o “Step Up” de manera estadísticamente significativa

- Las pautas de hiperestimulación ovárica controlada tipo “Step Down” para pacientes con EOD y que van a ser sometidas a IA son igual de seguras que las pautas de estimulación convencionales tipo “Step Up” en relación al riesgo de embarazo múltiple y aborto.
- Las pautas de hiperestimulación ovárica controlada tipo “Step Down” para pacientes con EOD y que van a ser sometidas a IA no presentan una mayor incidencia de SHO en comparación con las pautas estándar o tipo “Step Up”.
- La pauta tipo “Step Down” para hiperestimulación ovárica controlada en pacientes con EOD y que van a ser sometidas a IA requieren un consumo similar o discretamente inferior de gonadotrofinas que las pautas estándar o tipo “Step Up” en un período inferior de días.

## 10. BIBLIOGRAFIA

---

**Aboulghar, M., Mansour, R., Serour, G., et al. (2001)** Controlled ovarian hyperstimulation and intrauterine insemination for treatment of unexplained infertility should be limited to a maximum of three trials. *Fertil Steril.*, 75, p. 88-91.

**Alborzi, S., Motazedian, S., Parsanezhad, M.E., Jannati, S. (2003)** Comparison of the effectiveness of single intrauterine insemination (IUI) versus double IUI per cycle in infertile patients. *Fertil Steril.*, 80, p..595-599.

**American Board of Obstetrics and Gynecology. (2005)** Maintenance of certification. *ABOG diplomate*, 31, p.1-7.

**Andoh, J., Mizunuma, H., Liu, X., Kamijo, T., Yamada, K. (1998)** A comparative study of fixed-dose, step-down, and low-dose step up regimens of human menopausal gonadotropin for patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.*,70, p.840-846.

**Baart, E.B., Martini, E., Eijkemans, M.J, van Opstal, D., Beckers, N.G, Verhoeff, A., Macklon, N.S., Fauser, B.C. (2007)** Milder ovarian stimulation for in-vitro fertilization reduces aneuploidy in the human preimplantation embryo: a randomized controlled trial. *Human Reprod.*, 22, p. 980-8.

**Baird, D.T., Mitchell, A.J. (2002)** Hormonal control of folliculogenesis: The key to successful reproduction. Research foundation workshop, 41.

**Balasch, J., Fabregues, F., Creus, M., Puerto, B., Peñarrubia, J. And Vanrell, JA. (2001)** Follicular development and hormone concentrations following recombinant FSH administration for anovulation associated with polycystic ovarian syndrome: prospective, randomized comparison between low-dose step up and modified step-down regimens. Human Reprod., 16, p. 652-656.

**Bhattacharya, S., Harrild, K., Mollison, J., Wordsworth, S., Tay, C.C.K., Harrold, A., McQueen, D., Lyall, H., Johnston, L., Burrage, J. et al. (2008)** Clomifene citrate or unstimulated intrauterine insemination compared with expectant management for unexplained infertility: pragmatic randomised controlled trial. BMJ, 337, p. 716-23.

**Boomsma, C.M., Heineman, M.J., Cohlen, B.J et. al. (2007)** Semen preparation techniques for intrauterine insemination. Cochrane database. DOI; 10.1002/14651858.CD0045.

**Broekmans, F., Kwee, J., Hendriks, D., Mol, B., Lambalk, C. (2006)** A systematic review of test predicting ovarian reserve and IVF outcome. Hum Reprod Update. 12, p.685-718.

**Buvat, J., et al. (1989)** Purified follicle-stimulating hormone in polycystic ovary syndrome: slow administration is safer and more effective. *Fertil Steril.*, 52(4), p. 553-9.

**Buyalos, R.P., Lee, C.T. (1996)** Polycystic ovary syndrome: Pathophysiology and outcome with in vitro fertilization. *Fertil Steril.*, 65, p: 1.

**Cantineau, A.E., Cohlen, B.J., Heineman, M.J. (2007)** Ovarian stimulation protocols (anti-oestrogens, gonadotrophins with and without GnRH agonists/antagonists) for intrauterine insemination (IUI) in women with subfertility (Review). *Cochrane Database Syst Rev.*, Art No: CD005356.

**Checa, M.A., Espinos, J.J., Requena, A. (2012)** Efficacy and safety of human chorionic gonadotropin for follicular phase stimulation in assisted reproduction: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril.*, 97 (6), p 1343-1350.

**Checa, M.A., Prat, M. (2010)** Antral follicle count as a predictor of hyperresponse in controlled ovarian hyperstimulation/ intrauterine insemination in unexplained sterility. *Fertil Steril.*, 94(3), p.1105-7.

**Chenette, P.E., Sauer, M.V., Paulson, R.J. (1999)** Very high serum estradiol levels are not detrimental to clinical outcome of in vitro fertilization. *Fertil Steril.*, 54, p. 858.

**Christin-Maitre, S., Hugues, JN. (2003)** A comparative randomized multicentric study comparing the step up versus step down protocol in polycystic ovary syndrome. *Human Reprod.*, 18(4), p.1626-1631.

**Collins, J.A., Burrows, E.A., Wilan, A.R. (1995)** The prognosis for live birth among untreated infertile couples. *Fertil Steril.*, 64, p 22.

**Collins, J.A., Rowe, T. (1989)** Age of the female partner is a prognosis factor in prolonged unexplained infertility: a multicenter study. *Fertil Steril.*, 52, p.15.

**Committee of the American Society for Reproductive Medicine. (2006)** Optimal valuation of the infertile female. *Fertil Steril.*, 86 ( 5 suppl), p. 264-267.

**Crosignani, P.G., Somigliana, E. (2007)** Intrauterine insemination study group. Effect of GnRH antagonists in FSH mildly stimulated intrauterine insemination cycles: a multicenter randomized trial. *Human Reprod.*, 22, p. 500-505.

**Crosignani, P.G., Collins, J., Cooke, I.D., Diezfallusy, E., Rubin, B. (1993)** Recommendations of the ESHRE workshop on " Unexplained infertility". *Human Reprod.*, 8, p .977.

**Ray, A., Shah, A., Gudi, A., Homburg, R (2012)** Unexplained infertility: an update and review of practice. *Reprod Biomed on line*, 24(5), p. 591-601.

**Declaración de principios de Helsinki de la AMM. (2013)** Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. [www.wma.net](http://www.wma.net)

**Demiroglu, A., Gurgan, T. et al. (2007)** Comparison of different gonadotropin preparations in intrauterine insemination cycles for the treatment of unexplained infertility: a prospective, randomized study. *Human Reprod.*, 22, p 97-100.

**Dickey RP., et al. (2009).** Strategies to reduce multiple pregnancies due to ovulation stimulation. *Fertil Steril.*, Jan;91(1), p.11-17.

**Dickey, RP., Taylor SN., Lu, PY., Sartor, BM., Rye, PH., Pyrzak, R. (2005)** Risk factor for high-order multiple pregnancy and multiple birth after controlled ovarian hyperstimulation. *Fertil Steril.*, 83, p.671-683.

**Dickey, RP., Taylor, SN., Lu, PY., Sartor, BM., Rye, PH., Pyrzak, R. (2001)** Relationship of follicle number and estradiol concentration to multiple implantation of 3608 intrauterine insemination cycles. *Fertil Steril.*, 75, p.69-78.

**Dodson, W.C., et al. (1987)** Superovulation with intrauterine insemination in the treatment of infertility: a possible alternative to gamete intrafallopian transfer and in vitro fertilization. *Fertil Steril.*, 48(3), p. 441-5.

**Edwards, I.R., Biriell, C. (1994)** Harmonisation in pharmaco vigilance. *Drug Saf.*, 10, p. 93-102.

**ESHRE Capri Work shop Group. (2000)** Optimal use of infertility diagnostic tests and treatments. *Hum Reprod.*, 15 (3), p. 723-732.

