

ESTUDIO COMPARATIVO DE EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD DE LAS FOLITROPINAS RECOMBINANTES VERSUS LA FOLITROPINA URINARIA EN PROTOCOLOS DE ESTIMULACIÓN OVÁRICA PARA TÉCNICAS DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA

TESIS DOCTORAL

CORAZÓN HERNÁNDEZ RODRÍGUEZ

Facultad de Medicina, Departamento de Obstetricia y Ginecología. Madrid 2016

Este proyecto nació entre avatares, en un momento difícil de mi vida profesional del que saque un gran partido: esta Tesis Doctoral.

Poder finalizar este trabajo en plena de vida profesional y personal no ha sido sencillo y por ello, haberlo conseguido me llena de satisfacción y motivación para seguir apostando por retos futuros. No obstante, llegar a este feliz término no hubiera sido posible sin la participación de personas que me han prestado su ayuda e impulso.

*Debo agradecer de manera especial al Prof. **Dr. D. Javier Plaza Arranz** por aceptar la dirección de esta tesis doctoral. Sin su apoyo y confianza en mi trabajo, su capacidad para guiar mis ideas, y su tenacidad para conseguir llegar al final, no hubiera sido posible. A su lado, todo ha sido más sencillo Profesor.*

*A la **Fundación Jiménez Díaz** que como Institución me vio nacer, contribuyó a mi desarrollo profesional y me da la oportunidad a día de hoy de trabajar con un equipo de profesionales insuperables también en el terreno personal. Sin poder dejar de mencionar a los que me enseñaron durante los años de residencia a disfrutar de mi profesión liderados por el **Dr. Díaz Recasens**, al que nunca podré olvidar.*

*Todo mi agradecimiento a la Persona, con mayúsculas, que despertó en mi la inquietud por buscar nuevas metas, por el buen hacer con la mayor honestidad, en el campo de la Reproducción Humana, el **Dr. Isidoro Bruna Catalán**. Gracias Doctor por esos años de formación continua y de saber estar.*

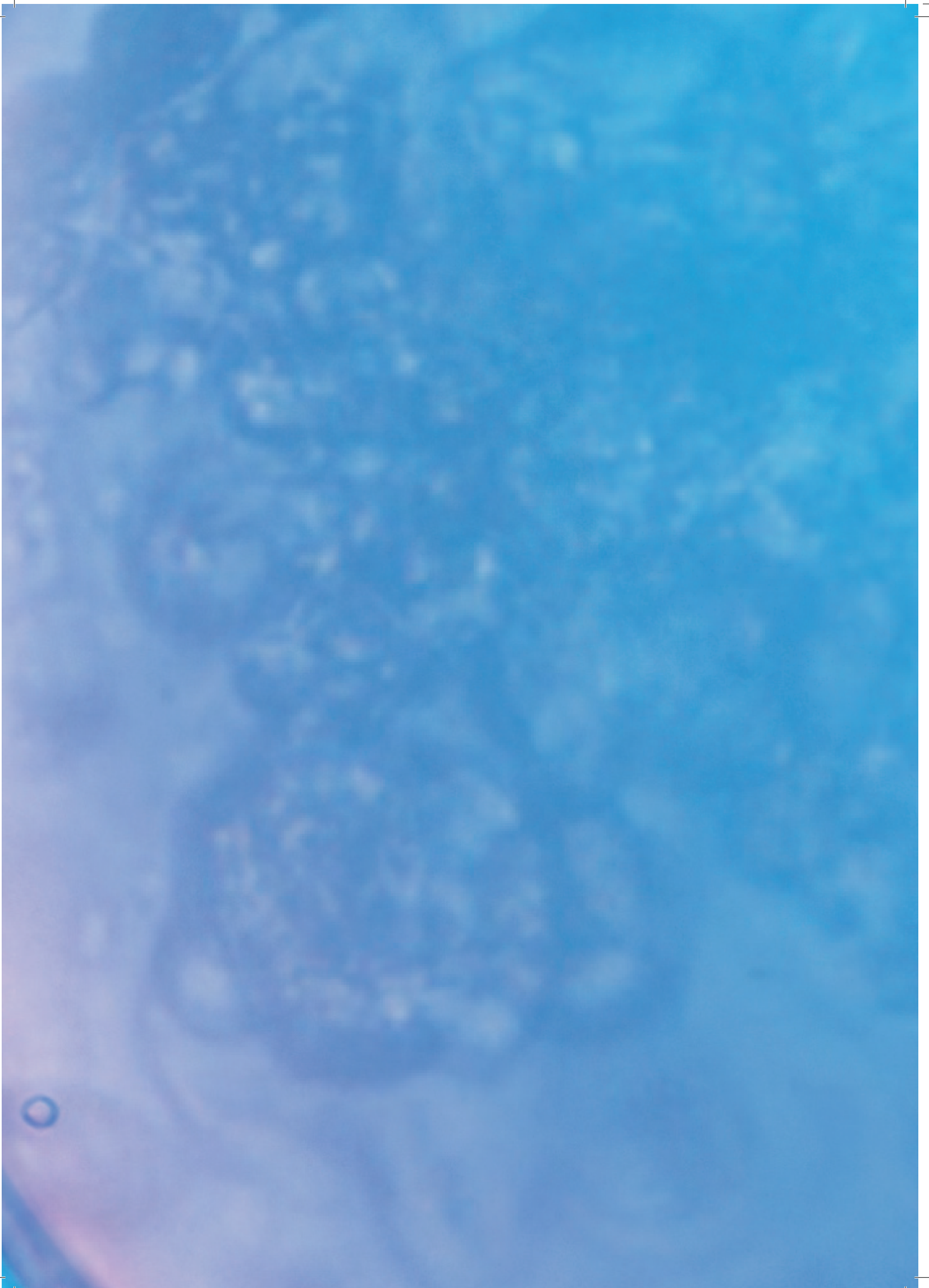
*Quiero expresar también mi agradecimiento al Prof. **Dr. D. Tirso Perez Medina** por su disponibilidad para tutorizar mi tesis y su comprensión.*

*Tengo sólo palabras de agradecimiento para todo el equipo de la **Unidad de Reproducción Humana de la Fundación Jiménez Díaz**, que ha trabajado día a día a mi lado para llevar a cabo todos los procesos analizados. A los ginecólogos: **Dra. B. Acevedo, Dr. A. Rubio, Dr. C. Valdera y la Dra. P. Sánchez Gomez Sánchez**. A los embriólogos: **Dra. L. Rodriguez Ramirez, Dra. C. Linares Miquel y Dra I. Galan Carrillo**. Sin poder olvidarme de la enfermería, **D^a Marina Antón, D^a. C. Baigorri , D^a Carmen Santana y D^a Sandra Cuenca**. Sin su cariño y tesón no hubiera sido posible. También agradecer a aquellos técnicos de laboratorio. **D. Manuel y D^a Marisa**, que silenciosamente procesan las muestras para llevar a cabo todos los ciclos de Fecundación In Vitro utilizados. Al equipo administrativo, **Paula, Irene y Marina** que han puesto su granito de arena cuando "algún margen se desajustaba". Gracias a todos mis compañeros.*

*Y, por supuesto, el agradecimiento más profundo a mi **familia**. Sin su apoyo, colaboración y paciencia no hubiera sido posible. A mis padres por haberme educado en los valores de la tenacidad y superación. A Javier, mi marido, por su infinita paciencia con mis retos y desvelos profesionales, además de por su inteligencia y generosidad. Y al mejor proyecto de mi vida: mis hijos, Javier y Manuela que han sacrificado horas de vida en familia y han entendido el significado del esfuerzo, que espero esté presente a lo largo de la vida.*



Para Javier y Manuela





ÍNDICE

1.	INTRODUCCIÓN	22
1.1	INTRODUCCIÓN	22
1.2	SITUACIÓN ACTUAL DE LA INFERTILIDAD	23
1.2.1	Epidemiología de la infertilidad	23
1.2.2	Estimación de la población infértil en nuestro medio	25
1.2.2.1	Contexto demográfico en nuestro medio	25
1.2.2.2	Estimación de demanda de tratamientos en nuestro medio	27
1.2.2.2.1	Estimación de demanda basada en modelos epidemiológicos	27
1.2.2.2.2	Estimación de demanda basada en modelos poblacionales	28
1.2.3	Causas de infertilidad	29
1.2.4	Estudio de la pareja infértil	29
1.2.5	Técnicas de Reproducción Asistida	30
1.3	INDICACIONES DE LA FECUNDACION IN VITRO	31
1.3.1	Factor tubárico	31
1.3.2	Endometriosis	31
1.3.3	Reserva ovárica	32
1.3.4	Factor masculino	34
1.3.5	Edad Materna	35
1.4	ANTECEDENTES Y ESTADO ACTUAL DE LAS GONADOTROPINAS	36
1.5	PROTOCOLOS DE TRATAMIENTO PARA FECUNDACION IN VITRO	39
1.5.1	Ciclo natural	39
1.5.2	Estimulación con Citrato de Clomifeno	39
1.5.3	Estimulación con Citrato de Clomifeno y administración exógena de gonadotropinas	40
1.5.4	Protocolo largo con Agonista de GnRh	41
1.5.5	Protocolo corto con Agonistas de GnRh	42
1.5.6	Protocolo con Antagonistas de la GnRh	42
1.6	COMPLICACIONES DE LA ESTIMULACION OVARICA CON GONADOTROPINAS	43
1.6.1	Síndrome de Hiperestimulación Ovárica	43
1.6.1.1	Factores de riesgo que predisponen a esta complicación:	43
1.6.1.1.1	Propios de la paciente	43
1.6.1.1.2	Propios de la estimulación ovárica	43
1.6.1.2	Clasificación se basa en hallazgos ecográficos y parámetros de laboratorio, más objetivos que los clínicos que si bien pueden ser variables (45).	43
1.6.1.2.1	Leve	43
1.6.1.2.2	Moderado	44
1.6.1.2.3	Grave	44
1.6.1.2.4	Crítico	44
1.6.1.3	Prevención	44
1.6.1.3.1	Prevención Primaria.	44
1.6.1.3.2	Reducción de dosis y duración de exposición a las gonadotropinas	44
1.6.1.3.3	Protocolos con antagonistas de la Gn Rh y maduración ovocitaria con agonistas de la GnRh	45
1.6.1.3.2	Prevención Secundaria	45
1.6.1.3.2.1	Criopreservacion Embrionaria	45

1.6.1.3.2.2	Cancelación de Ciclo	45
1.6.2	Gestación Múltiple	46
1.6.3	Anomalías Ovocito /Embrión	47
1.7	ASPECTOS ECONÓMICOS DE LAS TÉCNICAS DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA	47
1.7.1	Coste Beneficio de las Técnicas de Reproducción Asistida	49
1.7.2	Evaluación Económica de los medicamentos en España	51
2.	JUSTIFICACIÓN	55
3.	OBJETIVOS	59
3.1	Objetivo principal	61
3.2	Objetivos secundarios	61
4.	MATERIAL Y METODOS	64
4.1	Población de Referencia	64
4.2	Población de estudio	64
4.3	Criterios de Inclusión	64
4.4	Criterios de Exclusión	64
4.5	Variables Analizadas	64
4.6	Recogida de Datos	65
4.7	Diseño de Estudio	65
4.8	Análisis de Datos	66
5.	RESULTADOS	71
5.1	Nº folículos último control ciclo	72
5.2	Nº ovocitos recuperados	73
5.3	Nº ovocitos MII / ovocitos totales	75
5.4	Nº ovocitos MII / folículos punción	76
5.5	Nº embriones trasferidos	77
5.6	Nº embriones criopreservados	79
5.7	Dosis total de medicación	81
5.8	Días totales de medicación	85
5.9	Cancelaciones	89
5.10	Embarazo / No embarazo	90
5.11	Síndrome de Hiperestimulación Ovárica	92
5.12	Nacido/No nacido	93
5.13	Nº nacimientos / Parto	94
5.14	Gasto Total en Gonadotropinas	95
6.	DISCUSIÓN	97
7.	CONCLUSIONES	111
8.	BIBLIOGRAFÍA	115
9.	APÉNDICES	116
9.1	Conceptos y Definiciones	117
9.2	Abreviaturas	119

ÍNDICE DE TABLAS

TABLA 1	34
TABLA 2	34
TABLA 3: Ciclos con protocolo agonista y antagonista en normo respondedoras / baja respondedoras	66
TABLA 4: Ciclos con FSH urinaria y FSH recombinante según protocolo utilizado en normorespondedoras	66
TABLA 5: Ciclos con FSH urinaria y FSH recombinante según protocolo utilizado en baja respondedoras	66
TABLA 6: Medicamento 1 en normorespondedoras	67
TABLA 7: Medicamento 1 en normorespondedoras con protocolo agonista	67
TABLA 8: Medicamento 1 en normorespondedoras con protocolo antagonista	67
TABLA 9: Medicamento 1 en baja respondedoras	67
TABLA 10: Medicamento 1 en baja respondedoras con protocolo agonista	67
TABLA 11: Medicamento 1 en baja respondedoras con protocolo antagonista	68
TABLA 12: Medicamento 2 en normorespondedoras	68
TABLA 13: Medicamento 2 en baja respondedoras	68
TABLA 14: Nº folículos puncionados según gonadotropina en normorespondedoras con protocolo agonista	72
TABLA 15: Nº folículos puncionados según gonadotropina en normorespondedoras con protocolo antagonista	72
TABLA 16: Nº folículos puncionados según gonadotropina en baja respondedoras con protocolo agonista	72
TABLA 17: Nº folículos puncionados según gonadotropina en baja respondedoras con protocolo antagonista	72
TABLA 18: Nº ovocitos recuperados según gonadotropina en normo respondedoras con protocolo agonista	73
TABLA 19: Nº ovocitos recuperados según gonadotropina en normo respondedoras con protocolo antagonista	73
TABLA 20: Nº ovocitos recuperados según gonadotropina en baja respondedoras con protocolo agonista	74
TABLA 21: Nº ovocitos recuperados según gonadotropina en baja respondedoras con protocolo antagonista	74
TABLA 22: Ovocitos MII/ovocitos recuperadostotales según gonadotropina en normo respondedoras con protocolo agonista	75
TABLA 23: Ovocitos MII/ovocitos recuperadostotales según gonadotropina en normo respondedoras con protocolo antagonista	75
TABLA 24: Ovocitos MII/ovocitos recuperados totales según gonadotropina en baja respondedoras con protocolo agonista	75
TABLA 25: Ovocitos MII/ovocitos recuperados totales según gonadotropina en baja respondedoras con protocolo antagonista	76
TABLA 26: Ovocitos MII/folículos puncionados según gonadotropina en normo respondedoras con protocolo agonista	76
TABLA 27: Ovocitos MII/folículos puncionados según gonadotropina en normo respondedoras con protocolo antagonista	76
TABLA 28: Ovocitos MII/folículos puncionados según gonadotropina en baja respondedoras con protocolo agonista	77
TABLA 29: Ovocitos MII/folículos puncionados según gonadotropina en baja respondedoras con protocolo antagonista	77
TABLA 30: Nº embriones transferidos según gonadotropina en normo respondedoras con protocolo agonista	77
TABLA 31: Nº embriones transferidos según gonadotropina en normo respondedoras con protocolo antagonista	78
TABLA 32: Nº embriones transferidos según gonadotropina en baja respondedoras con protocolo agonista	78
TABLA 33: Nº embriones transferidos según gonadotropina en baja respondedoras con protocolo antagonista	78
TABLA 34: Nº de embriones crio preservados según gonadotropina en normo respondedoras con protocolo agonista	79
TABLA 35: Nº de embriones crio preservados según gonadotropina en normo respondedoras con protocolo antagonista	79
TABLA 36: Nº de embriones crio preservados según gonadotropina en baja respondedoras con protocolo agonista	80

TABLA 37: Nº de embriones crio preservados según gonadotropina en baja respondedoras con protocolo antagonista	80
TABLA 38: Dosis total de medicamento I en normorespondedoras	81
TABLA 39: Dosis total de medicamento I en baja respondedoras	81
TABLA 40: Dosis total de Cetroide en normorespondedoras	81
TABLA 41: Dosis total de Cetroide en baja respondedoras	81
TABLA 42: Dosis total de Decapeptyl en normorespondedoras	81
TABLA 43: Dosis total de Decapeptyl en baja respondedoras	81
TABLA 44: Dosis total de Orgalutran en normorespondedoras	82
TABLA 45: Dosis total de Orgalutran en baja respondedoras	82
TABLA 46: Dosis total de medicamento I según gonadotropina en normo respondedoras	82
TABLA 47: Dosis total de medicamento I según gonadotropina en baja respondedoras	82
TABLA 48: Dosis total de medicamento 2/3 en normorespondedoras	83
TABLA 49: Dosis total de medicamento 2/3 en baja respondedoras	83
TABLA 50: Dosis total de FSH urinaria en normorespondedoras	83
TABLA 51: Dosis total de Fostipur en baja respondedoras	83
TABLA 52: Dosis total de FSH recombinante en baja respondedoras	83
TABLA 53: Dosis total de medicamento 2/3 según gonadotropina en normo respondedoras	84
TABLA 54: Dosis total de medicamento 2/3 según gonadotropina en baja respondedoras	84
TABLA 55: Nº total de días de medicamento I en normorespondedoras	85
TABLA 56: Nº total de días de medicamento I en baja respondedoras	85
TABLA 57: Nº total de días de Cetrotide en normorespondedoras	85
TABLA 58: Nº total de días de Cetrotide en baja respondedoras	85
TABLA 59: Nº total de días de Decapeptyl en normorespondedoras	85
TABLA 60: Nº total de días de Decapeptyl en baja respondedoras	85
TABLA 61: Nº total de días de Orgalutran en normorespondedoras	86
TABLA 62: Nº total de días de Orgalutran en baja respondedoras	86
TABLA 63: Nº total de días de medicamento I según gonadotropina en normo respondedoras	86
TABLA 64: Nº total de días de medicamento I según gonadotropina en baja respondedoras	86
TABLA 65: Nº total de días de medicamento 2/3 en normorespondedoras	87
TABLA 66: Nº total de días de medicamento 2/3 en baja respondedoras	87
TABLA 67: Nº total de días de fsh urinaria en normorespondedoras	87
TABLA 68: Nº total de días de fsh urinaria en baja respondedoras	87
TABLA 69: Nº total de días de fsh recombinante en normorespondedoras	87
TABLA 70: Nº total de días de fsh recombinante en baja respondedoras	87
TABLA 71: Nº total de días de medicamento 2/3 según gonadotropina en normo respondedoras	88
TABLA 72: Nº total de días de medicamento 2/3 según gonadotropina en baja respondedoras	88
TABLA 73: Nº de cancelaciones según gonadotropina en normo respondedoras con protocolo agonista	89

TABLA 74: N° de cancelaciones según gonadotropina en normo respondedoras con protocolo antagonista	89
TABLA 75: N° de cancelaciones según gonadotropina en baja respondedoras con protocolo agonista	89
TABLA 76: N° de cancelaciones según gonadotropina en baja respondedoras con protocolo antagonista	90
TABLA 77: N° de embarazos según gonadotropina en normo respondedoras con protocolo agonista	90
TABLA 78: N° de embarazos según gonadotropina en normo respondedoras con protocolo antagonista	90
TABLA 79: N° de embarazo según gonadotropina en baja respondedoras con protocolo agonista	91
TABLA 80: N° de embarazos según gonadotropina en baja respondedoras con protocolo antagonista	91
TABLA 81: SD. hiperestimulación ovárica según gonadotropina en normo respondedoras con prot. agonista	92
TABLA 82: SD. hiperestimulación ovárica según gonadotropina en normo respondedoras con prot. antagonista	92
TABLA 83: SD. hiperestimulación ovárica según gonadotropina en baja respondedoras con protocolo agonista	92
TABLA 84: SD. hiperestimulación ovárica según gonadotropina en baja respondedoras con prot.antagonista	92
TABLA 85: Nacidos según gonadotropina en normo respondedoras con protocolo agonista	93
TABLA 86: Nacidos según gonadotropina en normo respondedoras con protocolo antagonista	93
TABLA 87: Nacidos según gonadotropina en baja respondedoras con protocolo agonista	93
TABLA 88: Nacidos según gonadotropina en baja respondedoras con protocolo antagonista	93
TABLA 89: N° de nacidos según gonadotropina en normo respondedoras con protocolo agonista	94
TABLA 90: N° de nacidos según gonadotropina en normo respondedoras con protocolo antagonista	94
TABLA 91: N° de nacidos según gonadotropina en baja respondedoras con protocolo agonista	94
TABLA 92: N° de nacidos según gonadotropina en baja respondedoras con protocolo antagonista	94
TABLA 93: N° gasto global en gonadotropinas	95
TABLA 94: Coste / variable	95
TABLA 95: Descripción de los estudios de coste.efectividad de fshu- fhsr	107

ÍNDICE DE FIGURAS

FIGURA 1: Nacimientos (1993-2013)	23
FIGURA 2: Indicador coyuntural de fecundidad	24
FIGURA 3: Mujeres en edad fértil 2003-2013 (millones)	24
FIGURA 4: Edad media a la maternidad	24
FIGURA 5: Mujeres en edad fértil 2003-2013 (millones)	24
FIGURA 6: Edad media a la maternidad	25
FIGURA 7: Tasas de fecundidad por regiones (promedio del número total de niños nacidos vivos por mujer durante su vida)	25
FIGURA 8: Población total, femenina y de mujeres entre 20 y 40 años estimada en 2015	26
FIGURA 9: Prevalencia estimada de la esterilidad en la Comunidad de Madrid 2011-2015	26
FIGURA 10.	28
FIGURA 11: Causas de infertilidad	29
FIGURA 12.	32
FIGURA 14.	33
FIGURA 15: La hormona foliculoestimulante (FSH)	35
FIGURA 16: Historia de las gonadotropinas	37
FIGURA 17: Esquema protocolo de estimulación con citrato de clomifero	38
FIGURA 18: Esquema protocolo de estimulación ovárica con citrato de clomifeno y gonadotropinas	40
FIGURA 19: Esquema protocolo largo de estimulación ovárica con antagonistas de la GnRh	40
FIGURA 20: Esquema protocolo corto de estimulación ovárica con agonistas de la GnRh	41
FIGURA 21: Esquema protocolo de estimulación ovárica con antagonistas de la GnRh	42
FIGURA 22: Gestaciones TRA España	43
FIGURA 23.	46
FIGURA 24.	50
FIGURA 25.	52
FIGURA 26: Esquema de los grupos y subgrupos a estudio	52
FIGURA 27: Número medio de folículos puncionados	65
FIGURA 28: Número medio de ovocitos recuperados	73
FIGURA 29: Número medio de embriones transferidos	75
FIGURA 30: Número medio de embriones crio preservados	79
FIGURA 31: Porcentaje de embarazos	80
FIGURA 32.	99
FIGURA 33.	100
FIGURA 34.	100
FIGURA 35: FSHR versus FSH-HP para síndrome de hiperestimulación ovárica	103
FIGURA 36: Fórmula de coste efectividad incremental.	105

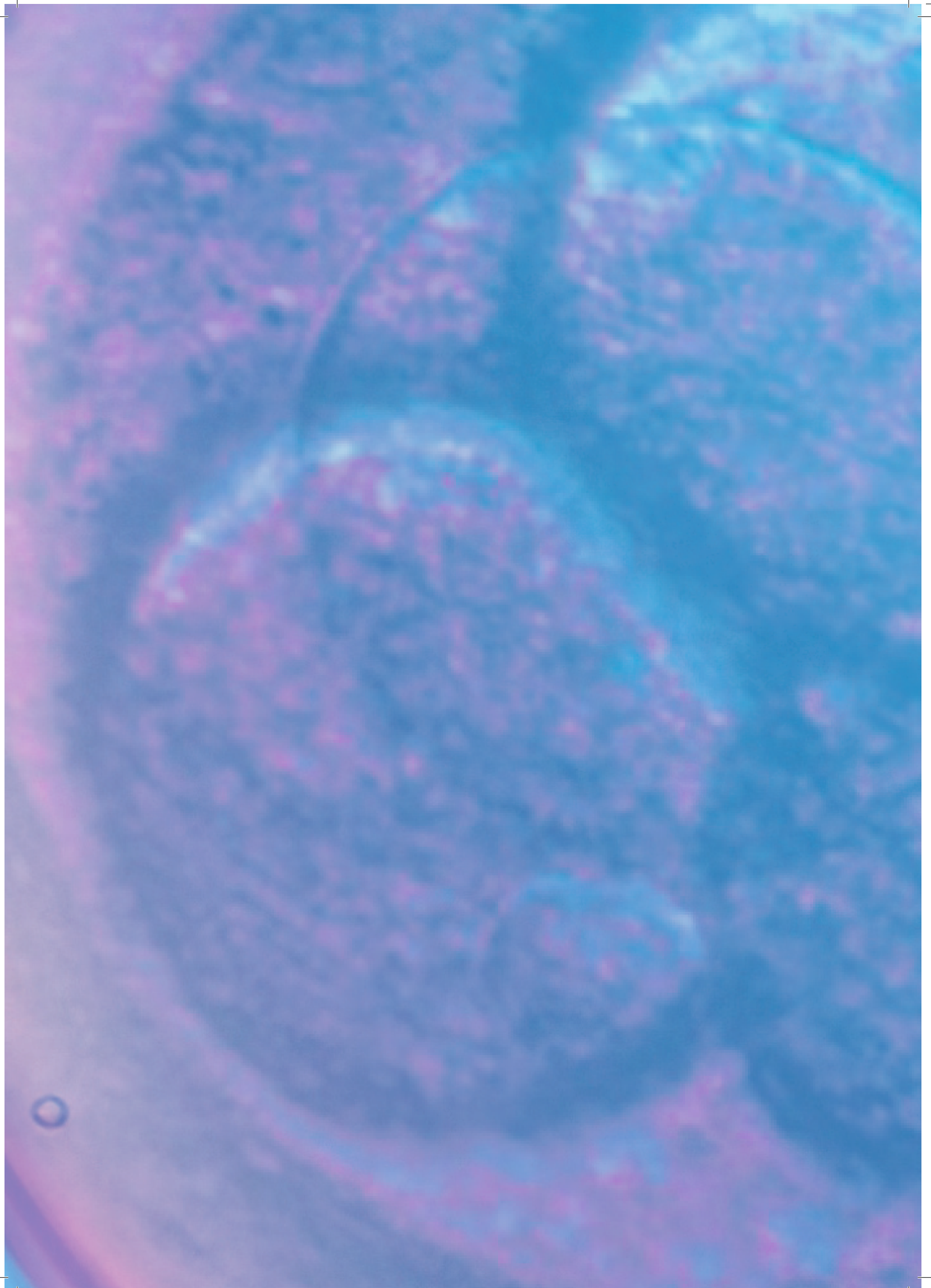




0 RESUMEN

TÍTULO	Estudio comparativo de eficacia y seguridad de la folitropina recombinante versus la folitropina urinaria en protocolos de estimulación ovárica para técnicas de reproducción asistida. Evaluación del Gasto Farmacológico
OBJETIVOS DEL ESTUDIO	<p>Objetivo Principal:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Determinar y comparar el efecto en del uso de las gonadotropinas en el número de ovocitos recuperados utilizando r-FSH versus HP-uFSH, en la estimulación ovárica en mujeres sometidas a tratamientos de reproducción asistida de alta complejidad (FIV/ICSI) <p>Objetivos Secundarios:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Determinar y comparar parámetros adicionales de eficacia, como desarrollo folicular, ovocitos MII, dosis, días de estimulación, tasa de embarazo clínico en mujeres sometidas a estimulación ovárica, bajo dos líneas de tratamiento • Determinar y comparar la seguridad del empleo de un biosimilar de r-FSH versus HP-u-FSH, incluyendo la incidencia de síndrome de hiperestimulación ovárica, reacciones adversas y tolerabilidad local • Determinar y comparar el perfil de Coste/efectividad de las dos líneas de medicamentos en pacientes sometidas a estimulación ovárica.
VARIABLES DEL ESTUDIO	<p>Variables principales:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Número de ovocitos recuperados tras estimulación ovárica controlada • Número de ovocitos MII <p>Variables secundarias:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Número de folículos > 14 mm a la administración de la r-hCG • Número y calidad embrionaria • Número de embriones implantados • Número de embriones congelados • Número de embarazos clínicos • Dosis y días de tratamiento • Incidencia y gravedad de acontecimientos adversos