**Europe In Figures. Eurostat Yearbook. (2009)**, p.155, 2009.

**Fauser, B., Tarlatzis, B., Rebar, R., Legro, R. (2012)** Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. *Fertil Steril.*, 97, p. 28-38.

**Ferrareti, A.P., Goossens, V., Kupla, M., Bhattacharya, J., de Mouzon, J.A et al. (2013)** The European IVF-monitorin (EIM), Consortium, for The European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). *Human Reprod.*, 28(9), p. 2318-2331. *Fertil Steril.*, 55(6), p. 1195-6.

**Frattarelli, J.L., Lauria-costab, D.F., Miller, B.T., Bergh, P.A., Scott, R.T. (2001)** Basal antral follicle number and mean ovarian diameter predict cycle cancelation and ovarian responsiveness in assisted reproductive technology cycles. *Fertil Steril.*, 75, p.834-835.

**Freiesleben, N.I.C., Lossi, K., Bogstad, J.,Bredkjaer, HE., Toft, B., Bangsboll, S., Pinborg, A. (1999)** Predictors of ovarian response in intrauterine insemination patients and development of a dosage normogram. *Human Reprod.*, 14 (11), p.2751-2754.

**Fuh, K., Wang, X., Tai, A. (1997)** Intrauterine insemination: effect of the temporal relationship between the luteinizing hormone surge, human chorionic gonadotropin administration and insemination and pregnancy rates. *Human Reprod.*, p. 2162.

**Garcia- Velasco, J.A., Arici, A., Zreick, T.G. (2000)** Endogenous LH surge detection versus administration of hCG to correctly time intrauterine insemination: Which provides a better pregnancy rate? *Human Reprod.*, 15, p. 975.

**Gleisher, N., Oleske, D.M.,Tur-Kaspa, I.,Vidali, A.,Karande, V. (2000)** Reducing risk of high-order multiple pregnancy after ovarian induction with gonadotropins. *N Engl J Med.*, 343, p. 2-7.

**Golan, A., Ron-El, R., Herman, A., Soffer, Y., Weinraub, Z., Caspi, E. (1989)** Ovarian Hyperstimulation Syndrome: An update review. *Gynecol Surv.*, 44, p.430.

**Guzick, D.S., Carson, S.A., Coutifaris, C., Overstreet, J.W., Factor-Litvak, P., Steinkampf, M.P., Hill, J.A., Mastroianni, L., Buster, J.E., Nakajima, S.T. et al. (1999)** Efficacy of superovulation and intrauterine insemination in the treatment of infertility. *N Engl J Med.*, 340, p.177-83.

**Guzick, D.S., Sullivan, M.W., Adamson, G.D., Cedar, M.I., Falk, R.J., Peterson, E.P., Steinkampf, MP. (1998)** Efficacy of treatment for unexplained infertility. *Fertil Steril.*, 70, p .207.

**Haadsma, M.L., Bukman, A., Groen, H., Roeloffzen E.M.A., Groenewoud, E.R., Heineman, M.J. et al. (2007)** The number of small antral follicles ( 2-6 mm) determines the outcome of endocrine ovarian reserve tests in a subfertile population. *Human Reprod.*, 22, p 1925-1933.

**Heijnen, E.M., Eijkemans, M.J, De Klerk, C., Polinder, S., Beckers, N.G., Klinkert, E.R., Broekmans, F.J., Passchier, J. et al. (2007)** A mild treatment strategy for in-vitro fertilization: a randomized non-inferiority trial. *Lancet*, 369, p.743-49.

**Homburg, R., Levy, T and Ben-Rafael, Z. (1995)** A comparative prospective study of conventional régime with chronic low-dose administration of follicle-stimulating hormone for anovulation associated with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.*, 63, p.729-733.

**Huang, F., Chang, S., Lu, Y. (2000)** Two different timings of intrauterine insemination for non- male infertility. *J Assit Preprod Genet*, p .213.

**Hughes, E.G et al. (1997)** The effectiveness of ovulation induction and intrauterine insemination in of persistent infertility: a meta-analysis. *Human Reprod.*, 12(9), p.1865-72.

**Imani, B., Eijkemans, M., Faessen, G.H., Bouchard, P., Giudice, L.C and Fauser, B.C. (2002)** Prediction of the individual follicle – stimulating hormone threshold for gonadotrophin induction of ovulation in normogonadotropic anovulatory infertility: an approach to increase safety and efficiency. *Fertil Steril.*, 77, p.83-90.

**Keck, C., Gerber-Schafer, C., Breckwoldt, M. (1988)** Intrauterine insemination as first line treatment of unexplained and male infertility. *J Obst Gynecol Reprod Biol.*, 79, p. 193-197.

**Kim, H., Kemmann, E., Shelden, R., Saidi, P. (1981)** Responde of blood coagulación parameters to elevated endogenous 17 beta estradiol levels induced by human menopausal gonadotropins. *Am J Obstet Gynecol.*, 140, p.807.

**Kirby, C.A., Flaherty, S.P., Godfrey, B.M., et al. (1991)** A prospective trial of intrauterine insemination of motile spermatozoa versus timed intercourse. *Fertil Steril.*, 102, p. 107.

**Kuwahara, A., et al. (1995)** Induction of single ovulation by sequential follicle-stimulating hormone and pulsatile gonadotropin-releasing hormone treatment. *Fertil Steril.*, 64(2), p. 267-72.

**La Marca, A., Sighinolfi, G., Radi, D., Argento, C., Baraldi, E., Artenisio, A.C., Stabile, G., Volpe, A. (2010)** Antimullerian hormone (AMH) as a predictive marker in assisted reproductive technology (ART). *Hum Reprod Update*, 16(2), p13-30.

**Land, J.A., Evers, J.L.H. et al. (2003)** Risk and complications in assisted reproduction techniques: report of an ESHRE consensus meeting. *Human Reprod.*, 18, p. 455-457.

**Lansen, H., Afnan, M., Mc Dougall, L. (1999)** Prediction over-response to ovarian stimulation in an intrauterine insemination programme. *Human Reprod.*, 14, p.2751-4.

**Martinez, A.R., Bernardus, R.E., Voorhost, F.J., Vermeiden, J.P.W., Schoemaker, J. ( 1990)** Intrauterine insemination does and clomiphene citrate does not improve fecundity in couples with infertility due to male or idiopathic factors: a prospective, randomized, controlled study. *Fertil Steril.*, 53, p. 847-53.

**Marvani, P., Schwartz, D. (1983)** Sterility and fecundability estimation. *J Theor Bio.l*, 105, p.211.

**Merviel, F., Heraud, M.H., Grenier, N. (2010)** Predictive factors of pregnancy after intrauterine insemination (IUI): Annalysis of 1038 cycles and a review of the literature. *Fertil Steril.*, 93(1), p.79-88.

**Mizunuma, H., et al. (1991)** Ovulation induction by step-down administration of purified

**Muttukrishna, S., Mcgarriagle, H., Wakin, R., Khadum, I., Ranieri, D.M., Serhal, P. (2005)** Antral follicle count, anti-müllerian hormone and inhibine B: predictors of ovarian response in assisted reproductive technology. *BJOG.* 112, p.1384-1389.

**Nabot, D., Bergh, P.A., Laufer, N. (1992)** Ovarian hyperstimulation syndrome in novel reproductive technologies: prevention and treatment. *Fertil Steril.*, 58, p.249.

**Nabot, D., Relou, A., Biekenfeld, A., Rabinowitz, R., Brzezinsky, A., Margalioth, E.J. (1988)** Risk factors and prognosis variables in the ovarian hyperstimulation syndrome. *Am J Obstet Gynecol.*, 159, p.210.