DISEÑO DEL ESTUDIO	Estudio comparativo observacional retrospectivo
ENFERMEDAD EN ESTUDIO	Subfertilidad humana
FÁRMACO(S) EN ESTUDIO	r-FSH y HP-u-FSH
POBLACIÓN EN ESTUDIO Y N° DE SUJETOS	<p>Mujeres sometidas a protocolos de estimulación ovárica controlada con agonista o antagonista de GnRH (1266 ciclos de Fecundación In Vitro), en dos líneas de tratamiento: r-FSH y HP-u-FSH en monoterapia, que cumplan los siguientes criterios:</p> <p>Criterios de inclusión</p> <ul style="list-style-type: none"> • Edad comprendida entre 18 y 43 años • Hayan realizado un ciclo de FIV/ICSI • Ciclo menstrual regular (24 - 35 días) • Supresión hipofisaria con agonista/antagonista de GnRH • Gonadotropinas usadas para la estimulación ovárica: r-FSH y HP-u-FSH en monoterapia • Haber recibido al menos una dosis de r-FSH y HP-u-FSH en monoterapia <p>Criterios de exclusión:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ciclos de ovodonación • Presentar miomas uterinos que a juicio del investigador puedan interferir en la implantación embrionaria • Patología ovárica o uterina severa • Pacientes sometidas a Diagnóstico Genético Preimplantacional • Pacientes con 3 o más ciclos previos de FIV fallidos (Fallo de implantación) • Pacientes con 3 o más abortos (aborto de repetición)
CALENDARIO	Duración del estudio: 2007-2013





1 INTRODUCCIÓN

1.1 INTRODUCCIÓN

En los últimos años la importancia de la medicina reproductiva ha ido en aumento en todo el mundo y también en España. Los avances científicos en el conocimiento de la reproducción humana han permitido el desarrollo de múltiples técnicas dirigidas a permitir la unión de los gametos y el posterior embarazo. Procesos como la inducción medicamentosa de la ovulación, la inseminación artificial, la fertilización in vitro (FIV), la inyección intracitoplásmica de espermatozoides (ICSI), entre otros, constituyen lo que hoy entendemos como técnicas de reproducción asistida (TRA). La pieza básica de todos estos procesos es el desarrollo de varios folículos, y para ellos son esenciales las gonadotropinas exógenas. En los últimos años, se ha venido utilizando principalmente la hormona foliculo estimulante (FSH o folitropina) con este fin (1).

La FSH es una glicoproteína sintetizada en la hipófisis, que desempeña un papel fundamental en la regulación de la función reproductiva tanto en hombres como en mujeres. En varones es esencial para la espermatogénesis, donde actúa sinérgicamente con los andrógenos y la hormona luteinizante (LH), y en las mujeres regula el crecimiento folicular y actúa también en colaboración con los estrógenos y la LH (1). La carencia de esta hormona ocasiona insuficiencia o disfunción ovulatoria en mujeres, y deterioro de la espermatogénesis en hombres.

Los protocolos de estimulación actuales emplean folitropinas de dos orígenes distintos: aquellas extraídas de la orina (u-hFSH) como son la menotropina (gonadotropina menopáusica humana), la urofolitropina y la urofolitropina altamente purificada; y aquellas producidas por tecnología de ADN recombinante, como es el caso de las FSH humanas recombinantes alfa y beta.

Por otra parte, es bien sabido que el alto costo de las Técnicas de Reproducción restringen el acceso de los pacientes a ellas y es por ello que los medicamentos urinarios pueden ser una alternativa para aminorar esta problemática, ya que cumplen con altos estándares de comparabilidad al medicamento recombinante y su uso está aprobado para las mismas indicaciones clínicas.

Debido a que las pacientes que acuden a un centro de reproducción asistida son muy variadas y que los protocolos empleados no son uniformes ni están estandarizados en todos los centros, existiendo además una amplia variedad de medicamentos disponibles para la estimulación ovárica controlada, es menester realizar estudios que permitan conocer su efectividad en los grupos poblacionales, así como permitir realizar análisis de coste-efectividad.

A la Unidad de Reproducción de la Fundación Jiménez Díaz, acuden gran cantidad de pacientes con deseos reproductivos, las cuales son tratadas con folitropina recombinante y urofolitropina, solas o combinadas, dependiendo de su edad, tratamientos previos, y valores predictivos biológicos, bioquímicos y/o ecográficos. Con el fin de evaluar la efectividad de ambas gonadotropinas: urinaria altamente purificada y recombinante y compararla, se plantea este estudio.

1.2 SITUACIÓN ACTUAL DE LA INFERTILIDAD

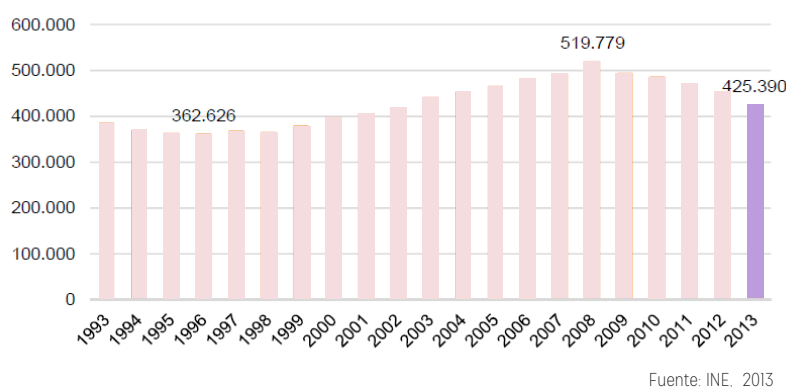
1.2.1. EPIDEMIOLOGÍA DE LA INFERTILIDAD

España ocupa uno de los últimos lugares en el mundo en tasa de natalidad. Esta variable da el número promedio anual de nacimientos durante un año por cada 1000 habitantes. La tasa de natalidad suele ser el factor decisivo para determinar la tasa de crecimiento de una población. El crecimiento de nuestro país depende tanto del nivel de fertilidad como de la estructura por edades de la población.

En las últimas décadas se ha producido una caída espectacular del número de nacimientos desde los niveles existentes en la mitad de los años setenta. La fecundidad ha sido una de los componentes que ha tenido más rápidas transformaciones y que está influyendo decisivamente en el volumen y estructura de la población.

Durante 2013 nacieron en España 425.390 niños, un 6,4% menos que en el año anterior. El número de nacimientos registra así su quinto año consecutivo de descenso. Desde 2008, cuando nacieron 519.779 niños (el máximo en 30 años), el número de nacimientos se ha reducido un 18,1%. La tasa de natalidad bajó hasta 9,1 desde los 9,7 de 2012 (2). Se mantiene así la tendencia decreciente iniciada en 2008. (Fig.1)

FIGURA 1: NACIMIENTOS (1993-2013)



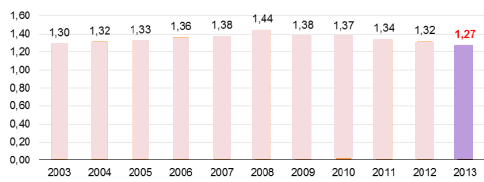
La sociedad y sus modelos de fecundidad se van transformando, España es actualmente una de las naciones del mundo con menor nivel de fecundidad.

La caída de los nacimientos trae consigo una nueva forma de distribución de los existentes donde, por ejemplo, disminuye considerablemente el peso de las familias numerosas, las parejas deciden posponer el calendario del nacimiento de los hijos: la edad media a la maternidad se incrementa de forma mantenida.

Las nuevas formas de unión, además del matrimonio tradicional, dan más peso a los nacimientos de madre no casada o madre homosexual. En momentos de caída de la natalidad, la llegada a España de personas del extranjero hizo que, los nacimientos de madre extranjera tomaran una importancia creciente que se ha visto también afectada en los últimos años en sentido decreciente.

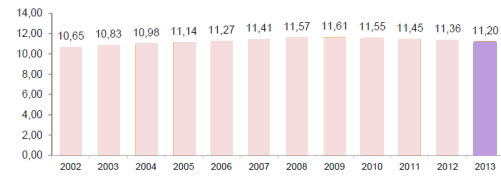
Si bien el descenso de los nacimientos tuvo su origen en una menor fecundidad (el indicador de fecundidad o “número de hijos por mujer” disminuyó desde 1,32 en 2012 a 1,27 en 2013) (Fig. 2), pero también en la progresiva reducción del número de mujeres en edad fértil. De hecho, el número de mujeres entre 15 y 49 años desciende desde 2009 debido a que llegan a ese rango de edades generaciones menos numerosas (nacidas durante la crisis de natalidad de los 80 y primera mitad de los 90), al menor aporte de la inmigración exterior y al mayor número de emigraciones al exterior durante estos últimos años (Fig.3)

FIGURA 2:
INDICADOR COYUNTURAL DE FECUNDIDAD



Fuente: INE, 2013

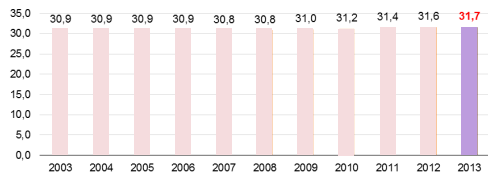
FIGURA 3:
MUJERES EN EDAD FÉRTIL 2003-2013 (MILLONES)



Fuente: INE, 2013

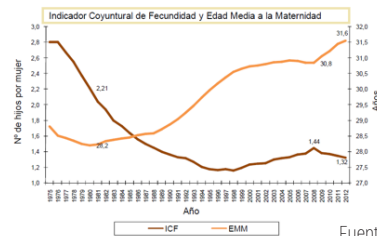
Así pues, se atribuye este descenso a distintos factores, y si bien destaca la “progresiva reducción” del número de mujeres en edad fértil, se suma de un aumento progresivo de la edad media de maternidad, que se va retrasando hasta situarse en 31,7 años entre las españolas en este momento frente a los 31,6 del año anterior (2). (Fig.4 y 5)

FIGURA 4:
EDAD MEDIA A LA MATERNIDAD



Fuente: INE, 2013

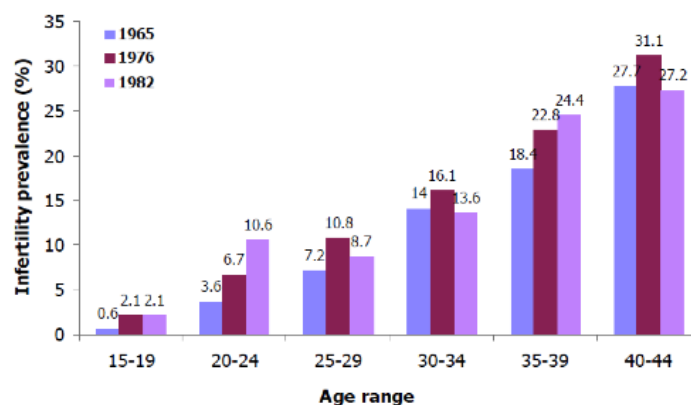
FIGURA 5:
MUJERES EN EDAD FÉRTIL 2003-2013(MILLONES)



Fuente: INE, 2013

Esto explica el incremento de población con problemas de fertilidad. A mayor edad de la mujer mayor riesgo de infertilidad (3). (Fig. 6)

FIGURA 6
EDAD MEDIA A LA MATERNIDAD

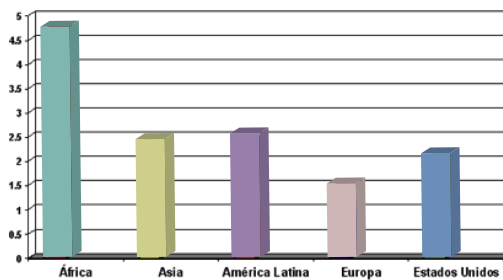


(THONNEAU ET AL., 1990)

Es evidente que el cumplimiento tardío del deseo genésico puede ser uno de los motivos más claros por los que en el mundo desarrollado se vean continuas tasas crecientes de dificultad para concebir.

Es sencillo observar los diferentes rangos de fertilidad dependiendo el grado de desarrollo de los países, aquellos más desarrollados presentan rangos de fertilidad muy por debajo de los rangos de fertilidad de los subdesarrollados y mucho menos que los menos desarrollados donde la tasa de fertilidad. (Fig. 7)

FIGURA 7
TASAS DE FECUNDIDAD POR REGIONES
(PROMEDIO DEL NÚMERO TOTAL DE NIÑOS NACIDOS VIVOS POR MUJER DURANTE SU VIDA)



Además de los factores demográficos, probablemente el aumento progresivo de la incidencia de infertilidad en nuestro medio se vea influido por otros factores de riesgo asociados al cambio de rol de la mujeres en la sociedad como la utilización de métodos anticonceptivos, DIU, enfermedades transmisión sexual, Interrupciones Legales del Embarazo (ILE), uso de quimioterápicos gonadotóxicos en procesos oncológicos con tasa de curación cada vez más elevadas en las mujeres en edad fértil, estilo de vida, estrés, dietas, drogas y también sin duda, la paternidad tardía es un compromiso para la fertilidad.

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 demandantes de asistencia reproductiva. En los últimos años parece que los datos epidemiológicos reflejan un incremento de los problemas de fertilidad en las parejas, posiblemente derivado de múltiples factores citados: fisiológicos, ambientales y sociodemográficos. Este hecho está teniendo respuesta por parte del desarrollo de las técnicas de reproducción asistida que pueden solucionar una demanda creciente. No obstante, la rapidez de los avances y el grado de innovación del desarrollo terapéutico y biotecnológico es un reto a la disponibilidad de recursos asistenciales públicos y privados.

Todo ello contribuye activamente a que la infertilidad sea un problema creciente en nuestra sociedad y por lo tanto sea considerado actualmente como un problema de Salud Pública.

1.2.2 ESTIMACIÓN DE LA POBLACIÓN INFÉRIL EN NUESTRO MEDIO

1.2.2.1 Contexto demográfico en nuestro medio

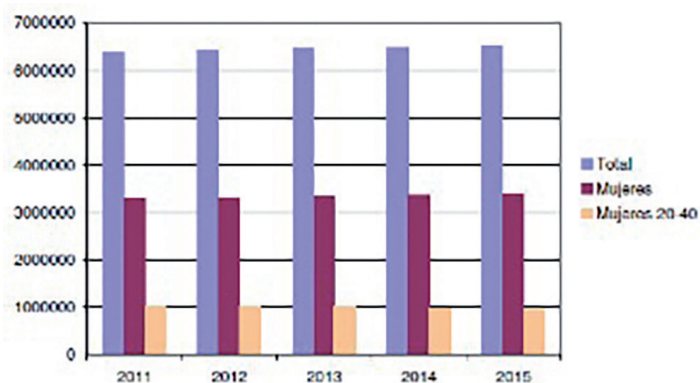
La población diana de las intervenciones diagnósticas y terapéuticas en infertilidad en el sistema público son las mujeres en edad reproductiva comprendidas entre los 20 y los 40 años. Las menores de 20 años son un número no relevante y las mayores de 40 años no son incluidas en los programas de reproducción asistida del sistema público nacional, según cartera de Servicios de Sistema Nacional de Salud publicada en Noviembre de 2015.

Según datos del INE a 1 enero de 2011, la población estimada en la Comunidad de Madrid ascendería a 6.369.167 habitantes, de los cuales, el número de mujeres comprendidas entre 20 y 40 años se estimaría en 1.020.916, lo que representa el 16% de la población total.

Por lo tanto, era de esperar un ligero descenso en la demanda de Técnicas de Reproducción Asistida ya que a pesar de un incremento poblacional del 2,3% a lo largo de este último quinquenio, las mujeres comprendidas entre 20-40 descendería un 1,3%, también aumentarían el número de mujeres en la década de los 30 a los 50 años que accederán a las TRA en el ámbito sanitario privado. En consecuencia el 16% de la población femenina total representaría en 2015 el 14.6% y eso habría supuesto una disminución de tratamientos de reproducción asistida en el ámbito público.

En las tablas siguientes podemos observar el descenso de población femenina entre los 20 y los 40 años esperado de forma progresiva. (Fig.8)

FIGURA 8
POBLACIÓN TOTAL, FEMENINA Y DE MUJERES ENTRE 20 Y 40 AÑOS ESTIMADA EN 2015



Fuente: Plan estratégico Comunidad de Madrid para ginecología y obstetricia 2011-1015

Asumiendo una prevalencia de la esterilidad primaria y secundaria cercana al 15% de la población femenina en edad reproductiva, el número total de pacientes afectados por este trastorno sería en la actualidad de 153.137. La evolución de esta estimación se refleja en la siguiente tabla. (Fig. 9)

FIGURA 9
PREVALENCIA ESTIMADA DE LA ESTERILIDAD EN LA COMUNIDAD DE MADRID 2011-2015



Fuente: Plan estratégico Comunidad de Madrid para ginecología y obstetricia 2011-1015

1.2.2.2 Estimación de demanda de tratamientos en nuestro medio

La estimación de demanda de servicios sanitarios de reproducción humana asistida admite una aproximación de base epidemiológica y otra poblacional:

1.2.2.2.1 Estimación de demanda basada en modelos epidemiológicos.

La estimación de la prevalencia de la esterilidad no ha sido objeto de un estudio adecuado, aunque los datos disponibles permiten suponer su frecuencia entorno al 15% de la población en edad fértil (4) (5). Con respecto a la evolución de la prevalencia en nuestro medio se dan actualmente dos fenómenos contrapuestos que son, por un lado la tendencia a la contracción de la población diana del trastorno que se reducirá de 1-2% en los próximos años y por otro la evidencia demográfica del aumento de la edad media a la gestación el embarazo tal como hemos ido analizando en párrafos anteriores.

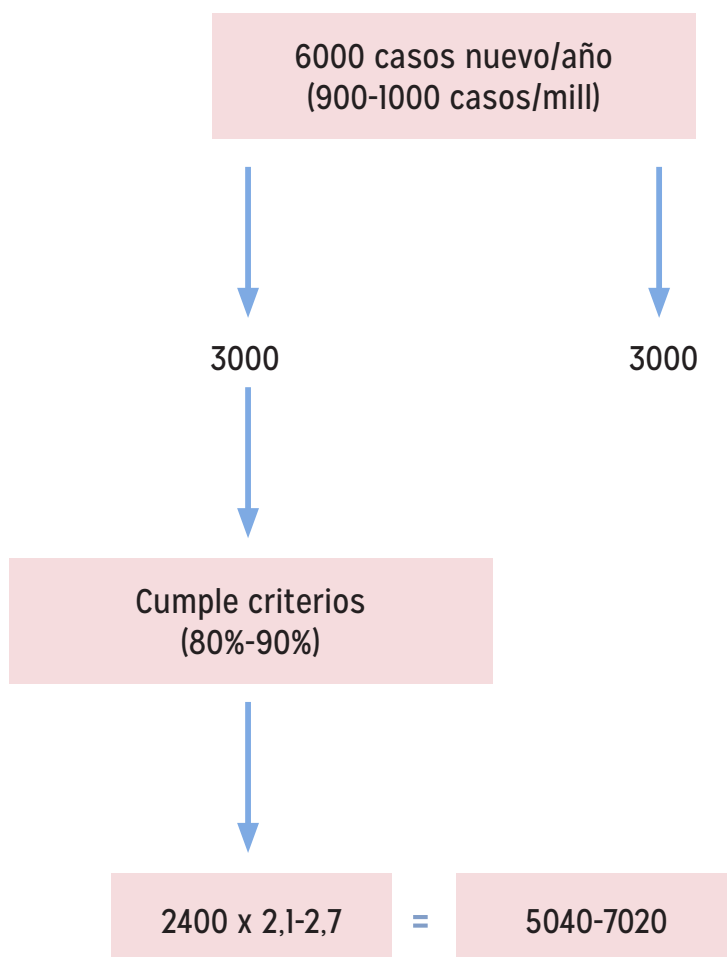
No existen datos sobre la incidencia acumulada o sobre la densidad de incidencia y tampoco existen datos en nuestro medio sobre el número de casos nuevos/año o nuevos/persona-año por lo que no resulta posible hacer una objetiva estimación de recursos (6). Wilkes (7) en un estudio prospectivo pequeño describió una incidencia acumulada para la esterilidad de 0,9 casos nuevos/1000 habitantes. Thonneau realizó un estudio similar sobre una muestra poblacional amplia y estimó una incidencia similar (3) (8).

También resulta difícil la estimación futura de necesidad de Técnicas de Reproducción Asistida, no hay disponibles datos epidemiológicos como la frecuentación, los últimos estudios recogidos sobre índices de frecuentación de servicios de medicina reproductiva fueron en los años 90 basados en los datos del estudio de Thonneau (9) y dicha estimación asumía una frecuencia de demanda de asistencia del 44% para la esterilidad primaria y del 31% para la esterilidad secundaria. Hoy se podrían considerar escasos estos resultados. Tampoco existen datos del número de pacientes que abandonan antes de inicio del tratamiento por lo que perdemos datos ante cualquier estimación.

Basándonos en los modelos descritos podría estimarse que en la Comunidad de Madrid se podrían registrar 900-1000 casos nuevos/millón de habitantes, es decir unos 6000 casos nuevos al año (10).

Alrededor del 50% de las pacientes que acuden en la actualidad a las consultas de reproducción asistida recibirán una indicación de Fecundación In Vitro (FIV). Asumiendo un porcentaje de demanda de atención incluido en cartera de servicios cercano al 80% se concluye que se establecerá la indicación de FIV en unas 2400 parejas al año. Considerando que el número medio de ciclos de FIV hasta la gestación, alta sin embarazo o abandono ha sido estimado en 2,1-2,6 en un contexto de financiación privada la estimación final de ciclos necesarios para atender la demanda teórica sería de al menos 5040-7020 ciclos de FIV anuales (10). (Fig.10)

FIGURA 10



1.2.2.2.2 Estimación de demanda basada en modelos poblacionales

El cálculo de las necesidades de ciclos de tratamiento mediante esta técnica utilizando estos modelos requeriría considerar poblaciones con altas similitudes respecto de la propia en relación con estructura demográfica, epidemiológica y etiología de la esterilidad, porcentaje de demanda de servicios y marco prestacional público

Las estimaciones de necesidades de ciclos de tratamientos de FIV-ICSI publicadas a inicios de la década de los 2000 por Collins establecen unos 1500 ciclos de FIV-ICSI por millón de habitantes y año. En España la única estimación disponible acerca del volumen de ciclos realizados en centros públicos estableció que en 2001 se iniciaron sólo 153ciclos/millón habitantes

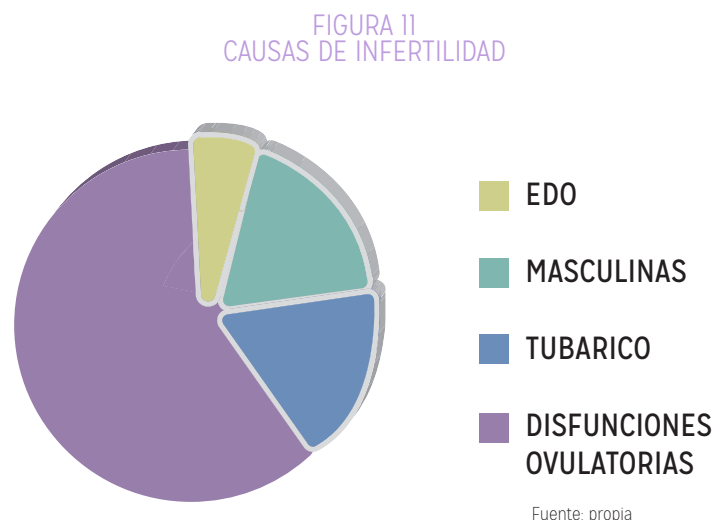
La técnica de FIV es la que más impacto tiene en la necesidad final de recursos necesarios tanto en costes técnicos como farmacológicos ya que las otras técnicas como la inseminación artificial y la transferencia de embriones congelados suponen un volumen muy inferior en número y recursos.

1.2.3 CAUSAS DE INFERTILIDAD

Las diferentes pruebas encaminadas al diagnóstico de la infertilidad intentan diagnosticar la integridad del aparato reproductor tanto desde un punto de vista funcional como anatómico, identificando cualquier anomalía que pudiera afectar a la concepción natural.

Las causas de la infertilidad se reparten por igual en hombres y mujeres, en múltiples ocasiones hay más de una causa diagnosticable y el 20% de las parejas presentan desordenes reproductivos de forma combinada (11)

Las principales causas de infertilidad femenina las podemos ver reflejadas en el siguiente gráfico (12). (Fig.11)



En el momento actual, la evaluación de las causas de la infertilidad van encaminadas más que a dar un diagnóstico específico, a la evaluación de parámetros que nos ayudaran a reconocer la técnica de reproducción asistida más eficaz y coste-efectiva.

1.2.4 ESTUDIO DE LA PAREJA INFÉRIL

La investigación en esterilidad comienza habitualmente tras un año de relaciones sexuales sin protección. Distintos factores asociados podrían ser indicativos de iniciar a los 6 meses el estudio (más de 35 años en la mujer, anomalías menstruales, historia de enfermedad pélvica, testicular o cirugías a estos niveles).

- En la anamnesis debería investigarse sobre otras patologías no ginecológicas pero con repercusión reproductiva, sobre el consumo de medicamentos tradicionales, de herboristerías y homeopáticos, así como de tabaco, alcohol y otras drogas.
- También debería investigarse el estado serológico frente a lúes, VHB, VHC y VIH con fin preventivo-terapéutico por la teórica transmisión horizontal-vertical de la infección.
- Se realizará exploración ginecológica completa con citología cervical. En caso de sospecha clínica de enfermedades de transmisión sexual, deberán realizarse cultivos y pruebas pertinentes para su confirmación. Una historia de ciclos menstruales regulares (24-35 días) se correspondería con una correcta ovulación en un 97% de los casos (13)
- Las determinaciones rutinarias de TSH, prolactina y andrógenos no tienen interés en

mujeres si sus ciclos son regulares y sin galactorrea o hirsutismo. Sin embargo, sí van a serlo en mujeres con desórdenes ovulatorios con objeto de orientar la localización de la patología.

El screening del hipotiroidismo subclínico no parece coste efectivo salvo en mujeres con riesgo elevado (14).

- FSH y LH para identificar hipogonadismos hipo o hipergonadotropos, así como, criterios diagnósticos de SOP, 17-OH progesterona en hiperplasia suprarrenal, SDHEA y testosterona en hirsutismo.

- Respecto a la prevalencia e importancia de los defectos de fase lútea tampoco hay evidencia sobre la efectividad de la terapia realizada con progesterona, por lo que los defectos de la fase lútea deberían manejarse como una infertilidad de causa desconocida.

- Deberá investigarse la reserva ovárica y realizar un asesoramiento al respecto (15). Los test de reserva ovárica tienen una sensibilidad y especificidad limitada en la predicción de fertilidad. La determinación basal de FSH y estradiol en día 3º de ciclo no presenta una adecuada especificidad para predecir resultados. Los marcadores predictores con más especificidad en el momento actual a la vista de los últimos trabajos publicados son la Hormona Antimulleriana (AMH) y el Recuento de Folículos Antrales (RFA), sin poder olvidar sus limitaciones como la falta de validación internacional en el caso de la primera o de la variabilidad interobservador en el caso de la 2º (16). Estas determinaciones servirán más que para incluir o excluir a una mujer en un programa de Reproducción Asistida, para dar consejo reproductivo, diseñar el tipo de técnica y protocolo de estimulación más adecuado en cada caso.

- Histerosalpingografía (HSG) para el estudio de un posible factor tubárico por ser una técnica sensible, poco invasiva y más eficiente que la laparoscopia. Se debe ofrecer a las mujeres estériles sin antecedentes de interés (enfermedad inflamatoria pélvica, ectópico previo o endometriosis) y cuando se haya descartado un factor masculino

- La evaluación inicial de la esterilidad masculina es sencilla y por ello la realización de un seminograma debería preceder a cualquier valoración invasiva de la mujer. La solicitud de un seminograma debe realizarse en la primera visita.

- Determinaciones genéticas en caso que la historia clínica de la pareja o el factor masculino (REM menor a 2 mill), así lo requiera.

1.2.5 TÉCNICAS DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA

Las Técnicas de Reproducción asistida son aquellas en las que existe una manipulación de ovocitos y/o espermatozoides de forma extracorpórea con el fin de conseguir una gestación. La técnica de Reproducción Asistida por excelencia es la Fecundación In Vitro (FIV) en sus diferentes variantes y en el momento actual con diferentes fines diagnóstico- reproductivos Fecundación In Vitro, Microinyección Espermática Intracitoplasmática (ICSI), Diagnóstico Genético Preimplantacional (DGP).

La Fecundación In Vitro consiste en un proceso secuencial que empieza con una estimulación ovárica controlada mediante gonadotropinas de administración exógena, continúa con una recuperación ovocitaria mediante punción ovárica ecoguiada, la fecundación de los ovocitos en Metafase II en el laboratorio y la transferencia de los embriones al útero.

Desde 1978 en que nació la primera “niña probeta” en Londres se inició una carrera sin fin en la Reproducción asistida en la que sólo estamos al principio, sucediéndose eventos a lo largo de los años que han cambiado el mundo de la Reproducción Asistida. La aparición de la ICSI , aspiración espermática epididimaria (MESA), la extracción espermática testicular (TESA), eclosión embrionaria asistida (assisted Hatching) , la Vitricación embrionaria y ovocitaria y a mitad de los 90 el Diagnóstico Genético Preimplantacional (DGP) como opción diagnóstica además de terapéutica.

1.3 INDICACIONES DE LA FECUNDACION IN VITRO

Es la técnica de reproducción asistida mediante la cual la unión de ambos gametos tiene lugar en el laboratorio. Los embriones resultantes son transferidos finalmente al útero para conseguir una gestación. Para la realización de la fecundación in vitro, existen unas indicaciones fundamentales y de las que dependen los resultados. Aunque la FIV nació para salvar los problemas tubáricos, en el momento actual está indicada para superar otros muchos obstáculos reproductivos.

1.3.1 FACTOR TUBÁRICO

Se estima que los factores tubáricos representan el 14% de las causas de subfertilidad en las mujeres. Existen diversos tipos de oclusión de acuerdo a su localización: proximal, media y distal (3).

Dentro de la enfermedad tubárica se incluyen:

- Obstrucción por adherencias pélvicas secundarias a infección.
- Endometriosis.
- Cirugía pélvica previa.

En la actualidad uno de los factores más claros de esterilidad tubárica es la presencia de hidrosalpinx. A las mujeres con diagnóstico de hidrosalpinx se les debe recomendar salpinguectomía preferentemente por vía laparoscópica, previa a un ciclo de fecundación in vitro. Se ha encontrado que, en los ciclos de FIV, las pacientes con hidrosalpinx tienen la mitad de tasas de gestación que las pacientes que no lo tienen (17) (18).

1.3.2 ENDOMETRIOSIS

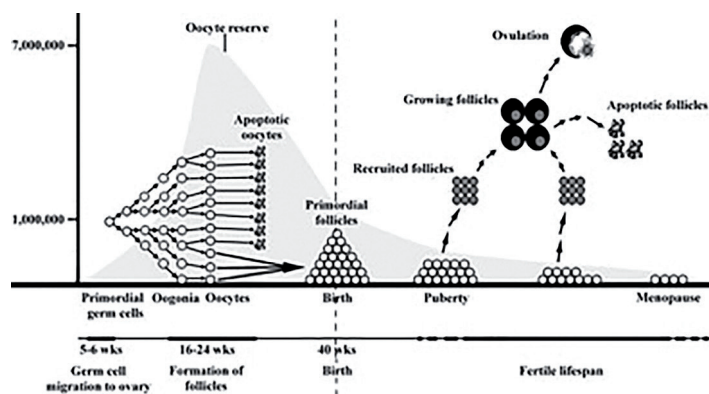
La endometriosis en estadios avanzados podría alterar la anatomía y fisiológica, dando lugar a problemas de fertilidad. La presencia de endometriomas disminuye el número de ovocitos e incluso podría alterar la calidad ovocitaria al igual que la tasa de fecundación e implantación (19). Aunque algunos estudios recientes defienden iguales tasas de implantación tras recuperación ovocitaria y tasas de fecundación menores en mujeres con endometriosis con respecto a mujeres con factores tubáricos (20).

El tratamiento quirúrgico de la endometriosis en mujeres infértiles asintomáticas es controvertido, ya que la cirugía provoca un daño ovárico con descenso de la reserva folicular, comprometiéndose, por tanto, la respuesta del mismo a la estimulación con gonadotropinas. El tratamiento quirúrgico no parece incrementar la respuesta ovárica a las gonadotropinas ni incrementar la tasa de implantación, por tanto, no debemos realizar cirugía previa a un tratamiento de FIV, en pacientes asintomáticas, reservándose sólo para aquellos casos sintomáticos (21) (22).

1.3.3 RESERVA OVÁRICA

El número de ovocitos en cualquier mujer viene determinado en el momento del nacimiento y va disminuyendo inevitablemente a lo largo de su vida de aproximadamente 1-2 mill. en el momento del nacimiento a 300.000 en el momento de la pubertad para ir descendiendo a lo largo de toda su vida 25.000 a los 37-38 años y menos de 1000 en la menopausia. (Fig.12)

FIGURA 12



La variabilidad de las definiciones de una mala reserva ovárica es llamativa y pone en evidencia la arbitrariedad de los criterios utilizados por los diferentes investigadores.

Hasta la fecha no existe un test predictivo ideal y muchas veces la reserva ovárica se pone de manifiesto después del estímulo hormonal.

Los criterios de Bologna del año 2011 pretenden definir un grupo homogéneo de pacientes para empezar a trabajar bajo criterios concretos. Estos criterios de Bologna 2011 incluyen: edad, respuesta ovárica a la estimulación ovárica, factores de riesgo para pobre respuesta ovárica y test de reserva ovárica como la Hormona Antimulleriana, FSH, Estradiol así como recuento de folículos antrales. Todos ellos lo que pretenden es homogeneizar las poblaciones y por tanto establecer comparaciones válidas entre distintos estudios, así podemos hablar de baja respuesta siempre y cuando se cumplan al menos 2 de los siguientes criterios: edad > 39 o cualquier factor de riesgo de baja respuesta, ciclo previo con menos de 4 ovocitos recuperados, alteración de test de reserva ovárica (recuento de folículos antrales menor 5-7, AMH menor 0,5-Ing/ml) (23) (24) (25). Reserva ovárica y respuesta ovárica se superponen pero no siempre se refieren a la misma población de pacientes y es importante establecer diferencias de cara al pronóstico de la paciente.

El pool de folículos primordiales en el ovario determina su reserva por consiguiente, traduce su potencial fertilidad. En el interés creciente para predecir la capacidad de respuesta a los tratamientos de estimulación ovárica en base a la reserva ovárica, se han utilizado diversos marcadores bioquímicos (inhibina B, FSH basal, estradiol, hormona antimulleriana), test dinámicos (test de clomifeno, EFORT (exogenous FSH ovarian reserve test), GAST (gonadotropin agonist stimulation test), estudios morfométricos (volumen ovárico, recuento de folículos antrales, flujo sanguíneo del estroma ovárico), e incluso procedimientos quirúrgicos (biopsia ovárica), algunos de ellos sin indicación en el momento actual por su baja de sensibilidad y especificidad.

La inhibina B, un producto de las células de la granulosa de la cohorte de los folículos primarios y antrales tempranos, cuando está disminuida (< 45 pg/ml) podría estar reflejando una pobre respuesta a la estimulación para FIV, aunque este dato está cada vez más cuestionado.

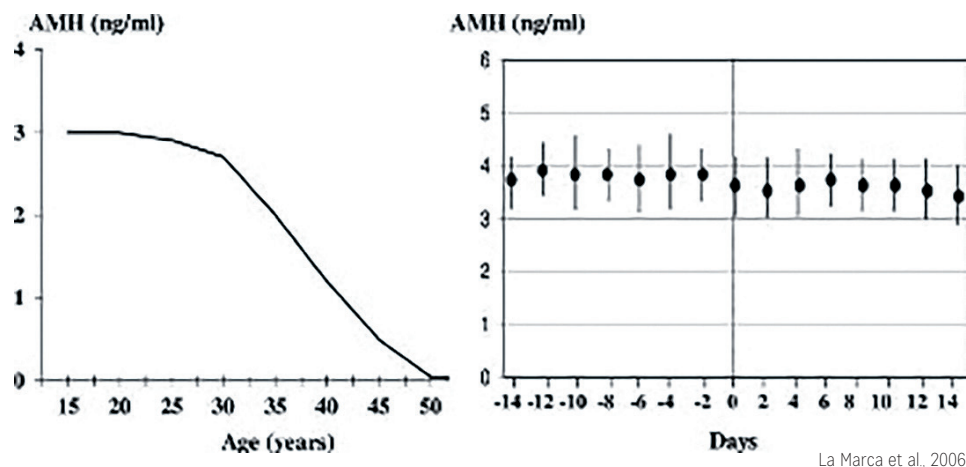
La determinación de FSH basal en el tercer día es un buen indicador de la respuesta ovárica, la variabilidad mensual en su secreción y la dispersión interlaboratorio, limitan su valor pronóstico. Por eso, cuando los niveles plasmáticos son elevados, y nos encontramos con la posibilidad de estar frente a un fallo ovárico oculto o ante una baja respuesta para una pauta de estimulación, es útil la solicitud de nuevos test para completar la información. A día de hoy se considera un marcador de reserva ovárica poco específico.

La medida del estradiol basal asociado a la de la FSH, mejora la información predictiva aportada por la FSH sola. Aunque su estimación de forma aislada ofrece escaso valor predictivo por ser poco específico.

La hormona anti-mulleriana (AMH) es una glicoproteína, miembro de la familia de del TGF-Beta, producida en la granulosa de los folículos en crecimiento inicial e implicada en la regulación de la foliculogénesis. Declina con la edad y guarda estrecha correlación con el número de folículos antrales (26) (27) (28). A día de hoy es el marcador probablemente más válido por alta especificidad.

En el siguiente gráfico podemos observar como descienden sus valores a lo largo de los años de la mujer de forma fisiológica como consecuencia del descenso de folículos en desarrollo y observamos como es invariable a lo largo de los días del ciclo ovárico. (Fig.13)

FIGURA 13



El recuento del número de folículos antrales (RFA), es el estudio morfométrico para la predicción de reserva ovárica que merece destacarse. El recuento de folículos (entre 2-10 mm) medidos por ecografía transvaginal durante la fase folicular del ciclo ovárico es el parámetro ecográfico que guarda mejor correlación con el envejecimiento ovárico y también que los marcadores bioquímicos (FSH, estradiol, inhibina B), con especificidad similar a la AMH y la edad.

El estudio histológico que Hansen realiza sobre tejido ovárico de mujeres que fueron sometidas a anexectomía por otras causas, pone de manifiesto la potencia de cada uno de los parámetros mencionados como más relevantes, observándose que el recuento de folículos antrales, la determinación de Hormona Antimulleriana y las edad son los que presentan una correlación más fuerte con el número de folículos encontrados en el estudio histológico ovárico (29).

TABLA 1

FACTORES PREDICTORES	R PEARSON	VALOR P
Edad	0,80	<0,0001
FSH	0,32	<0,0402
Inhibina	0,39	<0,01
RFA	0,78	<0,0001
AMH	0,72	<0,0001

FertilSteril. Hansen, 2011

Todos y cada una de los marcadores predictivos de reserva ovárica no deben servirnos para descartar pacientes si no para orientar el tipo de tratamiento y aconsejar a los pacientes informando de su pronóstico reproductivo.

La reserva ovárica es útil, por lo tanto, para ayudarnos a elegir el protocolo de estimulación ovárica a seguir además de la dosis y tipo de gonadotropinas a utilizar.

1.3.4 FACTOR MASCULINO

El estudio del factor masculino se debe hacer al iniciar el estudio de la mujer tras 1 año de relaciones sexuales sin protección con el fin de identificar patologías y factores de riesgo que causan infertilidad masculina y orientar la estrategia terapéutica. En los factores masculinos graves es necesario descartar las anomalías genéticas transmisibles a la descendencia y realizar una valoración urológica para confirmar la salud del varón (30).

El estudio inicial consiste en dos seminogramas para establecer el perfil basal del paciente, realizados según los métodos propuestos por la OMS y actualizados en 2010. (Tabla 2)

TABLA 2

	4ª EDICIÓN (1999)	5ª EDICIÓN (2010)
Licuefacción	Total a los 60min	Total a los 60min
Volumen	2ml	1.5ml
Color	Blanco opalescente	Blanco opalescente
pH	7.2-7.8	>7.1
Concentración (ml)	20 millones	15 millones
Móviles progresivos	50%	32%
Vitalidad	75%	58%
Morfología	15%	4%
Leucocitos (ml)	< 1millón	< 1 millón
Mar test	<50% esp. Unidos a partículas	<50% esp. Unidos a partículas

El estudio genético debe considerarse obligatorio en todos los casos de azoospermia de origen testicular o idiopática, y recomendable en oligozoospermias < 5 millones/mL. Aporta información de aneuploidías de los cromosomas sexuales, y de otras alteraciones autosómicas que podrían relacionarse con infertilidad (31) (32).

1.3.5 EDAD MATERNA

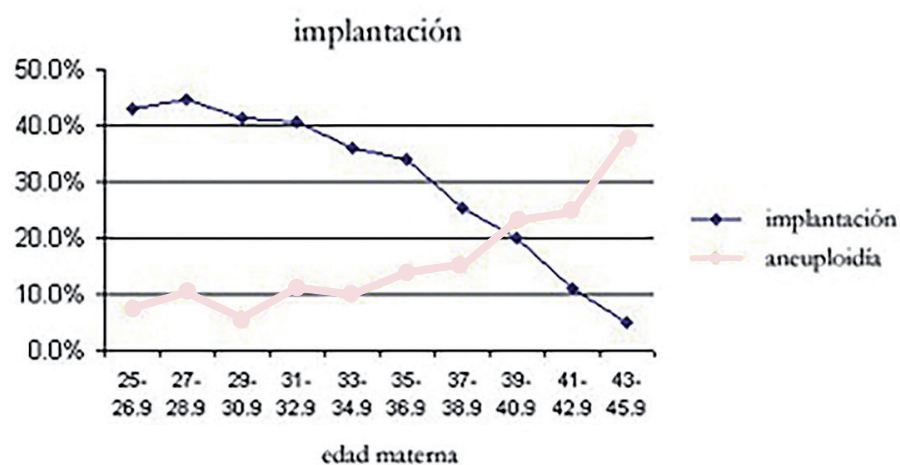
Los estudios realizados sobre poblaciones que no utilizan métodos anticonceptivos ponen de manifiesto un máximo de la fertilidad en la década de los 20 años, disminuyendo progresivamente entre un 15-19% de los 30 a los 34 años, un 26-46% entre los 35 y los 39 años para reducirse hasta 95% después de los 40 años. El aumento de la edad es directamente proporcional al aumento en la tasa de abortos debido al incremento de la prevalencia de aneuploidías en los ovocitos de las mujeres añosas por alteraciones en los mecanismos reguladores de la formación y funcionalidad del huso acromático.

La mayoría de los estudios citogenéticos han podido confirmar la relación entre envejecimiento materno y tasa de aneuploidía en ovocitos humanos, proporcionando la evidencia de una correlación directa entre el aumento de aneuploidía y edad materna avanzada (33).

La edad materna es el factor pronóstico aislado más importante del éxito en cuanto a tasa de gestación y tasa de gestación evolutiva

A medida que la edad de la mujer aumenta, el riesgo de obtener un embarazo con aneuploidía se incrementa (34). Las posibilidades de tener un hijo afecto es de 1/385 a los 30 años, 1/179 a los 35, 1/63 a los 40 y 1/19 a los 45. No obstante, la frecuencia de embriones aneuploides es mucho mayor de la que sería esperable en relación con la de recién nacidos afectados. Más del 20% de los embriones producidos por mujeres en el rango de edad de 35 a 39 años son aneuploides, y cerca del 40% en el caso de mujeres de más de 39 años. Esta diferencia entre el porcentaje en embriones y en recién nacidos es debida a que un embrión aneuploide tiene menos posibilidades de implantarse y, si esta ocurre, de llegar a término. De esta forma, el porcentaje de embarazos afectados se reduce a lo largo de su evolución. Cualquier embrión con un cromosoma menos (monosomía) dejará de desarrollarse antes de la implantación (excepto la monosomía X y la 21), y sólo unos pocos de aquellos portadores de un cromosoma extra (trisomía) llegarán a término. Se cree que la falta de implantación y de pérdida embrionaria son las principales razones de la baja tasa de embarazo por encima de los 40 años. (Fig. 14)

FIGURA 14



1.4 ANTECEDENTES Y ESTADO ACTUAL DE LAS GONADOTROPINAS

La pieza básica de todos los procesos de estimulación ovárica es el desarrollo de varios folículos, y para ellos son esenciales las gonadotropinas exógenas. En los últimos años, se ha venido utilizando principalmente la hormona foliculo estimulante (FSH o folitropina) con este fin (1).

Los protocolos de estimulación actuales emplean folitropinas de dos orígenes distintos: aquellas extraídas de la orina como son la menotropina (gonadotropina menopáusica humana), la urofolitropina y la urofolitropina altamente purificada; y aquellas producidas por tecnología de ADN recombinante, como es el caso de las FSH humanas recombinantes alfa y beta.

La historia del uso de gonadotropinas exógenas se remonta a los años 30, cuando Zondeck descubrió que se podían extraer de la hipófisis de cerdos o de la sangre de yeguas embarazadas y utilizarse para la estimulación ovárica en mujeres anovuladoras. A pesar de que el uso de estas drogas se prolongó durante 3 décadas, su aplicación se suspendió debido a que las mujeres producían anticuerpos contra las gonadotropinas animales, que neutralizaban su efecto.

En 1958, se publicó el trabajo que reseñaba la primera inducción de ovulación exitosa usando gonadotropinas hipofisarias humanas extraídas de cadáveres y, 2 años más tarde, el del primer embarazo con el uso de este medicamento. Luego se dieron a conocer los primeros éxitos con la administración de estas hormonas en pacientes hipofisectomizadas. Durante esa época, eran las únicas drogas disponibles y se administraron con frecuencia hasta que ocurrieron algunas muertes por transmisión de la enfermedad de Creutzfeldt-Jacobs, lo que motivó la suspensión de su uso (1).

1956 Albrecht aisla HMG en orina de mujeres menopaúsicas. Y en 1962 Se demuestra la eficacia de la misma. No fue hasta la década de los 60 cuando comenzó el desarrollo farmacológico de las gonadotropinas mediante el aislamiento y la producción industrial de FSH procedente de la orina de mujeres posmenopáusicas (menotropina), se demostró que esta preparación era capaz de inducir la ovulación y lograr el embarazo en pacientes amenorreicas. A pesar de que estas preparaciones tenían solamente 3% a 4% de pureza, la comunidad científica y las agencias reguladoras aceptaron su uso para la práctica clínica, debido a que no existían otras alternativas.

En 1985 Acosta consigue desarrollar menotropina urinaria purificada. En 1987 se consigue una Menotropina altamente purificada con Ac monoclonales. De esta forma se empezó a mejorar el proceso de extracción y purificación, consiguiéndose posteriormente la urofolitropina (FSHu-P), con un 85-100% de la actividad inicial de FSH y muy poca actividad LH (< 1 U). El siguiente paso fue aumentar la actividad intrínseca del preparado y disminuir la cantidad de proteínas contaminantes que causaban efectos adversos y anticuerpos. El producto así aislado se llamó urofolitropina altamente purificada (FSHu-HP), y se comercializó en 1993. Este preparado contiene más de un 95% de FSH pura y menos de un 5% de proteínas contaminantes. No obstante, FSHu-HP sigue teniendo origen en la orina de mujeres posmenopáusicas y, por tanto, está sujeta a algunos de los problemas propios que presentan las demás gonadotropinas urinarias, en particular el suministro para poder satisfacer las necesidades del mercado.

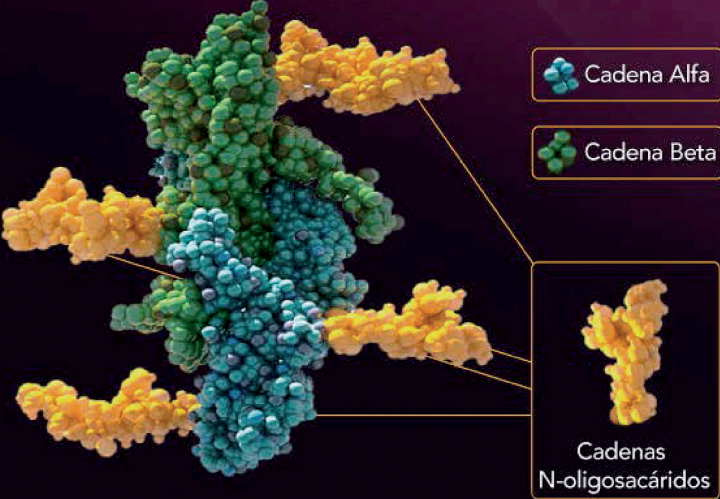
El gran avance en los últimos años ha sido la utilización de técnicas de ingeniería genética aplicadas a la producción de las denominadas gonadotropinas recombinantes, FSHr (FSH recombinante) y LHr (LH recombinante). La obtención de gonadotropinas mediante biotecnología recombinante aportó una serie de ventajas farmacológicas con respecto a las de origen urinario, como su pureza (están libres de contaminantes urinarios y de otras hormonas), uniformidad lote a lote, su alta bioactividad, (35) así efectividad y seguridad (36). Las preparaciones de FSH

recombinante subunidad alfa y subunidad beta han estado disponible comercialmente desde 1995 y 1996, respectivamente (37). Se diferencian en el tipo de subunidad de FSH, el perfil de glicosilación que presentan, y en la técnica usada para dosificar los lotes. La gonadotropina alfa permite dosificar en masa (en μg) en vez de utilizar las unidades de bioactividad (unidades internacionales -UI) como venía siendo habitual desde el inicio de la investigación con gonadotropinas. Esto ha permitido ofrecer una alta consistencia en el perfil de las isoformas, en el contenido de glicanos entre distintos lotes del producto, y para el médico, permitido administrar dosis conocidas y reproducibles (1). (Fig. 15)

FIGURA 15

La Hormona Foliculoestimulante (FSH).