**Nyboe Andersen, A., Goossens, V., Bhattacharya, S., Ferraretti, A.P., Kupka, M.S., de Mouson, J., Nygren, K.G. (2009)** European IVF-monitoring (EIM) Consortium for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). Assisted reproductive technology and intrauterine inseminations in Europe, 2008: results generated from European registers by ESHRE: ESHRE. The European IVF Monitoring Programme (EIM), for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). *Human Reprod.*, 24(6), p.1267-87.

**Padilla, S.L., Zamaria, S., Baramki, T.A., Garcia, J.E.(1990)** Abdominal paracentesis for the ovarian hyperstimulación síndrome with severe pulmonary compromise. *Fertil .Steril.*, 53, p. 365.

**Ragni, G., Maggiogni, P., Guermandi, E. (1999)** Efficacy of double intrauterine insemination in controlled ovarian hyperstimulation cycles. *Fertil Steril.*, 1999, 72, p. 619.

**Remohi, J., Pellicer, A., Simon, C., Navarro J. 2002** Reproducción humana. Libro.McGraw-Hill- Interamericana.

**Sagle, M.A., Hamilton-Fairley D., Kiddy D.S., Franks, S. (1991)** A comparative, randomized study of low-dose human menopausal gonadotropin and follicle-stimulating hormone in women with polycystic ovarian syndrome. *Fertil Steril.*, 55(1), p. 56-60.

**Schenker, J.G., Yqrkoni, S., Granat, M. (1981)** Multiple pregnancy following induction of ovulation. *Fertil Steril.*, 35, p.105.

**Schoot, D., Pache, TD., Hop, WC., de Jong, FH et al. (1992)** Growth patterns of ovarian follicles during induction of ovulation with decreasing doses of human menopausal gonadotropin following presumed selection in polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.*, 57, p. 1117-1120.

**Serhal, P.F., et al. (1988)** Unexplained infertility—the value of Pergonal superovulation Combined with intrauterine insemination. *Fertil Steril.*, 49(4), p. 602-6.

**Shenker, J. (1993)** Prevention and treatment of ovarian hyperstimulation. *Human Reprod.*, .8, p. 653.

**Shields, F et al. (1950)** Artificial insemination as related to female. *Fertil Steril.*, 1, p. 271-273.

**Smitz, J., Camus, M., Devroey, P., Erard, D., Wisanto, A., Van Steirteghem, A.C. (1990)** Incidence of severe ovarian hyperstimulation syndrome after GnRH agonist/ hMG superovulation for in vitro fertilization. *Human Reprod.*, 5. p.933.

**Speroff, L., Fritz, M.A. (2006)** Libro de endocrinología clínica y esterilidad: Lippincott Williams and Wilkins.

**Steures, P., van der Steeg, J.W., Hompes, P.G., Bossuyt, P.M., Habbema, J.D., Eijkemans, M.J., Broekmans, F.J., Verhoeve, H.R., Bossuyt, P.M., van der Veen, F., Mol, B.W. (2006)** Intrauterine insemination with controlled ovarian hyperstimulation versus expectant management for couples with unexplained subfertility and an intermediate prognosis: a randomised clinical trial. *Lancet*, 368, p. 216-221.

**Steures, P., van der Steeg, J.W., Hompes, P.G., Bossuyt, P.M., Habbema, J.D., Eijkemans, M.K., Schols, W.A., Burggraaf, J.M., van der Veen, F., Mol, B.W (2007).** Effectiveness of intrauterine insemination in subfertile couples with an isolated cervical factor: a randomized clinical trial. *Fertil Steril.*, 88, p.1692-96.

**The ESHRE Capri Workshop Group: Intrauterine insemination. (2009)** *Human Reproduction Update*.15 (3), p. 265-77.

**The ESHRE Capri Workshop.** European Society for Human Reproduction and Embryology. Infertility revisited: the state of the art today and tomorrow. (1996) Hum Reprod., Aug;11(8), p.1779-807.

**Tollan, A., Holst, N., Forsdahi, F., Fadnes, H., Qian, P., Maltau, J. (1990)** Transcapillary fluid dynamics during ovarian stimulation for in-vitro fertilization. Am J Obstet Gynecol.,162, p.554.

**Tur, R., Barri, PN., Coroleu, B., Buxaderas, R., Martinez, F., Balash, J. (2001)** Risk factors for high-order multiple implantation after ovarian induction with gonadotropins: evidence of large series of 1878 consecutive pregnancies in a single center. Human Reprod,16, p.2124-2129.

**Valbuena, D., Simon, C., Romero, JL., Remohi, J., Pellicer, A. (1996)** Factors responsible for multiple pregnancies after ovarian induction and intrauterine insemination with gonadotropins. J Assist Reprod Genet., 13, p.6653-668.

**van Rumste, M.M., Custers, I.M., van der Veen, F., van Wely, M., Evers, J.L., Mol, B.W. (2008)** The influence of the number of follicles on pregnancy rates in intrauterine insemination with ovarian stimulation: a meta-analysis. Hum Reprod Update, 14(6), p.563-70.

**van Santbrink, E., and Fauser, B.C.J.M. (1997)** Urinary follicle-stimulating hormone for normogonadotropic clomiphene-resistant anaovulatory infertility: prospective, randomized comparison between low dose Step up an Step down dose regimens. *J Clin. Endocrinol. Metab.*, 82, p.3597-3602.

**van Wely, M., Twisk, M., Mol, B.W., van deer Veen, F. (2006)** Is twin pregnancy necessarily an adverse outcome of assisted reproductive technologies?. *Human Reprod.*, 21, p: 2736-2738.

**Varhulst, S.M., Cohlen, B.J., Hughes, E., Velde, E., Heineman, M.J. (2008)** Inseminación intrauterine para la subfertilidad de causa desconocida. *The Cochrane database Syst Rev.* 2012 Sep 12;9: CD001838. doi: 10.1002/14651858.CD001838. pub4. Review. PMID:22972053

**Verhulst, S.M., Cohlen, B.J., Hughes, E., te Velde, E., Heineman, M.J. (2006)** Intra-uterine insemination for unexplained subfertility. *Cochrane Database Syst Rev.*, Art No: CD001838.

**Whelkan III, J.G., Vlahos, N.F.(2000)** The ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril.*, 73, p.430.

**WHO. (1980)** Temporal relationships between ovulation defined changes in the concentration of plasma oestradiol 17beta, luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone and progesterone. Am J Obstet Gynecol, p.383: 430.

**World health organization (WHO) 2010** laboratory manual for the examination and processing of human semen. Fith edition.

**Zegers-Hochschild F et al. (2009)** The International (ICMART) and the World Health Organization (WHO) revised glossary on ART terminology. Human Reproduction, 24(11), p.2683-2687.



## 11. ANEXOS

# FICHAS TÉCNICAS DE LOS FARMACOS UTILIZADOS EN ESTE ESTUDIO

### FICHA TÉCNICA GONAL-f® FOLITROPINA ALFA

#### DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO

GONAL-f® 75 UI (5,5 microgramos), polvo y disolvente para solución inyectable.

GONAL-f® 1050 UI/1,75 ml (77 microgramos/1,75 ml) polvo y disolvente para solución inyectable.

GONAL-f® 300 UI/0,5 ml (22 microgramos/0,5 ml), solución inyectable en pluma precargada.

GONAL-f® 450 UI/0,75 ml (33 microgramos/0,75 ml) solución inyectable en pluma precargada.

GONAL-f® 900 UI/1,5 ml (66 microgramos/1,5 ml) solución inyectable en pluma precargada.



#### COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Un vial de GONAL-f® 75 UI contiene 6 microgramos de folitropina alfa\*, para proporcionar 5,5 microgramos, equivalente a 75 UI. La solución reconstituida contiene 75 UI/ml. Excipientes: 30 mg de sacarosa, 1,11 mg de fosfato disódico dihidrato, 0,45 mg de fosfato monosódico monohidrato, ácido fosfórico, concentrado, hidróxido sódico. Disolvente: Agua para inyección.

Un vial de GONAL-f® 1050 UI/1,75 ml contiene 87 microgramos de folitropina alfa\*, para proporcionar 77 microgramos, equivalente a 1050 UI. Excipientes: 30 mg de sacarosa, 1,11 mg de fosfato disódico dihidrato, 0,45 mg de fosfato monosódico monohidrato, ácido fosfórico, concentrado, hidróxido sódico. Disolvente: Agua para inyección, alcohol bencílico.

Cada cartucho de GONAL-f® 300 UI/0,5 ml proporciona 300 UI de folitropina alfa\* (equivalente a 22 microgramos) en 0,5 ml. Excipientes: 30 mg de sacarosa, 0,555 mg de fosfato disódico dihidrato, 0,225 mg de fosfato monosódico monohidrato, 0,05 mg de metionina, 1,5 mg de m-cresol, 0,05 mg de poloxámero 188, ácido fosfórico concentrado, hidróxido sódico, agua para inyección.

Cada cartucho de GONAL-f® 450 UI/0,75 ml proporciona 450 UI de folitropina alfa\* (equivalente a 33 microgramos) en 0,75 ml. Excipientes: 45 mg de sacarosa, 0,8325 mg de fosfato disódico dihidrato, 0,3375 mg de fosfato monosódico monohidrato, 0,075 mg de metionina, 2,25 mg de m-cresol, 0,075 mg de poloxámero 188, ácido fosfórico concentrado, hidróxido sódico, agua para inyección.

Cada cartucho de GONAL-f® 900 UI/1,5 ml proporciona 900 UI de folitropina alfa\* (equivalente a 66 microgramos) en 1,5 ml. Excipientes: 90 mg de sacarosa, 1,665 mg de fosfato disódico dihidrato, 0,675 mg de fosfato monosódico monohidrato, 0,15 mg de metionina, 4,5 mg de m-cresol, 0,15 mg de poloxámero 188, ácido fosfórico concentrado, hidróxido sódico, agua para inyección.

\*La folitropina alfa es hormona foliculoestimulante humana (FSH) recombinante, producida por ingeniería genética (tecnología del ADN recombinante) en células de ovario de hámster chino (CHO).

#### INDICACIONES TERAPÉUTICAS

- Anovulación (incluyendo la enfermedad del ovario poliquístico, PCOD) en mujeres que no han respondido al tratamiento con citrato de clomifeno.
- Estimulación del desarrollo folicular múltiple en mujeres sometidas a superovulación para practicar técnicas de reproducción asistida (ART), tales como la fertilización in vitro (FIV), transferencia intratubárica de gametos (GIFT) y transferencia intratubárica de cigotos (ZIFT).
- GONAL-f®, asociado a un preparado de hormona luteinizante (LH), se recomienda para la estimulación del desarrollo folicular en mujeres con déficit severo de LH y FSH. En los ensayos clínicos, estas pacientes se definieron por un nivel sérico de LH endógena de <1,2 UI.

#### POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

El tratamiento con GONAL-f® debe iniciarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de los problemas de la fertilidad.

GONAL-f® se administra por vía subcutánea.

El polvo de GONAL-f® 75 UI debe reconstituirse inmediatamente antes de su uso, con el disolvente suministrado. Para evitar la inyección de grandes volúmenes, pueden disolverse hasta 3 viales de producto en 1 ml de disolvente. El polvo del preparado GONAL-f® 1050 UI/1,75 ml debe reconstituirse antes de utilizarse por primera vez, con el disolvente suministrado, no debe reconstituirse con ningún otro envase de GONAL-f®.

Las recomendaciones posológicas para GONAL-f® son las mismas que se utilizan para la FSH urinaria. La evaluación clínica de GONAL-f® indica que sus dosis diarias, pautas de administración y procedimientos para monitorizar el tratamiento no deben ser distintos de los que se utilizan actualmente para los preparados de FSH urinaria. No obstante, cuando se utilizaron dichas dosis en un estudio clínico comparativo entre GONAL-f® y la FSH urinaria, GONAL-f® fue más eficaz que la FSH urinaria, en cuanto a que se requirió una dosis total menor y un periodo de tratamiento más corto para lograr unas condiciones pre-ovulatorias.

Se ha demostrado la bioequivalencia entre dosis equivalentes de la presentación monodosis y de la presentación multidosis de GONAL-f®. Se aconseja adherirse a las dosis de partida recomendadas, que se indican a continuación.

#### Mujeres con anovulación (incluyendo la PCOD)

El objetivo del tratamiento con GONAL-f® es desarrollar un único folículo de Graaf maduro a partir del cual se liberará el óvulo tras la administración de hCG.

GONAL-f® puede administrarse mediante un ciclo de inyecciones diarias. En pacientes que menstrúan el tratamiento debería comenzar dentro de los primeros 7 días del ciclo menstrual.

El tratamiento debe adaptarse a la respuesta individual de la paciente, evaluada mediante el tamaño folicular determinado por ecografía y/o la secreción de estrógenos. Una pauta comúnmente utilizada comienza con 75-150 UI de FSH diarias y se incrementa en 37,5 o 75 UI, a intervalos de 7 días o, preferentemente, 14 días, si fuera necesario, para obtener una respuesta adecuada, pero no excesiva. La dosis máxima diaria no suele ser superior a 225 UI de FSH. Si una paciente no responde adecuadamente después de 4 semanas de tratamiento, ese ciclo debe interrumpirse y la paciente deberá reiniciar el tratamiento con una dosis inicial más alta que la del ciclo cancelado.

Cuando se obtiene una respuesta óptima, debe administrarse una inyección única de 250 microgramos de r-hCG ó de 5000 UI, a 10.000 UI de hCG, 24-48 horas después de la última inyección de GONAL-f®. Se recomienda a la paciente que realice el coito el mismo día de la administración de hCG, así como al día siguiente. Alternativamente, puede practicarse inseminación intrauterina (IIU).

Si se obtiene una respuesta excesiva, debe interrumpirse el tratamiento y no administrarse hCG (ver la sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo"). El tratamiento debe reiniciarse en el ciclo siguiente con una dosis más baja que la del ciclo previo.

#### Mujeres sometidas a estimulación ovárica para el desarrollo folicular múltiple previo a la fertilización in vitro u otras técnicas de reproducción asistida

Una pauta frecuente de tratamiento para inducir superovulación consiste en la administración de 150-225 UI de GONAL-f® por día, comenzando el día 2 ó 3 del ciclo. El tratamiento debe continuar hasta que se alcance un desarrollo folicular adecuado (según los niveles séricos de estrógenos y/o la ecografía); las dosis deben ajustarse en función de la respuesta de la paciente, sin que se rebasen habitualmente las 450 UI diarias. En general, se alcanza un desarrollo folicular adecuado como media antes del décimo día de tratamiento (entre 5 y 20 días).

Al cabo de 24-48 horas de la última inyección de GONAL-f®, debe administrarse una dosis única de 250 microgramos de r-hCG ó de 5000 UI a 10.000 UI de hCG, para inducir la maduración folicular final.

En la actualidad, se realiza frecuentemente un bloqueo hipofisario con un agonista o antagonista de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH), para suprimir el pico endógeno de LH y controlar su secreción tónica. En un protocolo habitual, la administración de GONAL-f® se inicia aproximadamente 2 semanas después de iniciar el tratamiento con el agonista, continuando ambos tratamientos hasta lograr un desarrollo folicular adecuado. Por ejemplo, tras 2 semanas de tratamiento con un agonista, se administran 150-225 UI de GONAL-f® durante los primeros 7 días. A continuación, se ajusta la dosis según la respuesta ovárica.