- La FSH es una hormona clave en la foliculogénesis y en la maduración ovocitaria.
- Juega un rol en la formación de E_2 , la inducción de receptores de LH y de sus propios receptores.



- La FSH está formada por una cadena alfa, común en todas las gonadotropinas, y una cadena beta que le proporciona la bioactividad.
- Las diferentes isoformas se caracterizan por el número de cadenas de polisacáridos, o glicosilaciones, que tienen.

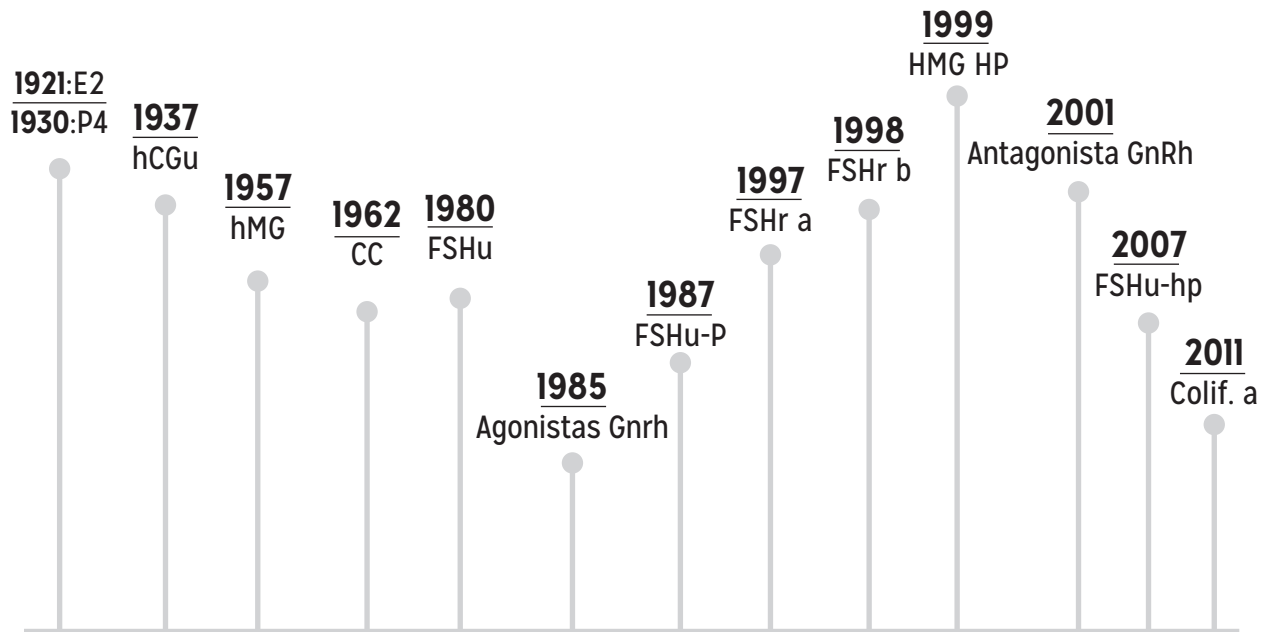
Fuente: Cedida por Angellini

Por otra parte, es bien sabido que el alto coste de los tratamientos terapéuticos restringen el acceso a las TRA y es por ello que se deben buscar alternativas para salvar, aunque parcialmente, esta problemática, ya que todas las gonadotropinas existentes cumplen con altos estándares y su uso está aprobado para las mismas indicaciones clínicas.

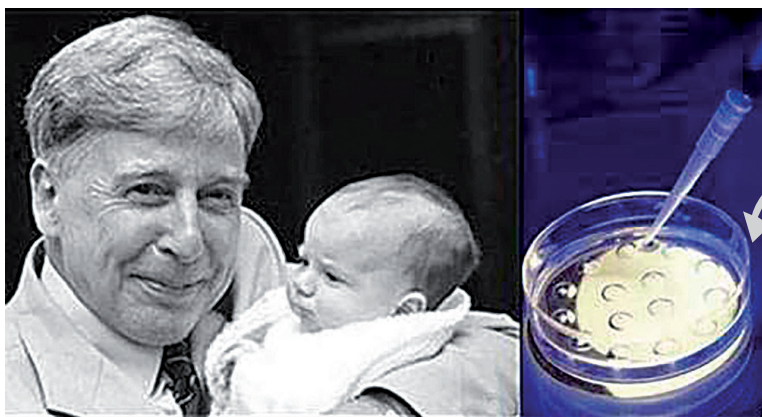
Recientemente se ha desarrollado un medicamento biosimilar a base de r-hFSH. Es el primer biosimilar de r-FSH en el mercado, aprobado en el 2014 para su uso en la Unión Europea y Suiza, que ha demostrado tener perfiles farmacológicos, farmacocinéticos y toxicológicos no clínicos similares a FSHr alfa. (38)

Debido a que las pacientes que acuden a un centro de reproducción asistida son muy variadas y que los protocolos empleados no son uniformes ni están estandarizados en todos los centros, existiendo además una amplia variedad de medicamentos disponibles para la estimulación ovárica controlada, es menester realizar mayor cantidad de estudios con estos medicamentos, que permitan conocer su efectividad en los grupos poblacionales, así como permitir realizar análisis de coste-efectividad. (Fig. 16)

FIGURA 16
HISTORIA DE LAS GONADOTROPINAS



1978 Louise Brown
1984 Victoria Ana



Edwar, «padre» de la británica Louise Brown, la primera niña probeta del mundo nacida en 1978.

Fuente: Propia

1.5 PROTOCOLOS DE TRATAMIENTO PARA FECUNDACION IN VITRO

Las pautas de estimulación ovárica se han venido utilizando de forma variable en los últimos 30 años con el fin de obtener el mayor número de ovocitos posibles que nos permita seleccionar aquellos embriones con mayor potencial implantatorio para transferir dentro del útero.

Las pautas de estimulación ideales por lo tanto son aquellas que en cada paciente nos aseguren la máxima seguridad para la paciente con el mínimo riesgo en cuanto a complicaciones, nos ayude a conseguir ovocitos y embriones óptimos para obtener el mejor resultado en cuanto a tasas de gestación única y al menor coste farmacológico posible.

Las pautas de estimulación pueden ser muy variables, desde ausentes como es el caso del ciclo natural hasta estimulaciones suaves con mínimas dosis de gonadotropinas o estimulaciones intensivas en aquellas mujeres en las que esperamos una respuesta a la estimulación baja.

El tipo de estimulación ovárica para el tratamiento de Fecundación In Vitro lo elegiremos dependiendo de las características personales de la paciente, edad, reserva ovárica y la respuesta a ciclos de estimulación previos.

1.5.1 CICLO NATURAL

Luis Brown fue la primera niña probeta nacida el 25 Julio 1978 tras la realización de una Fecundación In Vitro por los Dres. Robert Edwards y Patrick Steptoe, en Londres, resultado de un ciclo natural en el que se recuperó un único ovocito fecundado mediante un espermatozoide en el laboratorio y transferido al útero materno.

Las limitaciones del ciclo natural a día de hoy parecen obvias ya que la obtención de un único ovocito limita las posibilidades de fecundación y selección embrionaria (39). Así como imposibilita la oportunidad de la criopreservación embrionaria disminuyendo enormemente las tasas de éxito (40).

Generalmente, este tipo de tratamiento se reserva para aquellas pacientes en las que existe contraindicación médica a la estimulación con gonadotropinas o tienen una respuesta insuficiente a la estimulación con gonadotropinas o bien por motivos éticos o religiosos.

Como gran ventaja podemos considerar la consecución de una gestación única y que las pacientes evitan el tener que ser sometidas a medicación y control de la misma.

La técnica de la estimulación es sencilla, realizándose seguimiento del folículo dominante hasta que tiene un tamaño alrededor de 18mm, momento en el cual se administra HCGr y se realiza la recuperación ovocitaria en las siguientes 36-38 horas tras el pico de LH. Podría utilizarse un antagonista de la GnRh para evitar una luteinización precoz.

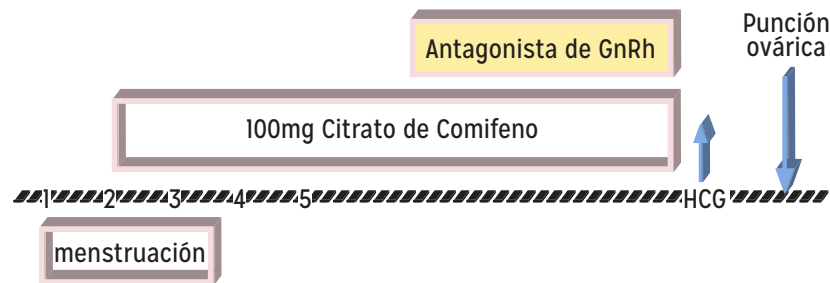
1.5.2 ESTIMULACIÓN CON CITRATO DE CLOMIFENO

La estimulación con citrato de clomifeno se realiza del 2º al 5º día del ciclo con el fin de aumentar el reclutamiento folicular y así obtener una recuperación ovocitaria múltiple. Se realizaría seguimiento del ciclo hasta tener folículos mayores de 17 mm momento en el que se pondría la HCGr y a las 36-38h de la administración de HCGr se haría la punción ovárica para recuperar los ovocitos. Al igual que en ciclo natural podría utilizarse antagonistas de GnRh con el fin de prevenir el pico de LH prematuro.

El número de ovocitos que se suelen recuperar suele ser sensiblemente mayor a un ciclo natural y menor que en la estimulación ovárica con gonadotropinas, la media suele ser de 1-3 ovocitos (41).

Esta pauta de estimulación se utiliza en aquellas mujeres con baja reserva en la que la cohorte ovocitaria esperada mediante cualquier estimulación fuese baja o en aquellas que está contraindicada la utilización de gonadotropinas exógenas. (Fig. 17)

FIGURA 17
ESQUEMA PROTOCOLO DE ESTIMULACIÓN CON CITRATO DE CLOMÍFERO

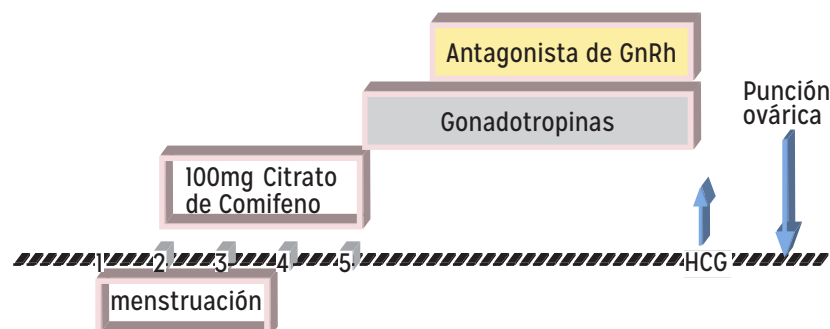


1.5.3 ESTIMULACIÓN CON CITRATO DE CLOMIFENO Y ADMISTRACIÓN EXÓGENA DE GONADOTROPINAS

El tratamiento secuencial de Citrato de Clomifeno (CC) del 2º al 5º día de ciclo con 100mg/día de CC es más eficaz en cuanto a tasas de embarazo que el Citrato de Clomifeno de forma aislada. A partir del 5º día del ciclo se añadiría la administración de gonadotropina exógena y se realizaría seguimiento del ciclo hasta tener folículos mayores de 17 mm momento en el que se pondría la HCGr y a las 36-38h de la adminstracion de HCGr se haría la punción ovárica para recuperar los ovocitos. Al igual que en ciclo natural podría utilizarse antagonistas de GnRh con el fin de prevenir el pico de LH prematuro.

Lind et al en el año 2006 publicaron un estudio randomizado en el que proponían como resultados que la tasa de gestación con protocolo secuencial de citrato de clomifeno (CC) y gonadotropinas a dosis bajas era muy similar a la tasa de gestación en estimulaciones ovárica utilizando protocolo largo de agonistas de GnRh con gonadotropinas utilizando dosis mucho más bajas de gonadotropinas. (Fig.18)

FIGURA 18
ESQUEMA PROTOCOLO DE ESTIMULACIÓN OVÁRICA CON CITRATO DE CLOMIFENO Y GONADOTROPINAS



1.5.4 PROTOCOLO LARGO CON AGONISTAS DE GnRh

En 1980 se introdujo el uso de los agonistas de la GnRh que actuaban inhibiendo la secreción de hormonas hipofisarias con el fin en el campo de la reproducción de evitar el pico prematuro de LH durante la estimulación con gonadotropinas exógenas. De esta manera el número de ovocitos, embriones y por tanto la tasa de gestación en los ciclos de Fecundación In Vitro se vieron notablemente mejorados si los comparáramos con los ciclos en los que sólo se utilizaban gonadotropinas exógenas. El único inconveniente notable que incrementaba los costes de unos tratamientos que ya por si no eran económicos.

El agonista de la GnRh se empieza a administrar en la mujer en la fase lutea del ciclo alrededor del día 21º de ciclo, momento en el cual, hay una liberación mínima de concentración de gonadotropinas y en el que la respuesta aguda de liberación de gonadotropinas hipofisarias almacenadas en respuesta al agonista es menos probable, este efecto se conoce como efecto flare-up.

El agonista de la GnRh se mantiene hasta la fase folicular del siguiente ciclo, momento en el que debemos comprobar la supresión hipofisaria efectiva midiendo las concentraciones séricas de Estradiol menores de 40pg/ml y ausencia de actividad folicular con ecografía basal en la que se evidencien folículos menores de 10mm. Tras la supresión hipofisaria la mujer empezaría con dosis variables de gonadotropinas dependiendo de sus características de edad, parámetros reserva ovárica y respuesta a ciclos anteriores, variando las dosis de 150 a 300ui/día.

Se realiza un seguimiento ecográfico durante los días de la estimulación ovárica con determinaciones seriadas de estradiol en algunos casos y en el momento en que se comprueba crecimiento folicular de 17mm de diámetro se administra HCG recuperando los ovocitos a las 36-38h posteriores.

Uno de los inconvenientes asociados a este tipo de tratamiento es que la GnRh pudiera suprimir la LH endógena por debajo de los niveles necesarios para la maduración ovocitaria adecuada, por este motivo hay autores que recomiendan la suplementación de LH ya que el déficit de LH podría suponer menores niveles de estradiol, menor número de ovocitos MII, menor número de embriones, menor tasa de embarazo y mayor tasa de aborto. Aun no se ha conseguido identificar de manera fiable el subgrupo de mujeres que se beneficiarían de la suplementación de LH. (Fig. 19)

FIGURA 19
ESQUEMA PROTOCOLO LARGO DE ESTIMULACIÓN OVÁRICA CON AGONISTAS DE LA Gn Rh



1.5.5 PROTOCOLO CORTO CON AGONISTA DE GnRh

El protocolo de agonista de la GnRh es un protocolo alternativo se empieza a administrar en la mujer en fase folicular, los dos primeros días de ciclo y se mantiene durante toda la estimulación para asegurar inhibir el pico prematuro de LH, la mujer empezaría con dosis variables de gonadotropinas dependiendo de sus características de edad, parámetros reserva ovárica, respuesta a ciclos anteriores y variando las dosis de 150 a 300ui/día, iniciándola en el 3º día de ciclo.

En el momento en que se comprueba crecimiento folicular de 17 mm de diámetro se administra HCG recuperando los ovocitos a las 36-38h posteriores.

En este tipo de tratamiento se ha comprobado dosis más elevadas de andrógenos y progesterona circulantes probablemente por el rescate tardío del cuerpo lúteo motivo por el cual pueden verse afectadas las tasas de gestación y posterior aborto. (Fig. 20)

FIGURA 20
ESQUEMA PROTOCOLO CORTO DE ESTIMULACIÓN OVÁRICA CON AGONISTAS DE LA Gn Rh



1.5.6 PROTOCOLO CON ANTAGONISTAS DE LA GnRh

La incorporación a las estrategias de la estimulación ovárica con gonadotropinas de los antagonistas de la GnRh es relativamente reciente y supone una opción cuanto menos más cómoda para la paciente, porque acorta el número de días del tratamiento debido a su acción inmediata y mínima los riesgos potenciales de sintomatología asociada a la supresión estrogénica.

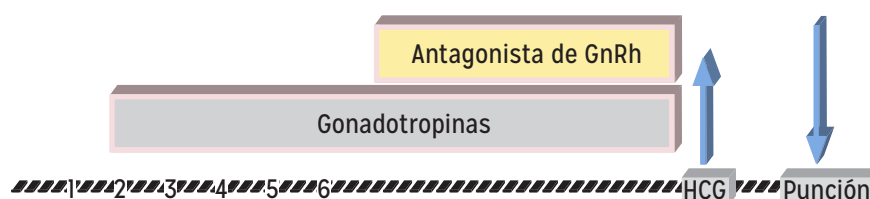
Además minimiza el riesgo de Síndrome de Hiperestimulación ovárica, pudiendo revertir su efecto con un agonista de la GnRH, provocando el pico de LH y evitando la administración de HCG.

Su mecanismo de acción es el bloqueo del receptor para la GnRh de manera competitiva y no tiene efecto de liberación de gonadotropinas, la supresión de las mismas es inmediata.

El tratamiento se inicia con la administración de gonadotropinas en fase folicular, del 1º al 3º día del ciclo a dosis de 150-300ui/día en régimen de step up o step down dependiendo de la respuesta ovárica en cada mujer y las necesidades que se crean oportunas por los niveles séricos de estradiol. Se introduce el antagonista de la GnRh en día 6º de estimulación de forma establecida y diariamente a dosis de 0,25mg/día. También se podría utilizar el antagonista en régimen individualizado de medicación, cuando el folículo dominante adquiere un tamaño de 14mm, este régimen que supone un menor consumo de dosis que la introducción en día fijo y podría mejorar los resultados globales del tratamiento. Otra forma sería pauta de dosis única con 3mg de antagonista que también evita de forma eficaz el pico prematuro de LH durante 96 horas.

Cuando el control folicular nos muestre folículos mayores de 17mm se pauta HCG y 36-38h más tarde se realiza la punción ovárica y recuperación ovocitaria. (Fig. 21)

FIGURA 21
ESQUEMA PROTOCOLO DE ESTIMULACIÓN OVÁRICA CON ANTAGONISTAS DE LA GnRh



1.6 COMPLICACIONES DE LA ESTIMULACION OVARICA CON GONADOTROPINAS

1.6.1 SÍNDROME DE HIPERESTIMULACIÓN OVÁRICA

El Síndrome de Hiperestimulación Ovárica (SHO) en mujeres en las que se induce la ovulación, se presenta en formas leves hasta en el 33% de las pacientes (42), moderadas en el 4% (43) y graves en un 0,5-1% (44).

El SHO es una complicación iatrogénica de la inducción de la ovulación y de la estimulación ovárica en el contexto de las TRA. Se caracteriza por aumento de tamaño ovárico a expensas de múltiples formaciones foliculares en su interior y aumento de la permeabilidad capilar con extravasación de líquido del espacio intravascular dando lugar a un tercer espacio. Las complicaciones más graves son el fallo hepatorenal, rotura ovárica, y fenómenos tromboembólicos por hemoconcentración.

1.6.1.1 Factores de riesgo que predisponen a esta complicación:

1.6.1.1.1 Propios de la paciente:

- Síndrome de Ovarios Poliquísticos (SOP) es el factor que más predispone a SHO
- Edad < 35 años.
- Antecedentes de SHO.
- Historia previa de alergias
- Gestación.

1.6.1.1.2 Propios de la estimulación ovárica:

- Protocolos de estimulación ovárica con Agonistas de la GnRh.
- Estradiol > 5000 pg/ml el día de la punción Ovárica.
- Uso de HCGr como soporte de fase lútea.

1.6.1.2 Clasificación se basa en hallazgos ecográficos y parámetros de laboratorio, más objetivos que los clínicos que si bien pueden ser variables (45).

1.6.1.2.1 Leve:

Distensión abdominal, malestar general, náuseas, vómitos y/o diarrea con perfiles hematológicos normales.

1.6.1.2.2 Moderado

Ascitis en ecografía, síntomas de la leve con parámetros analíticos normales.

1.6.1.2.3 Grave:

Evidencia clínica de ascitis y/o derrame pleural, hemoconcentración, alteraciones de la coagulación, disminución de la perfusión y función renal.

1.6.1.2.4 Crítico:

Ascitis a tensión, derrame pericárdico, hematocrito mayor 55%, leucocitosis mayor 35.000leuc/c, fracaso renal, creatinina mayor 1.56mg/dl, Aclaramiento de creatinina mayor 50ml/mn, tromboembolia, síndrome de distress respiratorio.

1.6.1.3 Prevención

No es posible prevenir el SHO en todas las ocasiones pero estando atentos a los factores de riesgos y al seguimiento de la estimulación ovárica podremos minimizar su incidencia.

1.6.1.3.1. Prevención Primaria.

Es importante identificar los factores de riesgo y personalizar el protocolo de estimulación ovárica en función de la edad, desarrollo de hiperrespuesta a las gonadotropinas en estimulaciones previas, SHO, SOP, (46) índice de masa corporal, determinación de AMH elevada (28).

1.6.1.3.2 Reducción de dosis y duración de exposición a las gonadotropinas

- Pauta lenta (Step up), inicio de la estimulación con dosis mínimas e ir subiéndola en días posteriores al reclutamiento folicular
- Protocolos de estimulación ovárica con baja dosis de gonadotropinas, sabiendo que no hay dosis adecuada y única de FSH para FIV, así como tampoco hay duración de la estimulación ni momento exacto para desencadenar el pico de LH preovulatorio
- En los ciclos de fecundación in Vitro (FIV), hay dos hormonas que pueden desencadenar la activación de las señales intracelulares que inducen la maduración ovocitaria: la gonadotropina coriónica humana (hCG) y la LH liberada por un bolo de agonista de la hormona liberadora de gonadotropina (agonista de la GnRH)
Respecto a la hCG, su efecto luteotrófico dura más de 24 horas debido a que su estructura molecular le confiere una vida media larga (si se compara con la de la LH). Su uso se asocia a un aumento del riesgo de desarrollar síndrome de hiperestimulación ovárica por lo que en los casos en lo que esté indicada la hCG se recomienda utilizar dosis ovulatoria menor de HCG (5000 UI) (47).
- Infusión de ELHOES al 6% en el momento de la punción ovárica (48).
- No se ha demostrado la utilidad de la albumina humana en el momento de la punción ovárica (49).
- Coasting hasta Estradiol menor de 3000 pg/s, en caso de protocolos de agonistas de GnRh. No hay suficientes pruebas que demuestren que el coasting sea método eficaz para prevenir el SHO (50).

1.6.1.3.3 Protocolos con antagonistas de la Gn Rh y maduración ovocitaria con agonistas de la GnRh

La utilización de antagonistas de la GnRh en protocolos de estimulación ovárica con gonadotropinas produce un bloqueo inmediato de los receptores de GnRh de la hipófisis por lo que no será precisa su administración hasta justo antes que se vaya a producir el pico endógeno de LH.

La maduración del ovocito es el proceso final de diferenciación del óvulo inmaduro antes de la fecundación, tanto en el ciclo ovárico natural como en los tratamientos de reproducción asistida, como comentábamos anteriormente se puede utilizar con este fin HCGr o agonistas de la GnRh.

Para evitar el SHO se propone como medida preventiva eficaz el uso de los agonistas de la GnRH (aGnRH) (51), ya que tras su aplicación se produce un efecto "flare-up" liberando LH y FSH, con lo que el efecto luteotrófico será más breve. Sin embargo, esta estrategia solo es viable en los ciclos de FIV en los que la supresión de la LH se lleva a cabo con un antagonista de la GnRH, ya que debido al mecanismo de acción específico del antagonista sobre la hipófisis, esta puede seguir respondiendo a un bolo de agonista de la GnRH (0.2 mg de Triptorelina o 0.5 mg de Buserelina), esta estrategia que es buena para evitar hiperestimulación, empeora significativamente el porcentaje de implantación embrionaria respecto al uso del hCG (52). Diversos metanálisis han confirmado este hallazgo y concluyen que la administración de un agonista de la GnRH para inducir la ovulación está asociada a una reducción significativa de la probabilidad de conseguir una gestación clínica (53) (54). La causa puede ser debida a que los escasos niveles de LH endógena circulante no alcanzan la concentración suficiente para mantener la actividad del cuerpo lúteo, a la inhibición en la expresión de citoquinas, a factores de crecimiento involucrados en la implantación, a la afectación de la función endometrial o por un efecto directo del aGnRH en las células de la granulosa y en el ovocito (53).

Sin embargo, el uso de los aGnRh, como preventivo del SHO presenta tantas ventajas, que se han desarrollado diversas estrategias para intentar rescatar la función del cuerpo lúteo y mantener las tasas de gestación. Una publicación de Human en Feb 2012 revisa los diferentes protocolos desarrollados para suplementar la fase lútea tras inducir la ovulación con un aGnRh (55) (56).

Actualmente la realidad es que la aplicación del análogo de la GnRH es una buena opción para evitar la hiperestimulación en los ciclos FIV con antagonista, pero hay que asumir que los resultados gestacionales en fresco están lejos de equipararse a los obtenidos cuando se induce la ovulación con hCG. La alternativa en estas pacientes para conseguir unas tasas razonables de gestación es la congelación embrionaria y diferir la transferencia embrionaria a un segundo tiempo.

1.6.1.3.2 Prevención Secundaria

1.6.1.3.2.1 Criopreservación Embrionaria

La criopreservación de embriones cuando se desarrolla un SHO precoz, puede prevenir la aparición de un SHO tardío, evitando el aumento endógeno de HCG asociado al embarazo

1.6.1.3.2.2 Cancelación de Ciclo

La cancelación de ciclo junto con la supresión de administración de HCGr es el único método garantizado para la prevención del SHO.

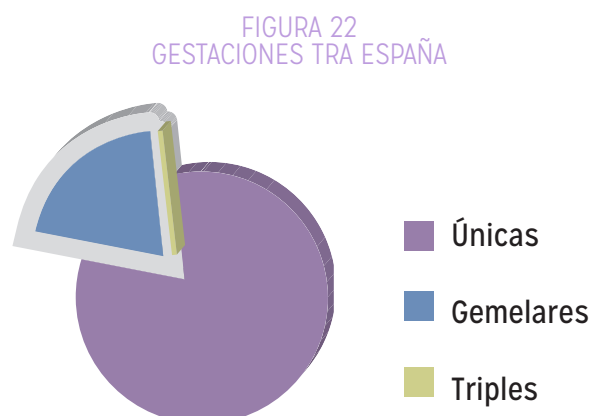
A pesar de todas las precauciones, hay pacientes que se hiperestimulan, unas a lo largo de un ciclo de FIV, y otras, una vez finalizado, lo que obliga a cancelaciones del tratamiento o de la transferencia embrionaria, con la repercusión económica, social y emocional que esto conlleva.

1.6.2 GESTACIÓN MÚLTIPLE

La complicación más importante asociada a las TRA es la gestación múltiple, dada su elevada frecuencia y las complicaciones asociadas a la prematuridad.

Según el último Registro de la Sociedad Española de Fertilidad publicado en el año 2013 fueron transferidos 48.532 embriones en fresco resultantes de ciclos de FIV, en 26.234 transferencias, lo que representa una media de 1,8 embriones por transferencia. El 71,5% de las transferencias fueron de 2embriones.

Se produjeron un total de 9775 gestaciones de las que 7536 (77,1%) eran únicas, 2205 (22,6%) gemelares y 34 (0,3%) triples. Con una tasa de parto gemelar de 20,9% y triple del 0,3%. (Fig. 22)



La tendencia actual es a disminuir el número de embriones a transferir, optando incluso por transferencia selectiva de embrión único (SET), 31,5% de las transferencias electivas en 2013 según el registro nacional citado con anterioridad.

Otro aspecto a tener en cuenta es el económico. Los costes de los partos simples son menores que los de los múltiples en gran medida por las complicaciones asociadas a la prematuridad. Un estudio publicado recientemente, estimó los costes de conseguir un embarazo mediante TRA, incluyendo los costes de atención materna y pediátrica posteriores, dando un coste de 8.817 libras para el embarazo simple y 22.081 libras para el embarazo gemelar, así como 65.297 libras para el embarazo triple (57).

Sin duda, el gold standar de los tratamientos de reproducción asistida es la consecución de un Niño Único Sano en Casa.

1.6.3 ANOMALIAS OVOCITO / EMBRIÓN

La estimulación ovárica con gonadotropinas puede inducir a anomalías ovocito embrión de carácter morfológico o cromosómico. Hay estudios que se han referido a la causa de anomalías en los embriones no solo inducidas por la edad materna si no por la estimulación ovárica con gonadotropinas para la realización del ciclo de FIV (58).

Parece que la administración exógena de LH en regímenes de estimulación ovárica podría disminuir la aparición de aneuploidías y quizá por mejorar la calidad del ovocito (59) (60). Incluso, hay estudios realizados en primates en los que se concluye que la actividad LH afecta además de la maduración de los ovocitos, en el desarrollo embrionario y en la implantación (61). Otros autores no encuentran asociación entre superovulaciones con mayores niveles de Estradiol y alteraciones genéticas en los embriones (62), incluso algunos autores que han advertido el compromiso de la calidad embrionaria en pacientes con altos niveles de estradiol y SHO, encuentran que la calidad embrionaria sí está disminuida en estas mujeres portadoras de síndrome de ovario poliquístico pero no en las que se hubieran hiperestimulado sin tener SOP (63) (64).

Es difícil establecer la causalidad de los niveles de estradiol en la calidad del ovocito o del embrión ya que pueden intervenir otros factores como la presencia de SOP, endometriosis o envejecimiento ovárico prematuro.

1.7 ASPECTOS ECONÓMICOS DE LAS TÉCNICAS DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA

El diagnóstico y tratamiento de la infertilidad ha mejorado notablemente en los últimos decenios aunque con opciones terapéuticas de elevado coste económico. Los estudios de coste eficacia en el campo de la infertilidad se han realizado sin análisis fiables, aunque están sin duda más que justificados. La realización de éstos es difícil porque el tratamiento de la infertilidad plantea una serie de retos únicos que después analizaremos.

Los estudios de coste-efectividad son ampliamente criticados, porque hay una falta de consenso acerca de las herramientas adecuadas. La métrica que se utiliza habitualmente en el cuidado de la salud es el coste-efectividad (CE) y el indicador más utilizado es el AVAC (años de vida ajustados por calidad) que permitiría comparaciones con otras condiciones clínicas, aunque en este caso también es objeto de controversia debido a que el valor asociado a la infertilidad no puede ser fácilmente medido en AVAC. Por otra parte, habría que medirlo en función de si el AVAC estuviera asociado a un único nacido o a más de uno. En conclusión, el análisis económico de la infertilidad representa un desafío peculiar pero crucial (65).

Los tratamientos médicos para la esterilidad representan un tema controvertido en la literatura sanitaria generando un amplio debate sobre cuestiones como la oportunidad de su financiación por parte del sistema sanitario público, su alto coste y su coste-efectividad. Las complicaciones derivadas de ellos como partos múltiples y síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO), así como la accesibilidad, limitada por la edad de la mujer o las desigualdades socioeconómicas. Además, los tratamientos para la esterilidad tienen algunas características propias que determinan ciertas limitaciones en cuanto al abordaje de su análisis económico. Además de los resultados específicos de cada intervención y patología, en la mayoría de las evaluaciones económicas se incluye una medida de resultado común a todas ellas: los años de vida ajustados por calidad (AVAC) ganados.

En reproducción asistida, las medidas de efectividad se basan en el número de embarazos, partos o niños nacidos, no siendo posible la valoración de esas intervenciones en términos de AVAC. Tal como plantea el NICE británico, no es lógico obtener AVAC a partir de nacimientos. Los AVAC pretenden capturar mejoras en la salud de los pacientes, por lo que no resultan adecuados para valorar nuevas vidas. Una nueva vida no es equivalente a una mejora en salud y no es posible mejorar la salud de alguien que aún no ha nacido mediante su concepción. Dicho de otra forma, el análisis no tiene aplicación a la toma de decisiones en esterilidad donde las vidas no se salvan ni se mejoran, sino que se producen.

Por otra parte la no aplicación de la medida de efectividad en AVAC a las TRA hace imposible la comparación de resultados de Evaluación Económica Técnico Sanitaria (EETS) de TRA con otras prestaciones.

Para facilitar la toma de decisiones, se han tomado unos límites para el ratio coste-efectividad incremental entre dos técnicas, a partir del cual la decisión acerca de una tecnología concreta cambia.

De forma general se acepta en España un coste mayor de unos 18.000 € por año de vida salvada y de 30.000 € por AVAC, pero en reproducción el objetivo no es ganar años de vida y además, las técnicas más complejas podrían aproximarse a ese coste por parto y de ellas resultan muchos años de vida.

Al ser la FIV el proceso más caro y estandarizado, ha sido utilizada como referente para los estudios económicos de las TRA, pero hacer coincidir TRA con FIV es un error que podría llevarnos a conclusiones erróneas.

En cuanto a la parte de valoración de costes, nos encontraremos con las limitaciones ya que los costes deben hacerse no por proceso, sino por producto (recién nacido sano en casa) y deberían considerar los costes derivados de complicaciones como ingresos por SH0, intervenciones quirúrgicas y atención por embarazo múltiple (una gestación triple tiene un coste 9-11 veces mayor que el de un embarazo simple).

Los costes indirectos aunque la mayoría de los autores no los consideran, también deberían tenerse en cuenta: los costes asociados a pérdida de horas de trabajo, desplazamientos y necesidad de alojamiento.

Hay costes intangibles no abordados en los estudios socio-económicos (costes humanos y psicológicos derivados del tratamiento) que también son importantes.

En general se obtienen costes medios, pero habría que considerar las distintas causas de esterilidad y las circunstancias de cada pareja. Cada TRA debería ser evaluada para cada factor causante de esterilidad, y dado que la edad de la mujer es un importante condicionante del resultado final, las distintas franjas etarias también deberían ser tenidas en cuenta para una evaluación correcta.

Se debería calcular el coste-efectividad por estrategia terapéutica, no por ciclo. Cualquier TRA debe analizar su efectividad tras varios ciclos calculando sus resultados mediante tablas de vida y expresándolos mediante tasas acumulativas de gestación (66).

Una de las principales aplicaciones de los estudios económicos técnico sanitarios (EETS) de TRA se orienta a la justificación de la inclusión de estos tratamientos en los sistemas nacionales de salud.

En general, la esterilidad se considera una enfermedad que debe ser tratada y los sistemas sanitarios tienden a ampliar cada vez más las ofertas de reproducción asistida, porque la

exclusión de los pacientes estériles de sus coberturas incrementa a la larga los costes directos e indirectos asociados a la asistencia de otras patologías asociadas.

Los esfuerzos deberán orientarse hacia medidas para minimizar gastos y desarrollar mecanismos que maximicen la eficiencia y equidad en el acceso a TRA.

1.7.1 COSTE BENEFICIO DE LAS TÉCNICAS DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA

Los efectos económicos y sociales de los cambios demográficos descritos tendrán un impacto en el bienestar del país: las contribuciones de la población activa para la salud, las pensiones y los fondos de bienestar se reducirá en el punto de que la necesidad de dicha financiación es cada vez mayor debido al aumento del número de las personas mayores que necesitan apoyo (67).

El impacto socio-económico potencial es considerable: los países con una población que envejece puede ver una disminución en su importancia económica relativa, alterando su posición política en todo el mundo.

Esto ha dado lugar a diversas políticas gubernamentales que han sido introducidas para contrarrestar las consecuencias del envejecimiento de la población mayor.

Una de las principales formas de compensar los cambios de población es aumentar las tasas de fecundidad, un medio fundamental para este objetivo puede ser la de ampliar la disponibilidad de las tecnologías de reproducción asistida (TRA). Esto se ha demostrado en un estudio importante comparando la diferencia en la política de Técnicas de Reproducción Asistida (TRA) y el número de nacidos vivos entre Dinamarca y el Reino Unido. Los resultados de la modelación utilizados sugieren que si el acceso a las TRA en el Reino Unido se incrementaran al nivel de Dinamarca (de 625 ciclos por millón de mujeres a 2.106 ciclos por millón de mujeres), la tasa global de fecundidad se incrementaría en 0,04, 1,64 a 1,68. Esto daría lugar a una disminución del 1,7% en relación de dependencia de la tercera edad para el año 2050 (67).

El aumento de la tasa global de fecundidad se asocia con una ventaja económica para las generaciones futuras, como consecuencia directa del aumento de la proporción de personas en la fuerza de trabajo y el pago de impuestos, en comparación con la proporción de ancianos en la población que requiere el apoyo de los impuestos (68).

Por lo tanto las TRA aumentan las tasas de fecundidad y por lo tanto proporcionan beneficios macroeconómicos resultantes de una reducción en el impacto económico negativo del envejecimiento de la población. En concreto, el aumento de las tasas de fertilidad incrementa la población activa y con ello se aumentarían los ingresos fiscales para los gobiernos. En base a esta teoría, se han realizado estudios para investigar si la subvención pública de TRA representa una política fiscal del gobierno adecuada, centrándose en los beneficios macroeconómicos para el estado (en lugar de a un individuo). Se han llevado a cabo tres estudios en los que se han evaluado los beneficios económicos de las TRA para Suecia, el Reino Unido y los EE.UU., y se ha realizado el cálculo de la rentabilidad de la inversión (es decir, la proporción de dinero ganado en relación con la cantidad de dinero invertido) a través de los ingresos tributarios de la administración de TRA. Los estudios mostraron un beneficio, con retornos de la inversión a través de los ingresos fiscales de 700 a 750% (69) (70) (71).

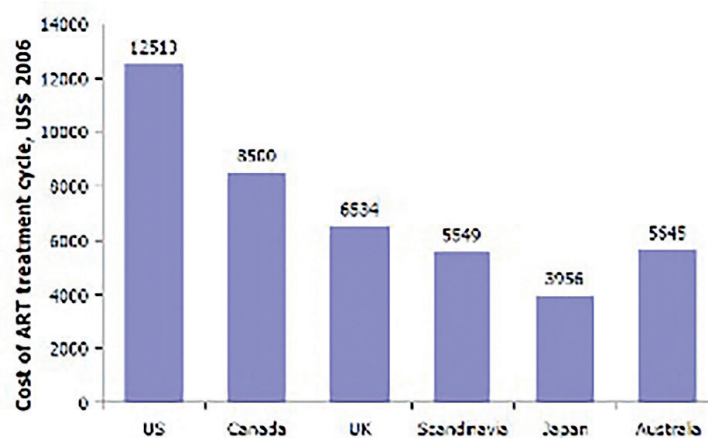
Por lo tanto, el beneficio macroeconómico de TRA es evidente a través de tres países diferentes, con diferentes sistemas y diferente economía de la salud (el Reino Unido, EE.UU. y Suecia). Los resultados de estos estudios probablemente subestimen los beneficios macroeconómicos de

los niños concebidos por TRA porque sólo se consideraron los ingresos tributarios netos, pero no la productividad económica del individuo. Así, las TRA con fondos públicos no representa un coste, sino una inversión con beneficios de por vida para la sociedad y el gobierno derivada de los impuestos futuros.

Esto hace que las TRA sean una de las intervenciones sanitarias más rentables disponibles. Por lo tanto los gobiernos deben pensar en la inversión de las TRA como una inversión a largo plazo.

Actualmente no todas las pacientes que quisieran acceder a un programa de TRA pueden hacerlo por causas fundamentalmente económicas, cuando los pacientes tienen que pagar de su propio bolsillo, el alto coste de las TRA se restringe el acceso. El coste de un ciclo de FIV estándar es una parte importante de los ingresos medios (72) de los pacientes en casi todas las poblaciones. (Fig. 23)

FIGURA 23



En la Unión Europea existe una variación significativa en el reembolso de TRA, (73) que van desde la plena cobertura en Francia y España a un mínimo o ningún reembolso en Irlanda. En Japón y Estados Unidos (EE.UU.), no hay financiación pública para el tratamiento TRA significando que el coste neto de un ciclo de FIV estándar como porcentaje de la renta disponible es de 50% y 12%, respectivamente (74).

La financiación absoluta de las TRA hace que el acceso de las parejas a los programas de infertilidad sea más numerosa como pudo ponerse de manifiesto en Alemania donde sufrieron el cambio de Ley en el año 2004 a partir del cual los pacientes sólo tenían financiación del 50% del importe total de la FIV, se pudo observar que disminuyeron las TRA al 40% (75) (76).

Parece que está claro que la caída de las tasas de fertilidad tienen un impacto importante en la economía de un país, que las TRA es una forma en que los gobiernos pueden abordar el problema de la caída de las tasas de fertilidad con el fin de compensar el aumento de la carga económica de las personas mayores. Por lo tanto los gobiernos deben ser conscientes de que las TRA puede ser un beneficio económico. La ausencia de cobertura sanitaria pública restringe la utilización de las TRA y por lo tanto reduce los beneficios económicos que se pueden conseguir. Además, mediante la eliminación o reducción del número de ciclos que se pueden realizar por mujeres se reduce el número de nacimientos de FIV-concebidos.

Los niños concebidos por FIV son económicamente beneficiosos en términos de declaraciones de impuestos. Por lo tanto, hay que destacar que las TRA con fondos públicos no representa un gasto, sino una inversión con beneficios de por vida para la sociedad.

A pesar de las restricciones económicas de los últimos años y del hecho de que las mujeres tienen que pagar el tratamiento en los países en los que su financiación es limitada, el número de ciclos realizados cada año ha venido aumentando de manera constante a lo largo de los últimos años. Se estima que en España se llevan a cabo unos 65.000 ciclos de FIV/ICSI, lo que la sitúan como uno de los países europeos con más ciclos de reproducción asistida realizados, un 20% se llevan a cabo en centros públicos donde los costes del tratamiento y la medicación son financiados completamente por el sistema nacional de salud. Los detalles están definidos de forma centralizada en el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud (SNS) español, pero esta proposición se aplica localmente a cada una de las 17 comunidades autónomas que integran el SNS: casi todas las comunidades han establecido un límite de edad para el acceso a los tratamientos que se situó en 40 años en el 58% de ellas y en 38-39 años en el 42% y todas limitan el número de ciclos de tratamiento por paciente (2-3 ciclos). Así, los recursos disponibles no son suficientes para cubrir la demanda generándose listas de espera (10).

Por ello, es importante asegurar que las actuaciones tanto farmacológicas como de procedimientos empleados en el SNS sean los más coste-efectivos.

1.7.2 EVALUACIÓN ECONÓMICA DE LOS MEDICAMENTOS EN ESPAÑA

En España gastamos en medicamentos públicos y privados un nada desdeñable 1,6% del PIB, lo que supone una tercera parte del gasto sanitario público. Hasta hace poco, hemos sido el 2º país consumidor de medicamentos por persona del mundo por lo que la evaluación de los mismos parecía absolutamente necesaria. En los últimos años este consumo ha descendido al 1,62% del PIB en 2013. El gasto se reparte de forma desigual entre el sector público y privado, así el gasto farmacéutico público total en el año 2013 en España fue de 9.183 millones de euros, un 6,02% menos respecto al gasto registrado en 2012, y el gasto privado de 3.738 millones de euros.

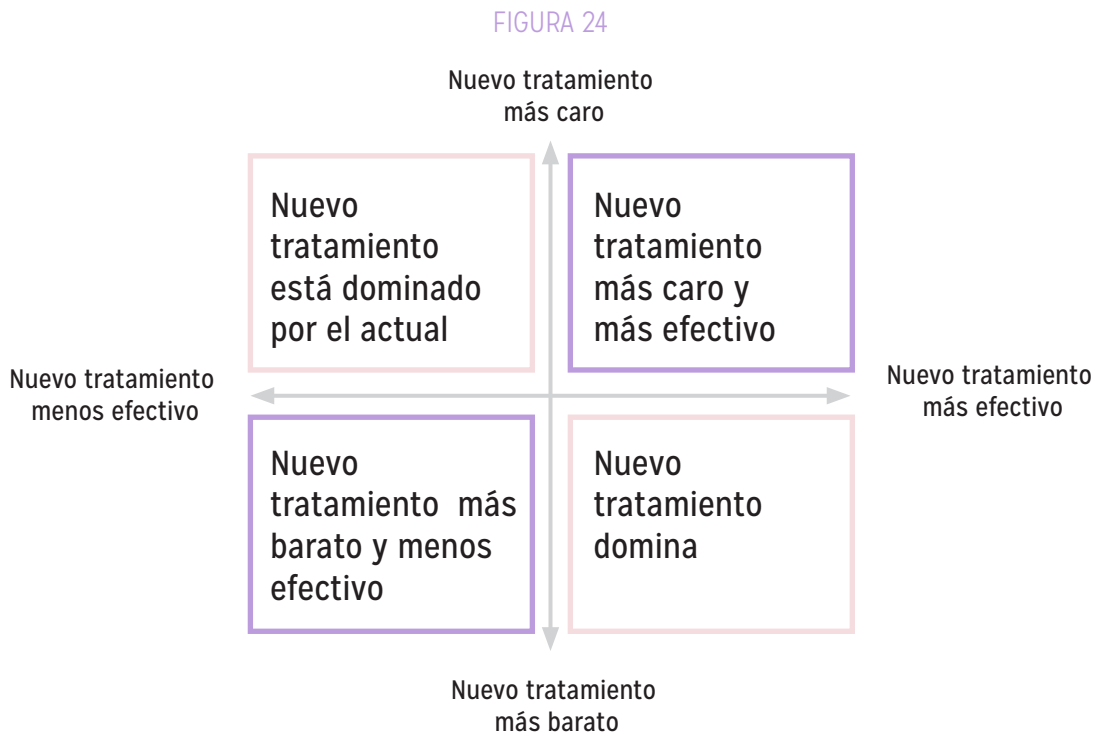
La situación del gasto farmacéutico en las principales economías mundiales muestra que los países con mayor gasto farmacéutico por porcentaje del PIB son Hungría, Grecia, Eslovaquia, Estados Unidos y Japón, con tasas del 2,63%, 2,60%, 2,18%, 2,07% y 1,94% respectivamente. Los que menor porcentaje sobre el PIB presentan son Luxemburgo, Noruega, Dinamarca, Chile, y Nueva Zelanda, con porcentajes del 0,56%, 0,64%, 0,73%, 0,95% y 0,96% respectivamente (77). Como vemos España se encontraría en la zona alta de esta tabla.

En este escenario no es de extrañar que se hayan sucedido constantes declaraciones y propuestas legislativas que anunciaban la introducción de criterios de coste-efectividad como una de las condiciones para la incorporación de las nuevas tecnologías y medicamentos. Ya el Plan Estratégico de Política Farmacéutica de noviembre 2004 (78) preveía, que la entonces denominada Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios utilizaría criterios de utilidad terapéutica y de valoración fármaco-económica.

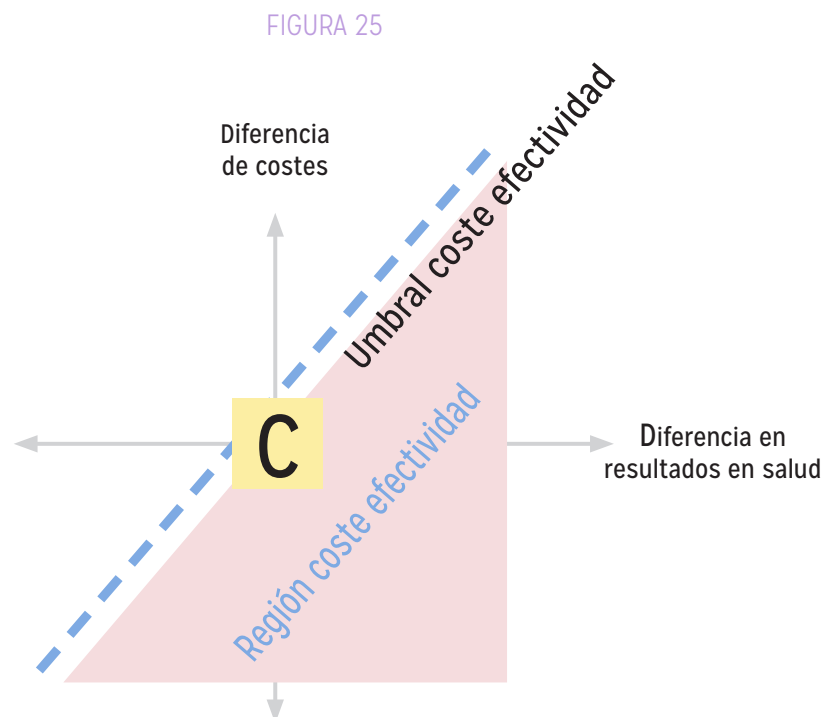
En ese mismo año, en un informe realizado para la Comisión Europea sobre la innovación en el sector farmacéutico (79), se destacaba la necesidad de estandarizar el concepto de utilidad o valor terapéutico, proponiéndose el desarrollo de una metodología común en la UE para que la evaluación clínica relativa y coste efectividad, que constituyese un punto de referencia de utilidad para la evaluación de la innovación farmacéutica, en términos del valor terapéutico de los nuevos productos. En este informe se define la innovación como el “progreso tecnológico que lleva a la creación de un nuevo producto o a la reducción en el coste de producción o a un incremento del valor terapéutico de un producto existente”. En este sentido, el término “utilidad terapéutica” que recoge la Ley 29/2006 (80) podría tener un significado equivalente

o, por lo menos, similar al de otros términos utilizados, como “aportación terapéutica” o “valor terapéutico añadido”.