La experiencia global con técnicas de FIV indica que, en general, la tasa de éxitos del tratamiento permanece estable durante los primeros cuatro intentos, disminuyendo posteriormente de forma gradual.

#### Mujeres con anovulación debida a un déficit severo de LH y FSH

En mujeres con déficit de LH y FSH (hipogonadismo hipogonadotropo), el objetivo del tratamiento con GONAL-f® asociado a lutropina alfa es desarrollar un único folículo de Graaf maduro, a partir del cual se liberará el ovocito tras la administración de gonadotropina coriónica humana (hCG). GONAL-f® debe administrarse como un ciclo de inyecciones diarias, conjuntamente con lutropina alfa. Puesto que estas pacientes son amenorricas y tienen una escasa secreción endógena de estrógenos, el tratamiento puede comenzar en cualquier momento.

El tratamiento debe adaptarse a la respuesta individual de la paciente, evaluada mediante el tamaño folicular determinado por ecografía y la respuesta estrogénica. Una pauta recomendada comienza con 75 UI de lutropina alfa por día y 75-150 UI de FSH.

Si se considera apropiado aumentar la dosis de FSH, preferentemente el ajuste de dosis debería realizarse a intervalos de 7-14 días y preferentemente con incrementos de 37,5-75 UI. Puede ser aceptable prolongar la duración de la estimulación en un ciclo determinado hasta 5 semanas.

Cuando se obtiene una respuesta óptima, debe administrarse una inyección única de 250 microgramos de r-hCG ó de 5000 UI a 10.000 UI de hCG, 24-48 horas después de la última inyección de GONAL-f® y lutropina alfa.

Se recomienda a la paciente que realice el coito el mismo día de la administración de hCG, así como al día siguiente. De forma alternativa, se puede realizar inseminación intrauterina (IIU). Puede considerarse la necesidad de apoyo de fase lútea, ya que la falta de sustancias con actividad luteotropa (LH/hCG) después de la ovulación puede dar lugar a un fracaso prematuro del cuerpo lúteo.

Si se obtiene una respuesta excesiva, debe interrumpirse el tratamiento y no administrarse hCG. El tratamiento debe reiniciarse en el ciclo siguiente con una dosis de FSH más baja que la del ciclo previo.

#### Varones con hipogonadismo hipogonadotropo

GONAL-f® debe administrarse a dosis de 150 UI tres veces por semana, concomitantemente con hCG, durante un mínimo de 4 meses. Si después de este periodo el paciente no ha respondido, puede continuarse el tratamiento combinado; la experiencia clínica actual indica que puede requerirse un tratamiento de al menos 18 meses para lograr la espermatogénesis.

### **CONTRAINDICACIONES**

GONAL-f® no debe utilizarse en caso de:

- hipersensibilidad al principio activo folitropina alfa, a la FSH o a cualquiera de los excipientes
- tumores del hipotálamo o de la hipófisis.

y en mujeres:

- aumento del tamaño de los ovarios o quistes no debidos a enfermedad del ovario poliquístico
- hemorragias ginecológicas de etiología desconocida
- carcinoma ovárico, uterino o mamario.

GONAL-f® no debe utilizarse cuando no puede obtenerse una respuesta eficaz, en casos tales como:

En mujeres:

- fallo ovárico primario
- malformaciones de los órganos sexuales incompatibles con el embarazo
- tumores fibroides del útero incompatibles con el embarazo.

En varones:

- Fallo testicular primario.

### **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO**

GONAL-f® es una gonadotropina potente capaz de causar reacciones adversas leves o graves, y sólo debe utilizarse por médicos que estén muy familiarizados con los problemas de la infertilidad y su tratamiento.

El tratamiento con gonadotropinas requiere una cierta dedicación de tiempo por parte de los médicos y profesionales sanitarios, además de disponer de las instalaciones de monitorización apropiadas. En mujeres, el uso seguro y eficaz de GONAL-f® requiere monitorizar la respuesta ovárica mediante ecografías, solas o preferentemente combinadas con la determinación de los niveles séricos de estradiol, de manera regular. Puede existir un cierto grado de variabilidad en la respuesta a la administración de FSH entre unas pacientes y otras, con una respuesta escasa a la FSH en algunas pacientes. Tanto en varones como en mujeres, se debería utilizar la mínima dosis efectiva para lograr el objetivo del tratamiento.

La autoadministración de GONAL-f® sólo debe realizarse por pacientes adecuadamente motivados y entrenados para ello, con acceso al consejo de un profesional. Durante el entrenamiento del paciente para la autoadministración, debe prestarse especial atención a las instrucciones específicas para el uso de cada presentación: multidosis, monodosis o pluma precargada.

Puesto que GONAL-f® 1050 UI/1,75 ml es un preparado multidosis y debe administrarse en varias inyecciones, deben proporcionarse instrucciones claras a los pacientes para evitar un uso incorrecto de la presentación multidosis.

Debido a una reactividad local al alcohol bencílico, cuando se administre GONAL-f® 1050 UI/1,75 ml no debe utilizarse el mismo lugar de inyección en días consecutivos.

La primera inyección de GONAL-f® debe administrarse bajo supervisión médica directa. Los pacientes con porfiria o con historia familiar de porfiria deben controlarse estrechamente durante el tratamiento con GONAL-f®. El deterioro de dicha enfermedad o su aparición por primera vez puede requerir la interrupción del tratamiento.

GONAL-f® contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis, es decir, está prácticamente "libre de sodio".

#### Tratamiento en mujeres

Antes de iniciar el tratamiento, debe valorarse adecuadamente el tipo de infertilidad de la pareja y la posible existencia de contraindicaciones para el embarazo. En particular, debe descartarse la presencia de hipotiroidismo, insuficiencia suprarrenal, hiperprolactinemia y tumores hipofisarios o hipotalámicos, instaurando el tratamiento específico apropiado.

Las pacientes sometidas a estimulación del desarrollo folicular, ya sea como tratamiento de la infertilidad por anovulación o bien para practicar ART, pueden presentar aumento del tamaño de los ovarios o hiperestimulación. La incidencia de estos eventos puede minimizarse aplicando las dosis y pautas de administración de GONAL-f® recomendadas y monitorizando cuidadosamente el tratamiento. Para evaluar correctamente los índices de desarrollo y maduración folicular, el médico debe tener experiencia en la interpretación de las pruebas correspondientes.

En los ensayos clínicos se ha demostrado un aumento de la sensibilidad ovárica a GONAL-f® cuando se administra con lutropina alfa. Si se considera apropiado aumentar la dosis de FSH, preferentemente el ajuste de dosis debería realizarse a intervalos de 7-14 días y con incrementos de 37,5-75 UI.

No se ha efectuado una comparación directa de GONAL-f®/LH frente a la gonadotropina menopáusica humana (hMG). La comparación con datos históricos sugiere que la tasa de ovulación obtenida con GONAL-f®/LH es similar a la que puede obtenerse con hMG.

#### **Síndrome de Hiperestimulación Ovárica (SHO):**

El SHO es un cuadro clínico distinto del aumento de tamaño ovárico no complicado. El SHO es un síndrome que puede manifestarse con grados crecientes de gravedad. Incluye un aumento ovárico marcado, niveles elevados de esteroides sexuales y un aumento de la permeabilidad vascular que puede dar lugar a un acúmulo de líquidos en la cavidad peritoneal, pleural y, raramente, pericárdica.

En los casos de SHO grave puede observarse la siguiente sintomatología: dolor abdominal, distensión abdominal, aumento importante de los ovarios, aumento de peso, disnea, oliguria y síntomas gastrointestinales incluyendo náuseas, vómitos y diarrea. La evaluación clínica puede revelar hipovolemia, hemoconcentración, alteraciones del equilibrio electrolítico, ascitis, hemoperitoneo, derrames pleurales, hidrotórax, distrés respiratorio agudo y fenómenos tromboembólicos. Muy raramente, el SHO grave puede complicarse con embolia pulmonar, accidente cerebrovascular isquémico o infarto de miocardio.

La respuesta ovárica excesiva al tratamiento con gonadotropinas raramente da lugar a un SHO, a no ser que se administre hCG para inducir la ovulación. Por tanto, en caso de hiperestimulación ovárica es prudente no administrar hCG, advirtiendo a la paciente que no realice el coito o que utilice métodos anticonceptivos de barrera durante al menos 4 días. El SHO puede progresar rápidamente (en menos de 24 horas o en varios días) hasta convertirse en un cuadro clínico grave, por lo que debe seguirse a las pacientes durante al menos dos semanas tras la administración de hCG.

Para minimizar el riesgo de SHO o de embarazo múltiple se recomienda practicar ecografías, así como determinaciones de estradiol. En caso de anovulación, el riesgo de SHO y de embarazo múltiple aumenta si existe un nivel sérico de estradiol >900 pg/ml (3300 pmol/l) y más de 3 folículos con un diámetro igual o superior a 14 mm. En caso de ART, aumenta el riesgo de SHO con unos niveles séricos de estradiol >3000 pg/ml (11000 pmol/l) y 20 folículos o más con un diámetro igual o superior a 12 mm. Si el nivel de estradiol es >5500 pg/ml (20200 pmol/l) y si existe un total de 40 folículos o más, puede ser necesario abstenerse de administrar hCG.

La incidencia del síndrome de hiperestimulación ovárica y de embarazo múltiple puede minimizarse utilizando la dosis y el esquema posológico de GONAL-f® recomendados y monitorizando cuidadosamente el tratamiento (ver las secciones "Posología y forma de administración" y "Reacciones Adversas").

En las técnicas de reproducción asistida, la aspiración de todos los folículos, antes de la ovulación, puede reducir la incidencia de hiperestimulación.

El SHO puede ser más grave y más prolongado si se produce embarazo. Muy a menudo el SHO se produce después de interrumpir el tratamiento hormonal y alcanza su máxima intensidad al cabo de siete a diez días después del tratamiento. Habitualmente, el SHO se resuelve espontáneamente al comenzar la menstruación.

Si se produce SHO grave, debe interrumpirse el tratamiento con gonadotropinas si es que todavía continúa, hospitalizar a la paciente e iniciar el tratamiento específico del SHO. La incidencia de este síndrome es mayor en pacientes con enfermedad del ovario poliquístico.

#### **Embarazo múltiple**

El embarazo múltiple, especialmente si el número de fetos es alto, conlleva un mayor riesgo de complicaciones maternas y perinatales.

En pacientes sometidas a la inducción de la ovulación con GONAL-f®, la incidencia de embarazos múltiples es más elevada que en el caso de concepción natural. La mayoría de embarazos múltiples son gemelares. Para minimizar el riesgo de embarazo múltiple, se recomienda una monitorización cuidadosa de la respuesta ovárica.

El riesgo de embarazos múltiples en pacientes sometidas a ART se relaciona principalmente con el número de embriones implantados, con la calidad de los mismos y con la edad de la paciente.

Antes de empezar el tratamiento se debe informar a las pacientes del riesgo potencial de partos múltiples.

#### **Fracaso del embarazo**

La incidencia de fracaso del embarazo debido a aborto en pacientes sometidas a estimulación del desarrollo folicular para inducir la ovulación o practicar ART es superior a la observada en la población normal.

#### **Embarazo ectópico**

Las mujeres con historia de enfermedad tubárica presentan riesgo de embarazo ectópico, tanto si el embarazo es por concepción espontánea como si se logra mediante tratamientos de fertilidad. Se ha descrito que la prevalencia del embarazo ectópico tras practicar FIV es del 2% - 5%, por comparación con un 1% - 1,5% en la población general.

#### **Neoplasias del aparato reproductor**

Se han descrito neoplasias de ovario y de otros órganos del aparato reproductor, tanto benignas como malignas, en mujeres sometidas a múltiples tratamientos para la infertilidad.

Todavía no está establecido si el tratamiento con gonadotropinas aumenta o no el riesgo habitual de estos tumores en mujeres infértiles.

### Malformaciones congénitas

La prevalencia de malformaciones congénitas tras ART puede ser ligeramente superior a la observada tras la concepción natural. Esto se considera debido a diferencias en las características de los progenitores (por ejemplo, la edad de la madre o las características del semen) y a los embarazos múltiples.

### Fenómenos tromboembólicos

En mujeres con factores de riesgo generalmente reconocidos para presentar problemas tromboembólicos, tales como historia familiar o personal, el tratamiento con gonadotropinas puede aumentar más dicho riesgo. En estas mujeres, los beneficios de la administración de gonadotropinas deben sopesarse frente a los riesgos. No obstante, hay que tener en cuenta que el embarazo por sí mismo también comporta un aumento del riesgo de fenómenos tromboembólicos.

### Tratamiento en varones

Unos niveles elevados de FSH endógena indican fallo testicular primario. Dichos pacientes no responden al tratamiento con GONAL-f®/hCG. Se recomienda practicar espermigramas 4 a 6 meses después de iniciar el tratamiento para evaluar la respuesta al mismo.

## INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

La utilización concomitante de GONAL-f® con otros fármacos utilizados para estimular la ovulación (por ejemplo, hCG, citrato de clomifeno) puede potenciar la respuesta folicular, mientras que la utilización concomitante de un agonista de GnRH para provocar desensibilización hipofisaria puede incrementar la dosis de GONAL-f® necesaria para lograr una respuesta ovárica adecuada. No se han descrito otras interacciones con medicamentos clínicamente significativas durante el tratamiento con GONAL-f®.

GONAL-f® 1050 UI/1,75 ml no debe mezclarse con otros medicamentos en la misma jeringa.

## EMBARAZO Y LACTANCIA

### Uso durante el embarazo

No existe ninguna indicación para utilizar GONAL-f® durante el embarazo. No se han descrito riesgos teratogénicos, tras la hiperestimulación ovárica controlada, durante el uso clínico de las gonadotropinas. En caso de exposición durante el embarazo, los datos clínicos no son suficientes para excluir un efecto teratogénico de la hFSH recombinante. Sin embargo, hasta la fecha no se ha descrito ningún efecto concreto sobre la aparición de malformaciones. No se han observado efectos teratogénicos en los estudios en animales.

### Uso durante la lactancia

GONAL-f® no está indicado durante la lactancia. Durante la lactancia, la secreción de prolactina puede comportar un mal pronóstico para la estimulación de la ovulación.

## EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS

No se han realizado estudios sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

## REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada frecuencia.

Tratamiento en mujeres		
Trastornos del sistema inmunológico	Muy raras (<1/10.000)	Reacciones alérgicas sistémicas leves (por ej. formas leves de eritema, erupción, hinchazón facial, urticaria, edema, dificultad respiratoria). También se han descrito casos graves de reacciones alérgicas, incluyendo reacciones anafilácticas.
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes (>1/10)	Cefalea
Trastornos vasculares	Muy raras (<1/10.000)	Tromboembolismo, habitualmente asociado a SHO grave
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy raras (<1/10.000)	Exacerbación o empeoramiento del asma
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes (>1/100, <1/10)	Dolor abdominal y síntomas gastrointestinales, tales como náuseas, vómitos, diarrea, retortijones y distensión abdominal
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Muy frecuentes (>1/10)	Quistes ováricos
	Frecuentes (>1/100, <1/10)	SHO leve o moderado (ver sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo")
	Poco frecuentes (>1/1.000, <1/100)	SHO grave (ver sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo")
	Raras (>1/10.000, <1/1.000)	Torsión ovárica, una complicación del SHO
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes (>1/10)	Reacciones entre leves e intensas en el lugar de inyección (dolor, enrojecimiento, moraduras, hinchazón y/o irritación en el lugar de inyección)

## **SOBREDOSIS**

Los efectos de una sobredosis de GONAL-f® son desconocidos; sin embargo, puede esperarse que se produzca un síndrome de hiperestimulación ovárica, que se describe más ampliamente en la sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo".