Aunque el concepto de utilidad terapéutica sugiere obviamente beneficios clínicos, desde una perspectiva amplia de utilidad o bienestar social, la evaluación debería incluir como relevantes no solo beneficios clínicos, sino también los económicos y de calidad de vida o de comodidad que se derivan de utilizar un determinado tratamiento. Por otra parte. (Fig. 24)

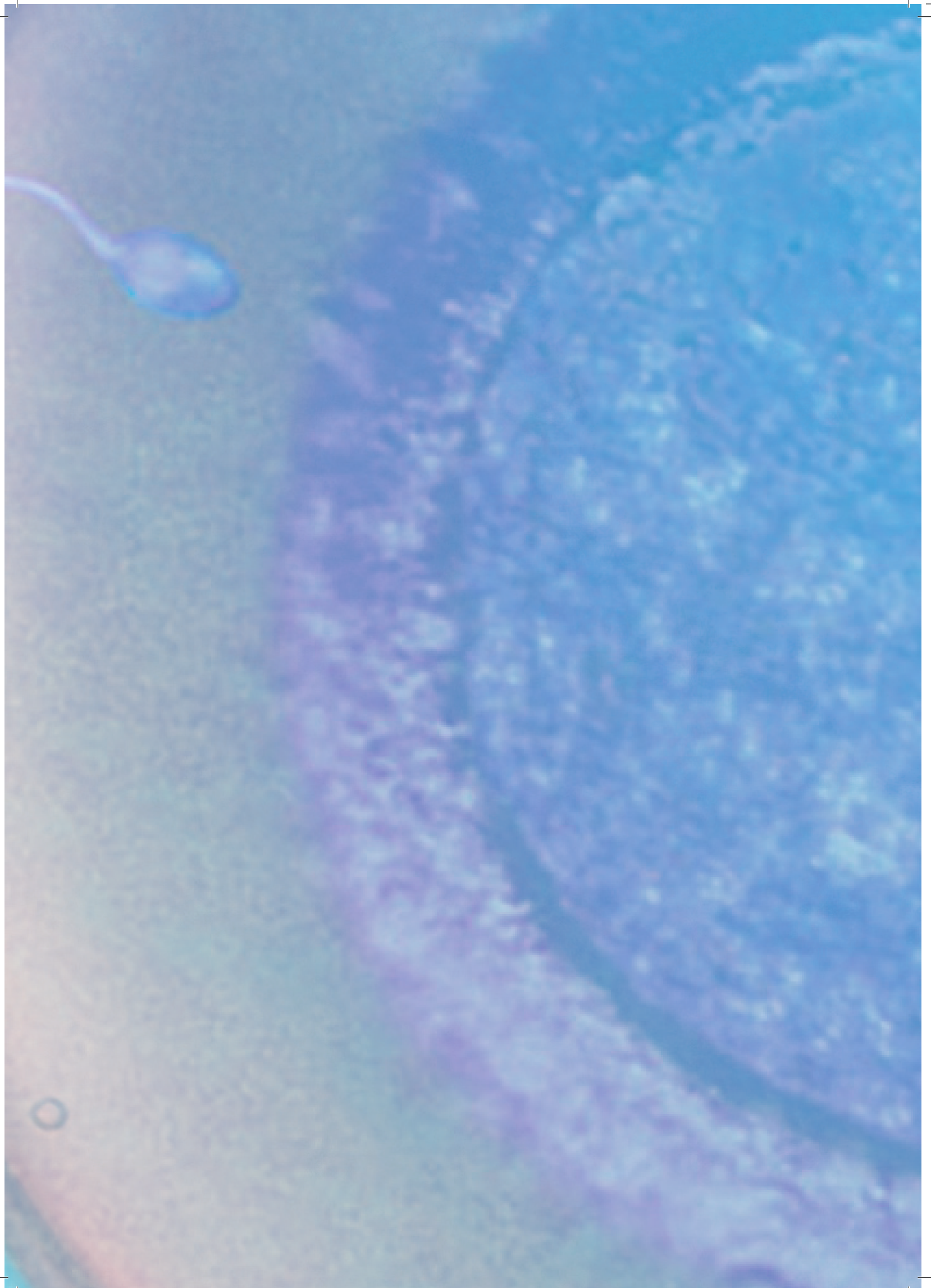


Si se considera que el presupuesto de salud es siempre limitado, una innovación que ahorre costes supondrá indirectamente un beneficio terapéutico, en la medida en que los recursos liberados se utilicen para satisfacer necesidades de salud anteriormente desatendidas. (Fig. 25)



Comparar solamente los precios de medicamentos, que podría asemejarse a un análisis de minimización de costes, no es recomendable ni por consistencia ni por rigor (81). La inclusión o no de los aspectos económicos dentro del concepto utilidad terapéutica resulta una decisión compleja. En el grupo de trabajo del Pharmaceutical Forum de la Unión Europea (82), se ha aclarado que el concepto de efectividad relativa incluye dos elementos, utilidad terapéutica y coste efectividad; mientras que el concepto de utilidad terapéutica implica evaluar los beneficios y riesgos de los medicamentos, sin tener en cuenta las consideraciones económicas. Sin embargo, es importante tener en cuenta los conceptos de eficiencia e impacto presupuestario para tener una verdadera perspectiva de qué es utilidad terapéutica como concepto global (81).

Las evaluaciones sobre medicamentos realizadas por las AETS en España, en el entorno de la fertilidad, haciendo un estudio de coste-eficacia de las gonadotropinas utilizan como medida de eficacia la tasa de recién nacido vivo y la seguridad junto con la tasa de Síndrome de Hipertimulación Ovárica por paciente, no desestimando la financiación de ninguna de ellas a pesar de la diferencia de costes debido a la necesidad de personalización e individualización de los tratamientos (83).



2 JUSTIFICACIÓN



En el momento actual, tras los avances notables en el campo de la Reproducción Asistida, se hace necesario el esfuerzo en maximizar la eficacia y la eficiencia en los protocolos de estimulación ovárica con gonadotropinas en Fecundación In Vitro en términos de seguridad clínica, facilidad de manejo y costes, minimizando los riesgos del tratamiento y al mismo tiempo optimizando la posibilidad de obtener un nacido sano.

La estimulación ovárica controlada con gonadotropinas es absolutamente necesaria para generar el crecimiento folicular múltiple con el fin de conseguir un número de ovocitos MII que permita asegurar la transferencia del/los mejores embriones con mayor capacidad implantatoria. Los protocolos de estimulación ovárica requieren la administración de gonadotropinas durante varios días en los que los pacientes precisan acudir a repetidas visitas médicas, suponen un elevado coste económico bien para la pareja o para el sistema sanitario y en no pocas ocasiones contribuyen al abandono de los tratamientos por parte de los pacientes o las largas listas de espera en los sistemas de financiación pública.

Tampoco están exentos de riesgos potenciales, como los que pueden afectar a la salud del ovocito/embrión, de su uso a corto plazo, como el Síndrome de Hiperestimulación Ovárica.

La realización de una revisión sobre el uso de las gonadotropinas en los diferentes protocolos de estimulación utilizados responde a la necesidad social de utilizar aquellos más costo-efectivos. Esto nos permitirá tratar con igual seguridad y al mismo coste más pacientes, por lo que conseguiremos mayor número de nacidos vivos.

En nuestro centro realizamos unos 1500 ciclos de Fecundación In Vitro anualmente, estos suponen elevados costes sociosanitarios directos e indirectos difíciles de cuantificar todos ellos, como hemos visto en los puntos anteriores. Por el contrario si resulta accesible la cuantificación en gasto en fármacos, gonadotropinas en mayor medida, que pueden suponer alrededor del 30% del valor contable del tratamiento.

En este estudio hemos analizado la implementación de protocolos de estimulación con gonadotropinas que sean costo-efectivos y que permitirán la realización de mayor número de Técnicas de Reproducción Asistida manteniendo tasas de gestación y de complicaciones asociadas al uso de las mismas.

The first part of the document discusses the importance of maintaining accurate records of all transactions. It emphasizes that every entry, no matter how small, should be recorded to ensure the integrity of the financial data. This includes not only sales and purchases but also expenses and income. The text suggests that a consistent and thorough record-keeping system is essential for identifying trends and making informed decisions.

In the second section, the author addresses the challenges of budgeting and financial planning. It notes that many businesses struggle to stay within their budgets due to unforeseen expenses or changes in market conditions. The text provides several strategies to mitigate these risks, such as creating a contingency fund and regularly reviewing the budget to adjust for any deviations. It also highlights the importance of having a clear understanding of the company's financial goals and how to allocate resources accordingly.

The third part of the document focuses on the role of technology in modern accounting. It discusses how software solutions have revolutionized the way businesses manage their finances, making it easier to track transactions, generate reports, and analyze data. The text mentions various types of accounting software and their benefits, such as automation of repetitive tasks and improved accuracy. It also touches upon the importance of data security and the need for businesses to choose reliable and secure software providers.

Finally, the document concludes with a discussion on the future of accounting. It predicts that as technology continues to advance, the role of accountants will evolve from traditional bookkeeping to more strategic financial advisory roles. The text suggests that businesses should invest in training and development to ensure their accounting staff is equipped with the skills needed to thrive in this changing landscape. It also emphasizes the importance of staying up-to-date with the latest industry trends and regulations.

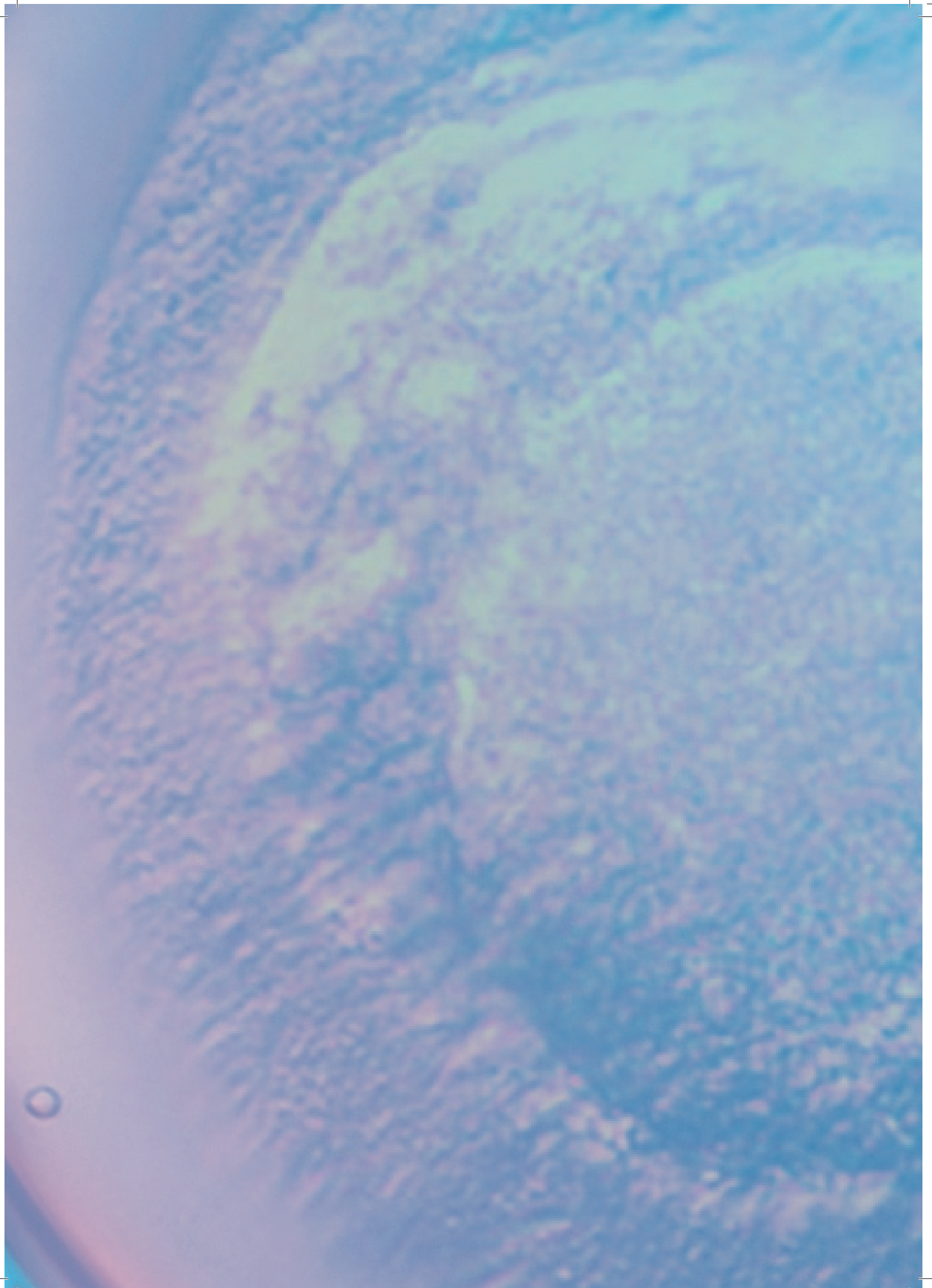
3 OBJETIVOS

3.1 EL OBJETIVO PRINCIPAL

Fue comparar número de ovocitos y ovocitos MII recuperados en pacientes sometidas a estimulación ovárica controlada para Fecundación In Vitro con Hormona Folículo Estimulante Humana altamente purificada (FSH-hp) frente a Hormona Folículo Estimulante Recombinante (FSHr)

3.2 OBJETIVOS SECUNDARIOS

- 3.2.1 N° FOLÍCULOS MAYORES DE 16MM EN DIA DE LA HCG
- 3.2.2 N° DE DÍAS DE ESTIMULACIÓN OVÁRICA
- 3.2.3 DOSIS DE GONADOTROPINAS TOTALES
- 3.2.4 DÍAS TOTALES DE MEDICACIÓN
- 3.2.5 N° DE EMBRIONES TRASFERIDOS AL ÚTERO
- 3.2.6 TASA DE EMBARAZO
- 3.2.7 N° DE EMBRIONES CRIOPRESERVADOS
- 3.2.8 SÍNDROME DE HIPERESTIMULACIÓN OVÁRICA
- 3.2.9 CANCELACIONES DE TRATAMIENTO
- 3.2.10 NACIDO/NO NACIDO
- 3.2.11 N° NACIMIENTOS/PARTO
- 3.2.12 GASTO EN GONADOTROPINAS





4 METODOLOGÍA

4.1 POBLACIÓN DE REFERENCIA

Pacientes que han sido sometidas a la técnica de FIV-ICSI en la Unidad de Reproducción Humana Asistida de la Fundación Jiménez Díaz entre los años 2007-2013

4.2 POBLACIÓN DE ESTUDIO

Pacientes diagnosticadas de infertilidad femenina, masculina o de origen desconocido, según el protocolo de estudio habitual

4.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Edad comprendida entre 18 y 43 años
- Hayan realizado un ciclo de FIV/ICSI
- Ciclo menstrual regular (24 - 35 días)
- Supresión hipofisaria con agonista/antagonista de GnRH
- Gonadotropinas usadas para la estimulación ovárica: r-FSH y HP-u-FSH en monoterapia
- Haber recibido al menos una dosis de r-FSH y HP-u-FSH en monoterapia

4.4 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- Ciclos de ovodonación
- Presentar miomas uterinos que puedan interferir en la implantación embrionaria
- Patología ovárica o uterina severa
- Pacientes cometidas a Diagnóstico Genético Preimplantacional
- Pacientes con 3 o más ciclos previos de FIV fallidos (Fallo de implantación)
- Pacientes con 3 o más abortos (aborto de repetición)

4.5 VARIABLES ANALIZADAS

Las variables analizadas fueron:

- Dias de estimulación ovárica
- Dosis de gonadotropina recibida
- Nº de folículos puncionados
- Total de ovocitos
- Total ovocitos MII
- Total ovocitos MII/folículo
- Ovocitos MII/Ovocitos totales recuperados
- Total de embriones transferidos
- Total embriones congelados
- Embarazo
- Cancelación de ciclo
- Síndrome de Hiperestimulación Ovárica
- Coste de ovocito en €
- Coste embrión en €
- Coste embrión criopreservado en €
- Coste embarazo en €

4.6 RECOGIDA DE DATOS/FUENTES DE INFORMACIÓN

Para la recogida y el almacenamiento de datos se realizó una tabla con todas las variables a estudio.

La fuente de información fueron todas las historias clínicas de la Unidad recogidas en la base de datos de la Unidad de Reproducción SARA.

Para la realización del análisis estadístico se ha utilizado el paquete estadístico SAS® 9.3.

4.7 DISEÑO DEL ESTUDIO

Grupos de estudio

Todos los datos se mostraran separadamente por grupos de pacientes (normorespondedoras/ baja respondedoras). Para el cálculo de los grupos se han considerado las variables: FSH basal, E2 basal y edad. La edad ha sido calculada como la diferencia entre las fechas de nacimiento y la fecha de inicio de estimulación)

Con todos estos parámetros, los grupos han sido definidos:

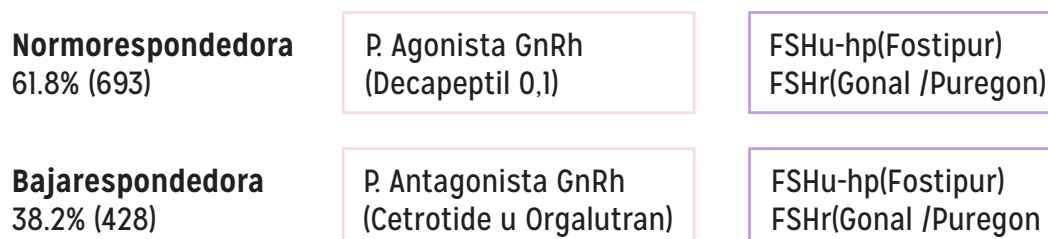
- Normorespondedora (FSH<10, E2<65 y edad<38 años)
- Baja respondedora (FSH≥10 ó E2≥65 ó edad≥38 años)

Por otra parte, se han establecido los siguientes subgrupos dentro de los anteriores:

- Protocolo de agonista de GnRh
 - o Con FSH urinaria (Fostipur)
 - o Con FSH recombinante (Gonal o Puregon)
- Protocolo de antagonista de GnRh
 - o Con FSH urinaria (Fostipur)
 - o Con FSH recombinante (Gonal o Puregon)

(Fig. 26)

FIGURA 26
ESQUEMA DE LOS GRUPOS Y SUBGRUPOS A ESTUDIO



En nuestro estudio, tenemos un total de 1266 ciclos con la técnica de FIV-ICSI, agrupándose en pacientes normorespondedoras y baja respondedoras, obtenemos el 61.8% (693) y 38.2% (428) de ciclos de mujeres, respectivamente. No se dispone de este dato para 145 ciclos. Dentro de cada uno de los grupos, se ha estratificado a las pacientes según el protocolo recibido y a su vez, dentro de cada protocolo se ha estratificado considerando la gonadotropina administrada.

TABLA 3
CICLOS CON PROTOCOLO AGONISTA Y ANTAGONISTA EN NORMO RESPONDEDORAS / BAJA RESPONDEDORAS

PRONÓSTICO	NORMO RESPONDEDORA		BAJA RESPONDEDORA	
	N	%	N	%
Agonista	292	42.14	208	48.60
Antagonista	401	57.86	220	51.40
Total	693	100.00	428	100.00

TABLA 4:
CICLOS CON FSH URINARIA Y FSH RECOMBINANTE SEGÚN PROTOCOLO UTILIZADO EN NORMORESPONDEDORAS

PROTOCOLO	AGONISTA		ANTAGONISTA	
	N	%	N	%
Gonadotropina				
FSH urinaria	22	7.53	259	64.59
FSH recombinante	270	92.47	142	35.41

TABLA 5:
CICLOS CON FSH URINARIA Y FSH RECOMBINANTE SEGÚN PROTOCOLO UTILIZADO EN BAJA RESPONDEDORAS

PROTOCOLO	AGONISTA		ANTAGONISTA	
	N	%	N	%
Gonadotropina				
FSH urinaria	9	4.33	113	51.36
FSH recombinante	199	95.67	107	48.64
Total	208	100.00	221	100.00

4.8 ANÁLISIS DE DATOS

Las variables cuantitativas se han descrito mediante su media, mediana, desviación estándar, mínimo, máximo y el número total de pacientes con dato disponible.

Las variables cualitativas han sido descritas mediante su distribución de frecuencias absolutas y relativas.

Para las comparaciones realizadas se han utilizado el test de chi-cuadrado, para variables de tipo cualitativo y el test de la U de Mann-Whitney, para variables de tipo cuantitativo.

Para estas pruebas estadísticas, se ha considerado un nivel de significación estadística de 0.05.

MEDICACIÓN

Se ha considerado:

Medicamento 1 si en el ciclo se ha administrado Decapeptyl 0.1, Cetroide u Orgalutran.

Medicamento 2 si en el ciclo se ha administrado Fostipur, Gonal o Puregon.

Medicamento 3 si en el ciclo se ha administrado Fostipur, Gonal o Puregon.

TABLA 6:
MEDICAMENTO 1 EN NORMORESPONDEDORAS

PROTOCOLO	AGONISTA		ANTAGONISTA	
	N	%	N	%
Medicamento 1				
Cetroide	-	-	86	22.22
Decapeptyl	284	100.00	-	-
Orgalutran	-	-	301	77.78
Total	284	100.00	387	100.00

Datos perdidos: n=8 y 14 en normo respondedoras con protocolo agonista y antagonista

TABLA 7:
MEDICAMENTO 1 EN NORMORESPONDEDORAS CON PROTOCOLO AGONISTA

GONADOTROPINA	FSH RECOMBINANTE		FSH URINARIA	
	N	%	N	%
Medicamento 1				
Cetroide	-	-	-	-
Decapeptyl	22	100.00	262	100.00
Orgalutran	-	-	-	-
Total	22	100.00	262	100.00

TABLA 8:
MEDICAMENTO 1 EN NORMORESPONDEDORAS CON PROTOCOLO ANTAGONISTA

GONADOTROPINA	FSH RECOMBINANTE		FSH URINARIA	
	N	%	N	%
Medicamento 1				
Cetroide	68	26.98	18	13.33
Decapeptyl	-	-	-	-
Orgalutran	184	73.02	117	86.67
Total	252	100.00	135	100.00

TABLA 9:
MEDICAMENTO 1 EN BAJA RESPONDEDORAS

PROTOCOLO	AGONISTA		ANTAGONISTA	
	N	%	N	%
Medicamento 1				
Cetroide	-	-	33	16.10
Decapeptyl	203	100.00	-	-
Orgalutran	-	-	172	83.90
Total	203	100.00	205	100.00

Datos perdidos: n= 5 y 16 en normo respondedoras con protocolo agonista y antagonista

TABLA 10:
MEDICAMENTO 1 EN BAJA RESPONDEDORAS CON PROTOCOLO AGONISTA

GONADOTROPINA	FSH RECOMBINANTE		FSH URINARIA	
	N	%	N	%
Medicamento 1				
Cetroide	-	-	-	-
Decapeptyl	9	100.00	194	100.00
Orgalutran	-	-	-	-
Total	9	100.00	194	100.00

TABLA 11.
 MEDICAMENTO 1 EN BAJA RESPONDEDORAS CON PROTOCOLO ANTAGONISTA

GONADOTROPINA	FSH RECOMBINANTE		FSH URINARIA	
	N	%	N	%
Medicamento 1				
Cetroide	26	24.53	7	7.07
Decapeptyl	-	-	-	-
Orgalutran	80	75.47	92	92.93
Total	106	100.00	99	100.00

TABLA 12.
 MEDICAMENTO 2 EN NORMORESPONDEDORAS

PROTOCOLO	AGONISTA		ANTAGONISTA	
	N	%	N	%
Medicamento 2				
FSH urinaria	22	7.53	259	64.59
FSH recombinante	270	92.47	142	35.41
Total	292	100.00	401	100.00

TABLA 13.
 MEDICAMENTO 2 EN BAJA RESPONDEDORAS

PROTOCOLO	AGONISTA		ANTAGONISTA	
	N	%	N	%
Medicamento 2				
FSH urinaria	9	4.33	113	51.36
FSH recombinante	199	95.67	107	48.64
Total	208	100.00	220	100.00



5 RESULTADOS

5.1 NÚMERO DE FOLÍCULOS ÚLTIMO CONTROL CICLO

TABLA 14:
Nº FOLÍCULOS PUNCIÓNADOS SEGÚN GONADOTROPINA EN NORMORESPONDEDORAS CON PROTOCOLO AGONISTA

Nº FOLÍCULOS PUNCIÓNADOS	MEDIA	MEDIANA	D. TIP.	MÍNIMO	MÁXIMO	N
FSH urinaria	10.63	9.00	4.23	4.00	23.00	19
FSH recombinante	10.77	10.00	5.50	0.00	36.00	239

Datos perdidos: n=3 y 31 en FSH urinaria y recombinante en normo respondedoras con protocolo agonista

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en el número de folículos puncionados entre ciclos con hormona folitropina urinaria y hormona folitropina recombinante en mujeres normorespondedoras con protocolo agonista ($p=0.8956$; test de la U de Mann-Whitney).

TABLA 15:
Nº FOLÍCULOS PUNCIÓNADOS SEGÚN GONADOTROPINA EN NORMORESPONDEDORAS CON PROTOCOLO ANTAGONISTA

Nº FOLÍCULOS PUNCIÓNADOS	MEDIA	MEDIANA	D. TIP.	MÍNIMO	MÁXIMO	N
FSH urinaria	10.54	10.00	4.85	1.00	28.00	244
FSH recombinante	10.92	10.00	5.48	0.00	32.00	130

Datos perdidos: n=15 y 12 en FSH urinaria y recombinante en normo respondedoras con protocolo antagonista

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en el número de folículos puncionados entre ciclos con hormona folitropina urinaria y hormona folitropina recombinante en mujeres normorespondedoras con protocolo antagonista ($p=0.7204$; test de la U de Mann-Whitney).

TABLA 16:
Nº FOLÍCULOS PUNCIÓNADOS SEGÚN GONADOTROPINA EN BAJA RESPONDEDORAS CON PROTOCOLO AGONISTA

Nº FOLÍCULOS PUNCIÓNADOS	MEDIA	MEDIANA	D. TIP.	MÍNIMO	MÁXIMO	N
FSH urinaria	9.67	10.00	2.87	4.00	13.00	9
FSH recombinante	10.53	10.00	5.37	2.00	29.00	177

Datos perdidos: n=0 y 22 en FSH urinaria y recombinante en baja respondedoras con protocolo agonista

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en el número de folículos puncionados entre ciclos con hormona folitropina urinaria y hormona folitropina recombinante en mujeres baja respondedoras con protocolo agonista ($p=0.9316$; test de la U de Mann-Whitney).

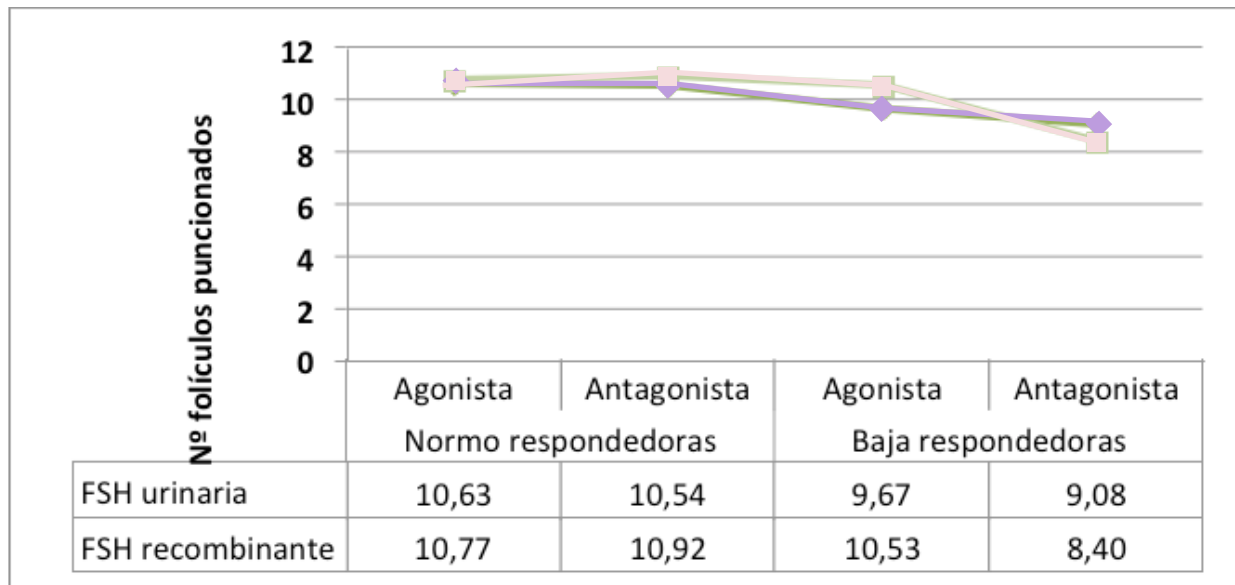
TABLA 17:
Nº FOLÍCULOS PUNCIÓNADOS SEGÚN GONADOTROPINA EN BAJA RESPONDEDORAS CON PROTOCOLO ANTAGONISTA

Nº FOLÍCULOS PUNCIÓNADOS	MEDIA	MEDIANA	D. TIP.	MÍNIMO	MÁXIMO	N
FSH urinaria	9.08	9.00	4.19	2.00	23.00	98
FSH recombinante	8.40	7.00	4.58	1.00	21.00	94

Datos perdidos n=15 y 13 en FSH urinaria y recombinante en baja respondedoras con protocolo antagonista

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en el número de folículos puncionados entre ciclos con hormona folitropina urinaria y hormona folitropina recombinante en mujeres baja respondedoras con protocolo antagonista ($p=0.1341$; test de la U de Mann-Whitney). (Fig. 27)

FIGURA 27: Nº MEDIO DE FOLÍCULOS PUNCIÓNADOS



5.2 NÚMERO DE OVOCITOS RECUPERADOS

TABLA 18:
Nº OVOCITOS RECUPERADOS SEGÚN GONADOTROPINA EN NORMO RESPONDEDORAS CON PROTOCOLO AGONISTA

Nº OVOCITOS RECUPERADOS	MEDIA	MEDIANA	D. TIP.	MÍNIMO	MÁXIMO	N
FSH urinaria	7.26	6.00	4.81	1.00	20.00	19
FSH recombinante	6.64	6.00	3.77	1.00	21.00	233

Datos perdidos: n=3 y 37 en FSH urinaria y recombinante en normo respondedoras con protocolo agonista

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en el número de ovocitos recuperados entre ciclos con hormona folitropina urinaria y hormona folitropina recombinante en mujeres normo respondedoras con protocolo agonista ($p=0.7362$; test de la U de Mann-Whitney).

TABLA 19:
Nº OVOCITOS RECUPERADOS SEGÚN GONADOTROPINA EN NORMO RESPONDEDORAS CON PROTOCOLO ANTAGONISTA

Nº OVOCITOS RECUPERADOS	MEDIA	MEDIANA	D. TIP.	MÍNIMO	MÁXIMO	N
FSH urinaria	6.78	6.00	4.03	0.00	26.00	235
FSH recombinante	7.31	6.00	4.45	0.00	23.00	126

Datos perdidos: n=24 y 16 en FSH urinaria y recombinante en normo respondedoras con protocolo antagonista

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en el número de ovocitos recuperados entre ciclos con hormona folitropina urinaria y hormona folitropina recombinante en mujeres normo respondedoras con protocolo antagonista ($p=0.3631$; test de la U de Mann-Whitney).

TABLA 20:
Nº OVOCITOS RECUPERADOS SEGÚN GONADOTROPINA EN BAJA RESPONDEDORAS CON PROTOCOLO AGONISTA

Nº OVOCITOS RECUPERADOS	MEDIA	MEDIANA	D. TIP.	MÍNIMO	MÁXIMO	N
FSH urinaria	6.11	5.00	4.04	1.00	13.00	9
FSH recombinante	6.44	6.00	3.86	0.00	20.00	174

Datos perdidos: n=0 y 25 en FSH urinaria y recombinante en baja respondedoras con protocolo agonista

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en el número de ovocitos recuperados entre ciclos con hormona folitropina urinaria y hormona folitropina recombinante en mujeres baja respondedoras con protocolo agonista ($p=0.7930$; test de la U de Mann-Whitney).

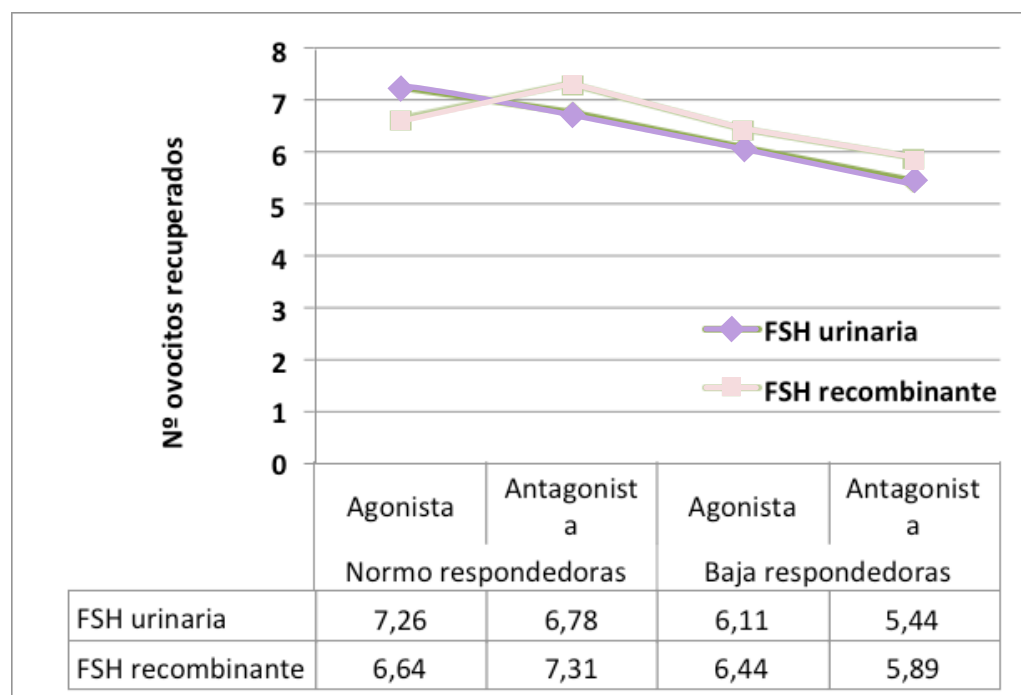
TABLA 21:
Nº OVOCITOS RECUPERADOS SEGÚN GONADOTROPINA EN BAJA RESPONDEDORAS CON PROTOCOLO ANTAGONISTA

Nº OVOCITOS RECUPERADOS	MEDIA	MEDIANA	D. TIP.	MÍNIMO	MÁXIMO	N
FSH urinaria	5.44	4.00	3.47	0.00	18.00	95
FSH recombinante	5.89	5.00	4.50	0.00	28.00	93

Datos perdidos: n=18 y 14 en FSH urinaria y recombinante en baja respondedoras con protocolo antagonista

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en el número de ovocitos recuperados entre ciclos con hormona folitropina urinaria y hormona folitropina recombinante en mujeres baja respondedoras con protocolo antagonista ($p=0.7679$; test de la U de Mann-Whitney). (Fig. 28)

FIGURA 28: Nº MEDIO DE OVOCITOS RECUPERADOS



5.3 NÚMERO DE OVOCITOS MII / OVOCITOS RECUPERADOS TOTALES

TABLA 22:
OVOCITOS MII/OVOCITOS RECUPERADOS TOTALES SEGÚN GONADOTROPINA EN NORMO RESPONDEDORAS CON PROTOCOLO AGONISTA

OVOCITOS MII/OBTENIDOS	MEDIA	MEDIANA	D. TIP.	MÍNIMO	MÁXIMO	N
FSH urinaria	0.84	0.86	0.15	0.50	1.00	19
FSH recombinante	0.82	0.86	0.17	0.25	1.00	233

Datos perdidos: n=3 y 37 en FSH urinaria y recombinante en normo respondedoras con protocolo agonista

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en el número de ovocitos MII de los ovocitos obtenidos entre ciclos con hormona folitropina urinaria y hormona folitropina recombinante en mujeres normo respondedoras con protocolo agonista ($p=0.8966$; test de la U de Mann-Whitney).

TABLA 23:
OVOCITOS MII/OVOCITOS RECUPERADOS TOTALES SEGÚN GONADOTROPINA EN NORMO RESPONDEDORAS CON PROTOCOLO ANTAGONISTA

OVOCITOS MII/ OBTENIDOS	MEDIA	MEDIANA	D. TIP.	MÍNIMO	MÁXIMO	N
FSH urinaria	0.86	0.90	0.17	0.00	1.00	235
FSH recombinante	0.85	0.89	0.18	0.00	1.00	126

Datos perdidos: n=24 y 16 en FSH urinaria y recombinante en normo respondedoras con protocolo antagonista

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en el número de ovocitos MII de los ovocitos obtenidos entre ciclos con FSH urinaria y FSH recombinante en mujeres normo respondedoras con protocolo antagonista ($p=0.5173$; test de la U de Mann-Whitney).

TABLA 24:
OVOCITOS MII/OVOCITOS RECUPERADOS TOTALES SEGÚN GONADOTROPINA EN BAJA RESPONDEDORAS CON PROTOCOLO AGONISTA

OVOCITOS MII/ OBTENIDOS	MEDIA	MEDIANA	D. TIP.	MÍNIMO	MÁXIMO	N
FSH urinaria	0.88	0.93	0.17	0.50	1.00	9
FSH recombinante	0.83	0.88	0.21	0.00	1.00	174

Datos perdidos: n=0 y 25 en FSH urinaria y recombinante en baja respondedoras con protocolo agonista

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en el número de ovocitos MII de los ovocitos obtenidos entre ciclos con hormona folitropina urinaria y hormona folitropina recombinante en mujeres baja respondedoras con protocolo agonista ($p=0.4872$; test de la U de Mann-Whitney).

TABLA 25:
OVOCITOS MII/OVOCITOS RECUPERADOS TOTALES SEGÚN GONADOTROPINA EN BAJA RESPONDEDORAS CON PROTOCOLO ANTAGONISTA

OVOCITOS MII/ OBTENIDOS	MEDIA	MEDIANA	D. TIP.	MÍNIMO	MÁXIMO	N
FSH urinaria	0.84	0.92	0.21	0.00	1.00	95
FSH recombinante	0.87	1.00	0.20	0.00	1.00	93

Datos perdidos: n=18 y 14 en FSH urinaria y recombinante en baja respondedoras con protocolo antagonista

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en el número de ovocitos MII de los ovocitos obtenidos entre ciclos con FSH urinaria y FSH recombinante en mujeres baja respondedoras con protocolo antagonista ($p=0.2046$; test de la U de Mann-Whitney).

5.4 NÚMERO DE OVOCITOS MII/FOLÍCULOS PUNCIÓNADOS

TABLA 26:
OVOCITOS MII/FOLÍCULOS PUNCIÓNADOS SEGÚN GONADOTROPINA EN NORMO RESPONDEDORAS CON PROTOCOLO AGONISTA

OVOCITOS MII/FOL. PUNCIÓNADOS	MEDIA	MEDIANA	D. TIP.	MÍNIMO	MÁXIMO	N
FSH urinaria	0.69	0.67	0.37	0.13	1.43	19
FSH recombinante	0.65	0.63	0.30	0.08	1.75	233

Datos perdidos: n=3 y 37 en FSH urinaria y recombinante en normo respondedoras con protocolo agonista

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en el número de ovocitos MII de los folículos puncionados entre ciclos con FSH urinaria y FSH recombinante en mujeres normo respondedoras con protocolo agonista ($p=0.5777$; test de la U de Mann-Whitney).

TABLA 27:
OVOCITOS MII/FOLÍCULOS PUNCIÓNADOS SEGÚN GONADOTROPINA EN NORMO RESPONDEDORAS CON PROTOCOLO ANTAGONISTA

OVOCITOS MII/ FOL.PUNCIÓNADOS	MEDIA	MEDIANA	D. TIP.	MÍNIMO	MÁXIMO	N
FSH urinaria	0.68	0.64	0.30	0.00	1.86	235
FSH recombinante	0.68	0.62	0.34	0.00	2.29	126

Datos perdidos: n=24 y 16 en FSH urinaria y recombinante en normo respondedoras con protocolo antagonista

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en el número de ovocitos MII de los folículos puncionados entre ciclos con FSH urinaria y FSH recombinante en mujeres normo respondedoras con protocolo antagonista ($p=0.8244$; test de la U de Mann-Whitney).

TABLA 28:
OVOCITOS MII/FOLÍCULOS PUNCIÓNADOS SEGÚN GONADOTROPINA EN BAJA RESPONDEDORAS CON PROTOCOLO AGONISTA

OVOCITOS MII/ FOL.PUNCIÓNADOS	MEDIA	MEDIANA	D. TIP.	MÍNIMO	MÁXIMO	N
FSH urinaria	0.58	0.56	0.26	0.25	1.00	9
FSH recombinante	0.64	0.63	0.31	0.00	2.00	174

Datos perdidos: n=0 y 25 en FSH urinaria y recombinante en baja respondedoras con protocolo agonista

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en número de ovocitos MII de los folículos puncionados entre ciclos con FSH urinaria y FSH recombinante en mujeres baja respondedoras con protocolo agonista ($p=0.5699$; test de la U de Mann-Whitney).

TABLA 29:
OVOCITOS MII/FOLÍCULOS PUNCIÓNADOS SEGÚN GONADOTROPINA EN BAJA RESPONDEDORAS CON PROTOCOLO ANTAGONISTA

OVOCITOS MII/ FOL.PUNCIÓNADOS	MEDIA	MEDIANA	D. TIP.	MÍNIMO	MÁXIMO	N
FSH urinaria	0.62	0.62	0.30	0.00	1.56	95
FSH recombinante	0.75	0.64	0.58	0.00	5.00	93

Datos perdidos: n=18 y 14 en FSH urinaria y recombinante en baja respondedoras con protocolo antagonista

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en el número de ovocitos MII de los folículos puncionados entre ciclos con FSH urinaria y FSH recombinante en mujeres baja respondedoras con protocolo antagonista ($p=0.2046$; test de la U de Mann-Whitney).

5.5 NÚMERO DE EMBRIONES TRANSFERIDOS

TABLA 30:
Nº EMBRIONES TRANSFERIDOS SEGÚN GONADOTROPINA EN NORMO RESPONDEDORAS CON PROTOCOLO AGONISTA

Nº EMBRIONES TRANSFERIDOS	MEDIA	MEDIANA	D. TIP.	MÍNIMO	MÁXIMO	N
FSH urinaria	1.87	2.00	0.35	1.00	2.00	15
FSH recombinante	1.88	2.00	0.37	1.00	3.00	204

Datos perdidos: n=7 y 66 en FSH urinaria y recombinante en normo respondedoras con protocolo agonista

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en el número de embriones transferidos entre ciclos con hormona folitropina urinaria y hormona folitropina recombinante en mujeres normo respondedoras con protocolo agonista ($p=0.8876$; test de la U de Mann-Whitney).

TABLA 31:
Nº EMBRIONES TRANSFERIDOS SEGÚN GONADOTROPINA EN NORMO RESPONDEDORAS CON PROTOCOLO ANTAGONISTA

Nº EMBRIONES TRANSFERIDOS	MEDIA	MEDIANA	D. TIP.	MÍNIMO	MÁXIMO	N
FSH urinaria	1.82	2.00	0.40	0.00	2.00	204
FSH recombinante	1.83	2.00	0.43	0.00	3.00	105

Datos perdidos: n=55 y 37 en FSH urinaria y recombinante en normo respondedoras con protocolo antagonista

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en el número de embriones transferidos entre ciclos con hormona folitropina urinaria y hormona folitropina recombinante en mujeres normo respondedoras con protocolo antagonista ($p=0.7945$; test de la U de Mann-Whitney).

TABLA 32:
Nº EMBRIONES TRANSFERIDOS SEGÚN GONADOTROPINA EN BAJA RESPONDEDORAS CON PROTOCOLO AGONISTA

Nº EMBRIONES TRANSFERIDOS	MEDIA	MEDIANA	D. TIP.	MÍNIMO	MÁXIMO	N
FSH urinaria	1.67	2.00	0.50	1.00	2.00	9
FSH recombinante	1.87	2.00	0.39	1.00	3.00	149

Datos perdidos: n=0 y 50 en FSH urinaria y recombinante en baja respondedoras con protocolo agonista

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en el número de embriones transferidos entre ciclos con hormona folitropina urinaria y hormona folitropina recombinante en mujeres baja respondedoras con protocolo agonista ($p=0.1321$; test de la U de Mann-Whitney).

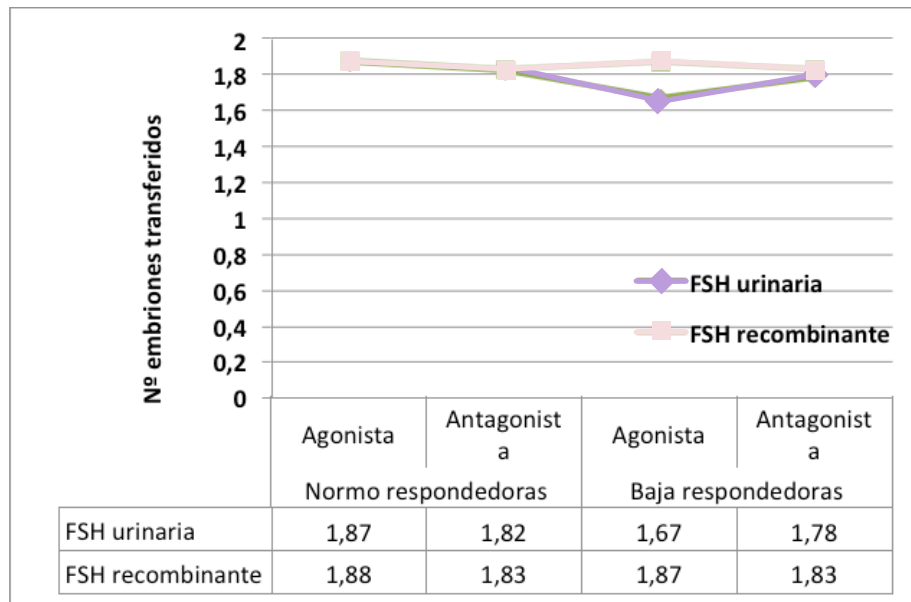
TABLA 33:
Nº EMBRIONES TRANSFERIDOS SEGÚN GONADOTROPINA EN BAJA RESPONDEDORAS CON PROTOCOLO ANTAGONISTA

Nº EMBRIONES TRASFERIDOS	MEDIA	MEDIANA	D. TIP.	MÍNIMO	MÁXIMO	N
FSH urinaria	1.78	2.00	0.42	1.00	2.00	86
FSH recombinante	1.83	2.00	0.41	1.00	3.00	82

Datos perdidos: n=27 y 25 en FSH urinaria y recombinante en baja respondedoras con protocolo antagonista

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en el número de embriones transferidos entre ciclos con hormona folitropina urinaria y hormona folitropina recombinante en mujeres baja respondedoras con protocolo antagonista ($p=0.4516$; test de la U de Mann-Whitney). (Fig. 29)

FIGURA 29: Nº MEDIO DE EMBRIONES TRANSFERIDOS



5.6 NÚMERO DE EMBRIONES CRIOPRESERVADOS

TABLA 34:
Nº DE EMBRIONES CRIOPRESERVADOS SEGÚN GONADOTROPINA EN NORMO RESPONDEDORAS CON PROTOCOLO AGONISTA

Nº EMBRIONES CRIOPRESERVADOS	MEDIA	MEDIANA	D. TIP.	MÍNIMO	MÁXIMO	N
FSH urinaria	1.88	2.00	0.99	1.00	4.00	8
FSH recombinante	3.37	2.50	2.46	1.00	12.00	110

Datos perdidos: n=14 y 160 en FSH urinaria y recombinante en normo respondedoras con protocolo agonista

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en el número de embriones crio preservados entre ciclos con hormona folitropina urinaria y hormona folitropina recombinante en mujeres normo respondedoras con protocolo agonista ($p=0.0552$; test de la U de Mann-Whitney).

TABLA 35:
Nº DE EMBRIONES CRIOPRESERVADOS SEGÚN GONADOTROPINA EN NORMO RESPONDEDORAS CON PROTOCOLO ANTAGONISTA

Nº EMBRIONES CRIOPRESERVADOS	MEDIA	MEDIANA	D. TIP.	MÍNIMO	MÁXIMO	N
FSH urinaria	3.58	3.00	2.82	1.00	13.00	98
FSH recombinante	3.96	3.00	3.01	1.00	16.00	57

Datos perdidos: n=161 y 85 en FSH urinaria y recombinante en normo respondedoras con protocolo antagonista

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en el número de embriones crio preservados entre ciclos con hormona folitropina urinaria y hormona folitropina recombinante en mujeres normo respondedoras con protocolo antagonista ($p=0.3259$; test de la U de Mann-Whitney).

TABLA 36:

Nº DE EMBRIONES CRIO PRESERVADOS SEGÚN GONADOTROPINA EN BAJA RESPONDEDORAS CON PROTOCOLO AGONISTA

Nº EMBRIONES CRIOPRESERVADOS	MEDIA	MEDIANA	D. TIP.	MÍNIMO	MÁXIMO	N
FSH urinaria	2.33	2.00	1.53	1.00	4.00	3
FSH recombinante	3.13	3.00	1.90	1.00	9.00	77

Datos perdidos: n=6 y 122 en FSH urinaria y recombinante en baja respondedoras con protocolo agonista

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en el número de embriones crio preservados entre ciclos con hormona folitropina urinaria y hormona folitropina recombinante en mujeres baja respondedoras con protocolo agonista ($p=0.5011$; test de la U de Mann-Whitney).