## **INCOMPATIBILIDADES**

GONAL-f® 75 UI (5,5 microgramos) no debe mezclarse con otros medicamentos, excepto los mencionados en la sección "Instrucciones de uso/manipulación".

En ausencia de estudios de compatibilidad, GONAL-f® 1050 UI/1,75 ml no debe mezclarse con otros medicamentos.

## **INSTRUCCIONES DE USO / MANIPULACIÓN**

### **Precauciones especiales de conservación**

GONAL-f® 75 UI (5,5 microgramos)

No conservar a temperatura superior a 25°C.

Conservar en el embalaje original.

GONAL-f® 1050 UI/1,75 ml

Antes de la reconstitución, no conservar a temperatura superior a 25°C. Conservar en el embalaje original. Tras la reconstitución, no conservar a temperatura superior a 25°C. No congelar. Conservar en el envase original.

La solución reconstituida es estable durante 28 días.

GONAL-f® 300 UI/0,5 ml, GONAL-f® 450 UI/0,75 ml y GONAL-f® 900 UI/1,5 ml

Una vez abierto, el producto puede almacenarse durante un periodo máximo de 28 días a temperatura igual o inferior a 25°C. Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C). No congelar.

Dentro de su periodo de validez, el producto puede conservarse a una temperatura no superior a 25°C hasta un máximo de 3 meses sin refrigerar de nuevo y debe desecharse si después de 3 meses no se ha utilizado. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

### **Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

GONAL-f® 75 UI (5,5 microgramos)

Para uso único e inmediato tras la primera apertura y reconstitución. GONAL-f® 75 UI debe reconstituirse con el disolvente antes de su utilización. GONAL-f® 75 UI puede reconstituirse conjuntamente con lutropina alfa y co-administrarse en una misma inyección. En este caso, la lutropina alfa debe reconstituirse primero y luego utilizarse para reconstituir el polvo de GONAL-f®.

GONAL-f® 1050 UI/1,75 ml

GONAL-f® 1050 UI/1,75 ml (77 microgramos/1,75 ml) debe reconstituirse con los 2 ml del disolvente suministrado, antes de su utilización. El preparado GONAL-f® 1050 UI/1,75 ml (77 microgramos/1,75 ml) no debe reconstituirse con ningún otro envase de GONAL-f®. La jeringa precargada de disolvente debe utilizarse sólo para la reconstitución y a continuación se eliminará de acuerdo con las exigencias locales. La caja de GONAL-f® 1050 UI/1,75 ml, al ser un preparado multidosis, incluye una serie de jeringuillas para la administración, graduadas en unidades de FSH. Alternativamente, puede utilizarse una jeringa de 1 ml, graduada en ml, con una aguja fija para la administración subcutánea. Cada ml de solución reconstituida contiene 600 UI de r-hFSH.

La siguiente tabla muestra el volumen que debe inyectarse para administrar la dosis prescrita:

<b>Dosis (UI)</b>	<b>Volumen a inyectar (ml)</b>
75	0,13
150	0,25
225	0,38
300	0,50
375	0,63
400	0,75

Los viales individuales reconstituídos deben ser utilizados por un solo paciente. La siguiente inyección debe ponerse a la misma hora, al día siguiente.

GONAL-f® 300 UI/0,5 ml, GONAL-f® 450 UI/0,75 ml y GONAL-f® 900 UI/1,5 ml

Cualquier porción de la solución no utilizada debe desecharse no más tarde de 28 días tras la primera apertura. GONAL-f® 300 UI/0,5 ml (22 microgramos/0,5 ml) no está diseñado para permitir la extracción del cartucho. Las agujas utilizadas deben desecharse inmediatamente tras la inyección.

La solución de GONAL-f®, en cualquiera de sus presentaciones, no debe administrarse si contiene partículas o no es límpida.

La eliminación de los productos no utilizados o de los envases se establecerá de acuerdo con las exigencias locales.

### TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Serono Europe Ltd.  
56 Marsh Wall  
London E14 9TP  
Reino Unido.

### PRESENTACIÓN, RÉGIMEN DE PRESCRIPCIÓN / DISPENSACIÓN Y PVP

En España están disponibles las siguientes presentaciones:

	Envase	PVP (IVA)
GONAL-f® 75 UI (5,5 microgramos)	1 vial + 1 jeringa precargada	38,11 €
	10 vial + 10 jeringas precargadas	293,58 €
GONAL-f® 1050 UI/1,75 ml (77 microgramos/1,75 ml)	1 vial + 1 jeringa precargada de disolvente para la reconstitución + 15 jeringuillas desechables	448,45 €
GONAL-f® 300 UI/0,5 ml (22 microgramos/0,5 ml)	1 pluma precargada + 5 agujas	166,52 €
GONAL-f® 450 UI/0,75 ml (33 microgramos/0,75 ml)	1 pluma precargada + 7 agujas	226,44 €
GONAL-f® 900 UI/1,5 ml (66 microgramos/1,5 ml)	1 pluma precargada + 14 agujas	406,18 €

Con receta médica. Diagnóstico Hospitalario. Aportación reducida.

### FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Enero de 2008



## FICHA TÉCNICA OVITRELLE®

### DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO

Ovitrelle® 250 microgramos/0,5 ml, solución inyectable en jeringa precargada.



### COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Coriogonadotropina alfa\*, 250 microgramos por 0,5 ml (equivalente a 6500 UI aproximadamente).

Excipientes: 27,3 mg de manitol, 0,05 mg de poloxámero 188, 0,1 mg de L-metionina.

\*Producida por tecnología del ADN recombinante en CHO.

### DATOS CLÍNICOS

#### Indicaciones terapéuticas

Ovitrelle® está indicado en el tratamiento de:

(i) Mujeres sometidas a superovulación para practicar técnicas de reproducción asistida, tales como la fertilización in vitro (FIV): Ovitrelle® se administra para desencadenar la maduración folicular final y la luteinización tras la estimulación del desarrollo folicular.

(ii) Mujeres con anovulación u oligo-ovulación: Ovitrelle® se administra para desencadenar la ovulación y la luteinización en mujeres con anovulación u oligo-ovulación tras la estimulación del desarrollo folicular.

#### Posología y forma de administración

Ovitrelle® se administra por vía subcutánea.

El tratamiento con Ovitrelle® debe realizarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de los problemas de la fertilidad.

Se debe utilizar la siguiente pauta de administración:

*Mujeres sometidas a superovulación para practicar técnicas de reproducción asistida, tales como la fertilización in vitro (FIV):* Debe administrarse una jeringa precargada de Ovitrelle® (250 microgramos) 24 a 48 horas después de la última administración de un preparado de FSH o hMG, es decir, cuando se ha logrado una estimulación óptima del desarrollo folicular.

*Mujeres con anovulación u oligo-ovulación:*

Debe administrarse una jeringa precargada de Ovitrelle® (250 microgramos) 24 a 48 horas después de lograr una estimulación óptima del desarrollo folicular. Se recomienda a la paciente que realice el coito el mismo día de la inyección de Ovitrelle®, así como al día siguiente.

#### Contraindicaciones

Ovitrelle® está contraindicado por razones de seguridad en caso de:

- Tumores del hipotálamo o de la hipófisis
- hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes
- aumento del tamaño de los ovarios o quistes no debidos a enfermedad del ovario poliquístico
- hemorragias ginecológicas de etiología desconocida
- carcinoma ovárico, uterino o mamario
- embarazo extrauterino en los 3 meses previos
- problemas tromboembólicos activos.

Ovitrelle® no debe utilizarse cuando no puede obtenerse una respuesta eficaz, por ejemplo:

- Fallo ovárico primario
- malformaciones de los órganos sexuales incompatibles con el embarazo
- tumores fibroides del útero incompatibles con el embarazo
- mujeres post-menopáusicas.

#### Advertencias y precauciones especiales de empleo

Hasta la fecha no existe experiencia clínica con Ovitrelle® en otras indicaciones tratadas habitualmente con gonadotropina coriónica humana de origen urinario.

Antes de iniciar el tratamiento, debe valorarse adecuadamente el tipo de infertilidad de la pareja y la posible existencia de contraindicaciones para el embarazo. En particular, debe descartarse la presencia de hipotiroidismo, insuficiencia suprarrenal, hiperprolactinemia y tumores hipofisarios o hipotalámicos, instaurando el tratamiento específico apropiado.

Debe tenerse especial precaución antes de administrar Ovitrelle® en pacientes con alguna enfermedad sistémica clínicamente significativa que pudiera agravarse como consecuencia del embarazo.

Las pacientes sometidas a estimulación ovárica tienen un mayor riesgo de presentar un síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO), debido al desarrollo de múltiples folículos.

El síndrome de hiperestimulación ovárica puede convertirse en un problema médico grave, caracterizado por grandes quistes ováricos que pueden romperse y por la presencia de ascitis, en el contexto de un cuadro clínico de disfunción circulatoria. El síndrome de hiperestimulación ovárica debido a una respuesta ovárica excesiva puede evitarse dejando de administrar

hCG. Se debe advertir a la paciente que no realice el coito o que utilice métodos anticonceptivos de barrera durante al menos 4 días.

Se recomienda controlar cuidadosamente los niveles de estradiol y la respuesta ovárica mediante ecografía antes y durante el tratamiento estimulante, en todas las pacientes.

El riesgo de embarazos múltiples en pacientes sometidas a técnicas de reproducción asistida se relaciona con el número de embriones implantados. En pacientes sometidas a la inducción de la ovulación, la incidencia de embarazos y partos múltiples (en su mayoría gemelares) es más elevada que en el caso de concepción natural.

Para minimizar el riesgo de SHO o de embarazo múltiple se recomienda practicar ecografías, así como determinaciones de estradiol. En caso de anovulación, el riesgo de SHO aumenta si existe un nivel sérico de estradiol  $>1500$  pg/ml (5400 pmol/l) y más de 3 folículos con un diámetro igual o superior a 14 mm. En las técnicas de reproducción asistida, aumenta el riesgo de SHO con unos niveles séricos de estradiol  $>3000$  pg/ml (11000 pmol/l) y 20 folículos o más con un diámetro igual o superior a 12 mm. Si el nivel de estradiol es  $>5500$  pg/ml (20000 pmol/l) y si existe un total de 40 folículos o más, puede ser necesario abstenerse de administrar hCG. El síndrome de hiperestimulación ovárica podría complicarse en casos raros con hemoperitoneo, distrés respiratorio agudo, torsión ovárica y tromboembolismo.

La incidencia del síndrome de hiperestimulación ovárica y embarazos múltiples puede minimizarse utilizando la dosis y el esquema posológico de Ovitrelle® recomendados y monitorizando cuidadosamente el tratamiento.

La incidencia de abortos, tanto en las pacientes con anovulación como en las sometidas a técnicas de reproducción asistida, es superior a la observada en la población normal, pero comparable a las tasas observadas en mujeres con otros problemas de fertilidad.

Durante el tratamiento con Ovitrelle® puede producirse una discreta estimulación tiroidea, cuya relevancia clínica se desconoce.

La autoadministración de Ovitrelle® sólo debe realizarse por pacientes adecuadamente entrenadas, con acceso al consejo de un profesional.

#### Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios específicos de interacción con Ovitrelle® y otros medicamentos; no obstante, no se han descrito interacciones farmacológicas clínicamente significativas durante el tratamiento con hCG.

Tras su administración, Ovitrelle® puede interferir durante un periodo de hasta 10 días con la determinación inmunológica de hCG en suero u orina, lo que puede dar lugar a un falso positivo en el resultado de la prueba de embarazo.

#### Embarazo y lactancia

Considerando la indicación, Ovitrelle® no debe utilizarse durante el embarazo y la lactancia. No se dispone de datos clínicos en relación con la exposición a Ovitrelle® durante el embarazo. No se han realizado estudios de reproducción con coriognadotropina alfa en animales. Se desconoce el riesgo potencial para el ser humano.

No existen datos sobre la excreción de coriognadotropina alfa en la leche.

#### Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

#### Reacciones adversas

En ensayos clínicos comparativos con diferentes dosis de Ovitrelle®, se observaron las siguientes reacciones adversas relacionadas con la dosis de Ovitrelle®: síndrome de hiperestimulación ovárica, así como vómitos y náuseas. El síndrome de hiperestimulación ovárica se observó aproximadamente en el 4% de las pacientes tratadas con Ovitrelle®. Menos del 0,5% de las pacientes presentaron un síndrome de hiperestimulación ovárica grave (véase la sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo").

En raros casos, se han asociado tromboembolismos al tratamiento con menotropina/hCG. Aunque este acontecimiento adverso no se ha observado con Ovitrelle®, es posible que también pueda ocurrir.

Se ha descrito embarazo ectópico, torsión ovárica y otras complicaciones en pacientes tratadas con hCG. Éstos se consideran efectos concomitantes relacionados con las técnicas de reproducción asistida (ART).



La evaluación basada en la mejor evidencia disponible indica que pueden observarse las siguientes reacciones adversas tras la administración de Ovitrelle®. Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada frecuencia.

Frecuentes (>1/100, <1/10):

Trastornos gastrointestinales: Vómitos/náuseas, dolor abdominal.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama: Síndrome de hiperestimulación ovárica leve o moderado.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: Cefalea, cansancio, reacción local/dolor en la zona de inyección.

Poco frecuentes (>1/1000, <1/100):

Trastornos psiquiátricos: Depresión, irritabilidad, inquietud.

Trastornos gastrointestinales: Diarrea.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama: Síndrome de hiperestimulación ovárica grave, dolor en las mamas.

Muy raras (<1/10.000):

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Reacciones cutáneas leves, reversibles, que se manifiestan en forma de erupción.

Trastornos del sistema inmunológico: Reacciones alérgicas.

### **Sobredosis**

No se han descrito casos de sobredosis.

Sin embargo, existe la posibilidad de que una sobredosis de Ovitrelle® dé lugar a un síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO) (véase "Advertencias y precauciones especiales de empleo").

### **INCOMPATIBILIDADES**

En ausencia de estudios de incompatibilidad este medicamento no debe mezclarse con otros.

### **PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN**

Únicamente debe utilizarse una solución límpida, sin partículas. La eliminación de los productos no utilizados o de los envases se establecerá de acuerdo con las exigencias locales. Sólo para uso único.

### **TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

MERCK SERONO EUROPE LIMITED  
56, Marsh Wall  
London E14 9TP  
Reino Unido.

### **PRESENTACIÓN Y PVP**

Envase con 1 jeringa precargada de solución inyectable, 50,63 € (IVA).

Con receta médica. Diagnóstico Hospitalario. Aportación reducida.

### **FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Febrero de 2006.