TABLA 37:

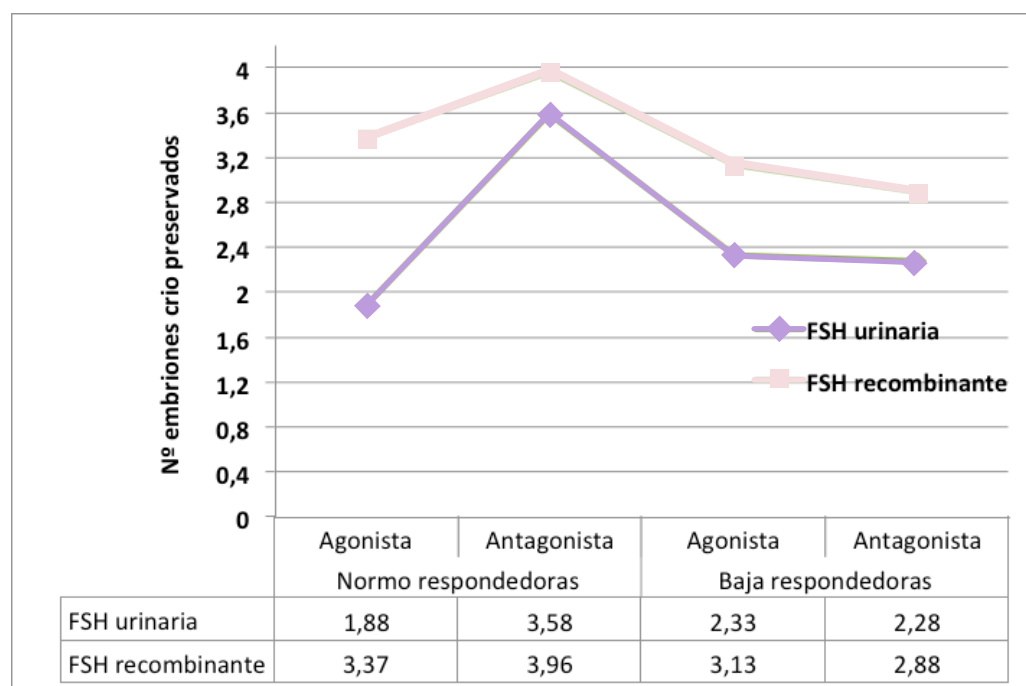
Nº DE EMBRIONES CRIO PRESERVADOS SEGÚN GONADOTROPINA EN BAJA RESPONDEDORAS CON PROTOCOLO ANTAGONISTA

Nº EMBRIONES CRIOPRESERVADOS	MEDIA	MEDIANA	D. TIP.	MÍNIMO	MÁXIMO	N
FSH urinaria	2.28	2.00	1.40	1.00	6.00	32
FSH recombinante	2.88	2.00	2.47	1.00	14.00	41

Datos perdidos: n=81 y 66 en FSH urinaria y recombinante en baja respondedoras con protocolo antagonista

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en el número de embriones crio preservados entre ciclos con hormona folitropina urinaria y hormona folitropina recombinante en mujeres baja respondedoras con protocolo antagonista ($p=0.3483$; test de la U de Mann-Whitney). (Fig. 30)

FIGURA 30: Nº MEDIO DE EMBRIONES CRIO PRESERVADOS



5.7 DOSIS TOTAL DE MEDICAMENTO

TABLA 38:
DOSIS TOTAL DE MEDICAMENTO I EN NORMORESPONDEDORAS

DOSIS TOTAL MEDICAMENTO I	MEDIA	MEDIANA	D. TIP.	MÍNIMO	MÁXIMO	N
Protocolo Agonista	0.51	0.50	0.42	0.05	5.50	284
Protocolo Antagonista	1.03	1.00	0.36	0.25	2.25	387

Datos perdidos: n=8 y 14 en normo respondedoras con protocolo agonista y antagonista

TABLA 39:
DOSIS TOTAL DE MEDICAMENTO I EN BAJA RESPONDEDORAS

DOSIS TOTAL MEDICAMENTO I	MEDIA	MEDIANA	D. TIP.	MÍNIMO	MÁXIMO	N
Protocolo Agonista	0.58	0.45	0.72	0.05	6.50	203
Protocolo Antagonista	0.98	1.00	0.35	0.25	2.50	205

Datos perdidos: n=5 y 16 en normo respondedoras con protocolo agonista y antagonista

TABLA 40:
DOSIS TOTAL DE CETROIDE EN NORMORESPONDEDORAS

DOSIS TOTAL CETROIDE	MEDIA	MEDIANA	D. TIP.	MÍNIMO	MÁXIMO	N
Protocolo Agonista	-	-	-	-	-	-
Protocolo Antagonista	1.04	1.00	0.33	0.50	2.25	86

TABLA 41:
DOSIS TOTAL DE CETROIDE EN BAJA RESPONDEDORAS

DOSIS TOTAL CETROIDE	MEDIA	MEDIANA	D. TIP.	MÍNIMO	MÁXIMO	N
Protocolo Agonista	-					
Protocolo Antagonista	0.99	1.00	0.29	0.25	1.75	33

TABLA 42:
DOSIS TOTAL DE DECAPEPTYL EN NORMORESPONDEDORAS

DOSIS TOTAL DECAPEPTYL	MEDIA	MEDIANA	D. TIP.	MÍNIMO	MÁXIMO	N
Protocolo Agonista	0.51	0.50	0.42	0.05	5.50	284
Protocolo Antagonista	-	-	-	-	-	-

TABLA 43:
DOSIS TOTAL DE DECAPEPTYL EN BAJA RESPONDEDORAS

DOSIS TOTAL DECAPEPTYL	MEDIA	MEDIANA	D. TIP.	MÍNIMO	MÁXIMO	N
Protocolo Agonista	0.58	0.45	0.72	0.05	6.50	203
Protocolo Antagonista	-	-	-	-	-	-

TABLA 44:
DOSIS TOTAL DE ORGALUTRAN EN NORMORESPONDEDORAS

DOSIS TOTAL ORGALUTRAN	MEDIA	MEDIANA	D. TIP.	MÍNIMO	MÁXIMO	N
Protocolo Agonista	-	-	-	-	-	-
Protocolo Antagonista	1.03	1.00	0.36	0.25	2.25	301

TABLA 45:
DOSIS TOTAL DE ORGALUTRAN EN BAJA RESPONDEDORAS

DOSIS TOTAL ORGALUTRAN	MEDIA	MEDIANA	D. TIP.	MÍNIMO	MÁXIMO	N
Protocolo Agonista	-	-	-	-	-	-
Protocolo Antagonista	0.97	1.00	0.36	0.25	2.50	172

TABLA 46:
DOSIS TOTAL DE MEDICAMENTO I SEGÚN GONADOTROPINA EN NORMO RESPONDEDORAS

DOSIS TOTAL MEDICAMENTO I	MEDIA	MEDIANA	D. TIP.	MÍNIMO	MÁXIMO	N
Protocolo Agonista						
• FSH urinaria	0.44	0.45	0.12	0.20	0.70	22
• FSH recombinante	0.51	0.50	0.43	0.05	5.50	262
Protocolo Antagonista						
• FSH urinaria	1.02	1.00	0.33	0.25	2.00	252
• FSH recombinante	1.04	1.00	0.41	0.25	2.25	135

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en la dosis total del medicamento I, con independencia del fármaco, entre ciclos con FSH urinaria y FSH recombinante en normorespondedoras con protocolo agonista ni con protocolo antagonista ($p=0.2049$ y $p=0.9400$, respectivamente; test de la U de Mann-Whitney).

TABLA 47:
DOSIS TOTAL DE MEDICAMENTO I SEGÚN GONADOTROPINA EN BAJA RESPONDEDORAS

DOSIS TOTAL MEDICAMENTO I	MEDIA	MEDIANA	D. TIP.	MÍNIMO	MÁXIMO	N
Protocolo Agonista						
• FSH urinaria	0.43	0.45	0.05	0.35	0.50	9
• FSH recombinante	0.59	0.45	0.74	0.05	6.50	194
Protocolo Antagonista						
• FSH urinaria	1.04	1.00	0.35	0.25	2.00	106
• FSH recombinante	0.90	1.00	0.35	0.25	2.50	99

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en la dosis total del medicamento I, con independencia del fármaco, entre ciclos con FSH urinaria y FSH recombinante en baja respondedoras con protocolo agonista ($p=0.0779$; test de la U de Mann-Whitney); **habiéndose encontrado diferencias** estadísticamente significativas en la dosis total del medicamento I, entre ciclos con FSH urinaria y FSH recombinante en baja respondedoras con protocolo antagonista ($p=0.0022$; test de la U de Mann-Whitney).

TABLA 48:
DOSIS TOTAL DE MEDICAMENTO 2/3 EN NORMORESPONDEDORAS

DOSIS TOTAL MEDICAMENTO 2	MEDIA	MEDIANA	D. TIP.	MÍNIMO	MÁXIMO	N
Protocolo Agonista	2027.63	2025.00	716.22	100.00	4800.00	292
Protocolo Antagonista	1854.85	1800.00	652.27	100.00	3950.00	401

TABLA 49:
DOSIS TOTAL DE MEDICAMENTO 2/3 EN BAJA RESPONDEDORAS

DOSIS TOTAL MEDICAMENTO 2	MEDIA	MEDIANA	D. TIP.	MÍNIMO	MÁXIMO	N
Protocolo Agonista	2199.00	2100.00	716.36	100.00	4125.00	208
Protocolo Antagonista	2242.06	2250.00	763.30	150.00	4950.00	220

TABLA 50:
DOSIS TOTAL DE FSH URINARIA EN NORMORESPONDEDORAS

DOSIS TOTAL FSH URINARIA	MEDIA	MEDIANA	D. TIP.	MÍNIMO	MÁXIMO	N
Protocolo Agonista	2110.23	1912.50	858.35	750.00	4200.00	22
Protocolo Antagonista	1814.48	1650.00	576.13	300.00	3600.00	259

TABLA 51:
DOSIS TOTAL DE FOSTIPUR EN BAJA RESPONDEDORAS

DOSIS TOTAL FSH URINARIA	MEDIA	MEDIANA	D. TIP.	MÍNIMO	Máximo	N
Protocolo Agonista	2200.00	2400.00	741.51	675.00	3000.00	9
Protocolo Antagonista	2059.51	2025.00	643.23	150.00	3900.00	113

TABLA 50:
DOSIS TOTAL DE FSH RECOMBINANTE EN NORMORESPONDEDORAS

DOSIS TOTAL FSH RECOMBINANTE	MEDIA	MEDIANA	D. TIP.	MÍNIMO	MÁXIMO	N
Protocolo Agonista	2020.90	2025.00	704.85	100.00	4800.00	270
Protocolo Antagonista	1928.48	1800.00	768.87	100.00	3950.00	142

TABLA 52:
DOSIS TOTAL DE FSH RECOMBINANTE EN BAJA RESPONDEDORAS

DOSIS TOTAL FSH RECOMBINANTE	MEDIA	MEDIANA	D. TIP.	MÍNIMO	MÁXIMO	N
Protocolo Agonista	2198.95	2075.00	717.14	100.00	4125.00	199
Protocolo Antagonista	2434.85	2250.00	832.77	700.00	4950.00	107

TABLA 53:
DOSIS TOTAL DE MEDICAMENTO 2/3 SEGÚN GONADOTROPINA EN NORMO RESPONDEDORAS

DOSIS TOTAL MEDICAMENTO 2/3	MEDIA	MEDIANA	D. TIP.	MÍNIMO	MÁXIMO	N
Protocolo Agonista						
• FSH urinaria	2110.23	1912.50	858.35	750.00	4200.00	22
• FSH recombinante	2020.90	2025.00	704.85	100.00	4800.00	270
Protocolo Antagonista						
• FSH urinaria	1814.48	1650.00	576.13	300.00	3600.00	259
• FSH recombinante	1928.48	1800.00	768.87	100.00	3950.00	142

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en la dosis total del medicamento 2/3, entre ciclos con FSH urinaria y FSH recombinante en normorespondedoras con protocolo agonista y con protocolo antagonista ($p=0.8384$ y $p=0.1205$, respectivamente; test de la U de Mann-Whitney).

TABLA 54:
DOSIS TOTAL DE MEDICAMENTO 2/3 SEGÚN GONADOTROPINA EN BAJA RESPONDEDORAS

DOSIS TOTAL MEDICAMENTO 2/3	MEDIA	MEDIANA	D. TIP.	MÍNIMO	MÁXIMO	N
Protocolo Agonista						
• FSH urinaria	2200.00	2400.00	741.51	675.00	3000.00	9
• FSH recombinante	2198.95	2075.00	717.14	100.00	4125.00	199
Protocolo Antagonista						
• FSH urinaria	2059.51	2025.00	643.23	150.00	3900.00	113
• FSH recombinante	2434.85	2250.00	832.77	700.00	4950.00	107

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en la dosis total del medicamento 2/3, entre ciclos con FSH urinaria y FSH recombinante en baja respondedoras con protocolo agonista ($p=0.5106$; test de la U de Mann-Whitney); **habiéndose encontrado diferencias** estadísticamente significativas en la dosis total del medicamento 2/3 entre ciclos con FSH recombinante y FSH urinaria en baja respondedoras con protocolo antagonista ($p=0.0016$; test de la U de Mann-Whitney).

5.8 DÍAS TOTAL MEDICACIÓN

TABLA 55:
Nº TOTAL DE DÍAS DE MEDICAMENTO 1 EN NORMORESPONDEDORAS

Nº TOTAL DÍAS MEDICAMENTO 1	MEDIA	MEDIANA	D. TIP.	MÍNIMO	MÁXIMO	N
Protocolo Agonista	9.45	10.00	2.30	1.00	22.00	284
Protocolo Antagonista	4.09	4.00	1.41	1.00	9.00	387

Datos perdidos: n=8 y 14 en normo respondedoras con protocolo agonista y antagonista

TABLA 56:
Nº TOTAL DE DÍAS DE MEDICAMENTO 1 EN BAJA RESPONDEDORAS

Nº TOTAL DÍAS MEDICAMENTO 1	MEDIA	MEDIANA	D. TIP.	MÍNIMO	MÁXIMO	N
Protocolo Agonista	9.40	9.00	2.03	1.00	18.00	203
Protocolo Antagonista	3.91	4.00	1.41	1.00	10.00	205

Datos perdidos: n=5 y 15 en normo respondedoras con protocolo agonista y antagonista

TABLA 57:
Nº TOTAL DE DÍAS DE CETROTIDE EN NORMORESPONDEDORAS

Nº TOTAL DÍAS CETROTIDE	MEDIA	MEDIANA	D. TIP.	MÍNIMO	MÁXIMO	N
Protocolo Agonista	-	-	-	-	-	-
Protocolo Antagonista	4.17	4.00	1.33	2.00	9.00	86

TABLA 58:
Nº TOTAL DE DÍAS DE CETROTIDE EN BAJA RESPONDEDORAS

Nº TOTAL DÍAS CETROIDE	MEDIA	MEDIANA	D. TIP.	MÍNIMO	MÁXIMO	N
Protocolo Agonista	-	-	-	-	-	-
Protocolo Antagonista	3.97	4.00	1.16	1.00	7.00	33

TABLA 59:
Nº TOTAL DE DÍAS DE DECAPEPTYL EN NORMORESPONDEDORAS

Nº TOTAL DÍAS DECAPEPTYL	MEDIA	MEDIANA	D. TIP.	MÍNIMO	MÁXIMO	N
Protocolo Agonista	9.45	10.00	2.30	1.00	22.00	284
Protocolo Antagonista	-	-	-	-	-	-

TABLA 60:
Nº TOTAL DE DÍAS DE DECAPEPTYL EN BAJA RESPONDEDORAS

Nº TOTAL DÍAS DECAPEPTYL	MEDIA	MEDIANA	D. TIP.	MÍNIMO	MÁXIMO	N
Protocolo Agonista	9.40	9.00	2.03	1.00	18.00	203
Protocolo Antagonista	-	-	-	-	-	-

TABLA 61:
Nº TOTAL DE DÍAS DE ORGALUTRAN EN NORMORESPONDEDORAS

DOSIS TOTAL ORGALUTRAN	MEDIA	MEDIANA	D. TIP.	MÍNIMO	MÁXIMO	N
Protocolo Agonista	-	-	-	-	-	-
Protocolo Antagonista	4.07	4.00	1.43	1.00	9.00	301

TABLA 62:
Nº TOTAL DE DÍAS DE ORGALUTRAN EN BAJA RESPONDEDORAS

Nº TOTAL DÍAS ORGALUTRAN	MEDIA	MEDIANA	D. TIP.	MÍNIMO	MÁXIMO	N
Protocolo Agonista	-	-	-	-	-	-
Protocolo Antagonista	3.90	4.00	1.46	1.00	10.00	172

TABLA 63:
Nº TOTAL DE DÍAS DE MEDICAMENTO I SEGÚN GONADOTROPINA EN NORMO RESPONDEDORAS

TOTAL DÍAS MEDICAMENTO I	MEDIA	MEDIANA	D. TIP.	MÍNIMO	MÁXIMO	N
Protocolo Agonista						
• FSH urinaria	8.82	9.00	2.42	4.00	14.00	22
• FSH recombinante	9.51	10.00	2.28	1.00	22.00	262
Protocolo Antagonista						
• FSH urinaria	4.10	4.00	1.31	1.00	8.00	252
• FSH recombinante	4.08	4.00	1.58	1.00	9.00	135

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en el número total de días del medicamento I, entre ciclos con FSH urinaria y FSH recombinante en normo-respondedoras con protocolo agonista y con protocolo antagonista ($p=0.2157$ y $p=0.5899$, respectivamente; test de la U de Mann-Whitney).

TABLA 64:
Nº TOTAL DE DÍAS DE MEDICAMENTO I SEGÚN GONADOTROPINA EN BAJA RESPONDEDORAS

TOTAL DÍAS MEDICAMENTO I	MEDIA	MEDIANA	D. TIP.	MÍNIMO	MÁXIMO	N
Protocolo Agonista						
• FSH urinaria	8.67	9.00	1.00	7.00	10.00	9
• FSH recombinante	9.43	9.00	2.06	1.00	18.00	194
Protocolo Antagonista						
• FSH urinaria	4.18	4.00	1.39	1.00	8.00	106
• FSH recombinante	3.62	4.00	1.38	1.00	10.00	99

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en el número total de días del medicamento I, entre ciclos con FSH urinaria y FSH recombinante en normo-respondedoras con protocolo agonista ($p=0.0918$; test de la U de Mann-Whitney); **habiéndose encontrado diferencias** estadísticamente significativas en el número total de días del medicamento I, entre ciclos con FSH urinaria y FSH recombinante en bajas respondedoras con protocolo antagonista ($p=0.0022$; test de la U de Mann-Whitney).

TABLA 65:
Nº TOTAL DE DÍAS DE MEDICAMENTO 2/3 EN NORMORESPONDEDORAS

TOTAL DÍAS MEDICAMENTO 2/3	MEDIA	MEDIANA	D. TIP.	MÍNIMO	MÁXIMO	N
Protocolo Agonista	9.57	10.00	2.53	1.00	22.00	292
Protocolo Antagonista	11.78	10.00	4.58	1.00	26.00	403

TABLA 66:
Nº TOTAL DE DÍAS DE MEDICAMENTO 2/3 EN BAJA RESPONDEDORAS

TOTAL DÍAS MEDICAMENTO 2/3	MEDIA	MEDIANA	D. TIP.	MÍNIMO	MÁXIMO	N
Protocolo Agonista	9.48	9.00	1.92	1.00	18.00	208
Protocolo Antagonista	11.85	10.00	4.52	1.00	26.00	220

TABLA 67:
Nº TOTAL DE DÍAS DE FSH URINARIA EN NORMORESPONDEDORAS

Nº TOTAL DÍAS FSH URINARIA	MEDIA	MEDIANA	D. TIP.	MÍNIMO	MÁXIMO	N
Protocolo Agonista	10.68	9.50	4.59	4.00	20.00	22
Protocolo Antagonista	12.94	11.00	5.08	2.00	26.00	259

TABLA 68:
Nº TOTAL DE DÍAS DE FSH URINARIA EN BAJA RESPONDEDORAS

Nº TOTAL DÍAS FSH URINARIA	MEDIA	MEDIANA	D. TIP.	MÍNIMO	MÁXIMO	N
Protocolo Agonista	8.67	9.00	1.00	7.00	10.00	9
Protocolo Antagonista	13.92	13.00	5.35	1.00	26.00	113

TABLA 69:
Nº TOTAL DE DÍAS DE FSH RECOMBINANTE EN NORMORESPONDEDORAS

TOTAL DÍAS FSH RECOMBINANTE	MEDIA	MEDIANA	D. TIP.	MÍNIMO	MÁXIMO	N
Protocolo Agonista	9.48	10.00	2.27	1.00	22.00	270
Protocolo Antagonista	9.81	10.00	2.14	1.00	16.00	142

TABLA 70:
Nº TOTAL DE DÍAS DE FSH RECOMBINANTE EN BAJA RESPONDEDORAS

TOTAL DÍAS FSH RECOMBINANTE	MEDIA	MEDIANA	D. TIP.	MÍNIMO	MÁXIMO	N
Protocolo Agonista	9.52	9.00	1.94	1.00	18.00	199
Protocolo Antagonista	9.66	10.00	1.61	6.00	14.00	107

TABLA 71:
Nº TOTAL DE DÍAS DE MEDICAMENTO 2/3 SEGÚN GONADOTROPINA EN NORMO RESPONDEDORAS

TOTAL DÍAS MEDICAMENTO 2/3	MEDIA	MEDIANA	D. TIP.	MÍNIMO	MÁXIMO	N
Protocolo Agonista						
• FSH urinaria	10.68	9.50	4.59	4.00	20.00	22
• FSH recombinante	9.48	10.00	2.27	1.00	22.00	270
Protocolo Antagonista						
• FSH urinaria	12.94	11.00	5.08	2.00	26.00	259
• FSH recombinante	9.81	10.00	2.14	1.00	16.00	142

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en el número total de días del medicamento 2/3, entre ciclos con FSH urinaria y FSH recombinante en normo-respondedoras con protocolo agonista ($p=0.6169$; test de la U de Mann-Whitney); habiéndose encontrado diferencias estadísticamente significativas en el número total de días del medicamento 2/3, entre ciclos con FSH urinaria y FSH recombinante en normo respondedoras con protocolo antagonista ($p<0.0001$; test de la U de Mann-Whitney).

TABLA 72:
Nº TOTAL DE DÍAS DE MEDICAMENTO 2/3 SEGÚN GONADOTROPINA EN BAJA RESPONDEDORAS

TOTAL DÍAS MEDICAMENTO 2/3	MEDIA	MEDIANA	D. TIP.	MÍNIMO	MÁXIMO	N
Protocolo Agonista						
• FSH urinaria	8.67	9.00	1.00	7.00	10.00	9
• FSH recombinante	9.52	9.00	1.94	1.00	18.00	199
Protocolo Antagonista						
• FSH urinaria	13.92	13.00	5.35	1.00	26.00	113
• FSH recombinante	9.66	10.00	1.61	6.00	14.00	107

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en el número total de días del medicamento 2/3, entre ciclos con FSH urinaria y FSH recombinante en baja respondedoras con protocolo agonista ($p=0.0811$; test de la U de Mann-Whitney); **habiéndose encontrado diferencias** estadísticamente significativas en el número total de días del medicamento 2/3, entre ciclos con FSH urinaria y FSH recombinante en baja respondedoras con protocolo antagonista ($p<0.0001$; test de la U de Mann-Whitney).

5.9 CANCELACIONES

TABLA 73:
Nº DE CANCELACIONES SEGÚN GONADOTROPINA EN NORMO RESPONDEDORAS CON PROTOCOLO AGONISTA

GONADOTROPINA	FSH URINARIA		FSH RECOMBINANTE	
	N	%	N	%
Si	7	31.88	63	23.33
No	15	68.18	207	76.67
Total	22	100.00	270	100.00

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en la tasa de cancelación entre ciclos con hormona folitropina urinaria y hormona folitropina recombinante en mujeres normo respondedoras con protocolo agonista ($p=0.3700$; test de chi-cuadrado). De los 7 ciclos con FSH urinaria cancelados, el 42.9% (3 ciclos) se cancelaron por riesgo de hiperestimulación. Posteriormente en 1 de estos 3 ciclos se llegó a embarazo. De los 63 ciclos con FSH recombinante cancelados, el 31.7% (20 ciclos) se cancelaron por riesgo de hiperestimulación. Posteriormente en 8 de estos 20 ciclos se llegó a embarazo.

TABLA 74:
Nº DE CANCELACIONES SEGÚN GONADOTROPINA EN NORMO RESPONDEDORAS CON PROTOCOLO ANTAGONISTA

GONADOTROPINA	FSH URINARIA		FSH RECOMBINANTE	
	N	%	N	%
Si	51	19.69	35	24.65
No	208	80.31	107	75.35
Total	259	100.00	142	100.00

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en la tasa de cancelación entre ciclos con hormona folitropina urinaria y hormona folitropina recombinante en mujeres normo respondedoras con protocolo antagonista ($p=0.2475$; test de chi-cuadrado). De los 51 ciclos con FSH urinaria cancelados, el 43.1% (22 ciclos) se cancelaron por riesgo de hiperestimulación. Posteriormente en 8 de estos 22 ciclos se llegó a embarazo. De los 35 ciclos con FSH recombinante cancelados, el 45.7% (16 ciclos) se cancelaron por riesgo de hiperestimulación. Posteriormente en 12 de estos 16 ciclos se llegó a embarazo.

TABLA 75:
Nº DE CANCELACIONES SEGÚN GONADOTROPINA EN BAJA RESPONDEDORAS CON PROTOCOLO AGONISTA

GONADOTROPINA	FSH URINARIA		FSH RECOMBINANTE	
	N	%	N	%
Si	0	0.00	47	23.62
No	9	100.00	152	76.38
Total	9	100.00	199	100.00

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en tasa de cancelación entre ciclos con hormona folitropina urinaria y hormona folitropinarecombinante en mujeres baja respondedoras con protocolo agonista ($p=0.2137$; Estadístico exacto de Fisher). De los 47 ciclos con FSH recombinante cancelados, el 19.1% (9 ciclos) se cancelaron por riesgo de hiperestimulación. Posteriormente en 3 de estos 9 ciclos se llegó a embarazo.

TABLA 76:
Nº DE CANCELACIONES SEGÚN GONADOTROPINA EN BAJA RESPONDEDORAS CON PROTOCOLO ANTAGONISTA

GONADOTROPINA	FSH URINARIA		FSH RECOMBINANTE	
	N	%	N	%
Si	25	22.12	24	22.43
No	88	77.88	83	77.57
Total	113	100.00	107	100.00

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en la tasa de cancelación entre ciclos con hormona folitropina urinaria y hormona folitropina recombinante en mujeres baja respondedoras con protocolo antagonista ($p=0.9565$; test de chi-cuadrado).

De los 25 ciclos con FSH urinaria cancelados, el 16% (4 ciclos) se cancelaron por riesgo de hiperestimulación. Posteriormente en 1 de estos 4 ciclos se llegó a embarazo.

De los 24 ciclos con FSH recombinante cancelados, el 16.7% (4 ciclos) se cancelaron por riesgo de hiperestimulación. Posteriormente en 2 de estos 4 ciclos se llegó a embarazo.

5.10 EMBARAZO / NO EMBARAZO

TABLA 77:
Nº DE EMBARAZOS SEGÚN GONADOTROPINA EN NORMO RESPONDEDORAS CON PROTOCOLO AGONISTA

GONADOTROPINA	FSH URINARIA		FSH RECOMBINANTE	
	N	%	N	%
Si	7	31.82	90	33.33
No	15	68.18	180	66.67
Total	22	100.00	270	100.00

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en la presencia/ausencia de embarazo entre ciclos con hormona folitropina urinaria y hormona folitropina recombinante en mujeres normo respondedoras con protocolo agonista ($p=0.8846$; test de chi-cuadrado).

TABLA 78:
Nº DE EMBARAZOS SEGÚN GONADOTROPINA EN NORMO RESPONDEDORAS CON PROTOCOLO ANTAGONISTA

GONADOTROPINA	FSH URINARIA		FSH RECOMBINANTE	
	N	%	N	%
Si	108	41.70	57	40.14
No	151	58.30	85	59.86
Total	259	100.00	142	100.00

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en la presencia/ausencia de embarazo entre ciclos con hormona folitropina urinaria y hormona folitropina recombinante en mujeres normo respondedoras con protocolo antagonista ($p=0.7617$; test de chi-cuadrado).

TABLA 79:
Nº DE EMBARAZO SEGÚN GONADOTROPINA EN BAJA RESPONDEDORAS CON PROTOCOLO AGONISTA

GONADOTROPINA	FSH URINARIA		FSH RECOMBINANTE	
	N	%	N	%
Embarazo				
Si	2	22.22	68	34.17
No	7	77.78	131	65.83
Total	9	100.00	199	100.00

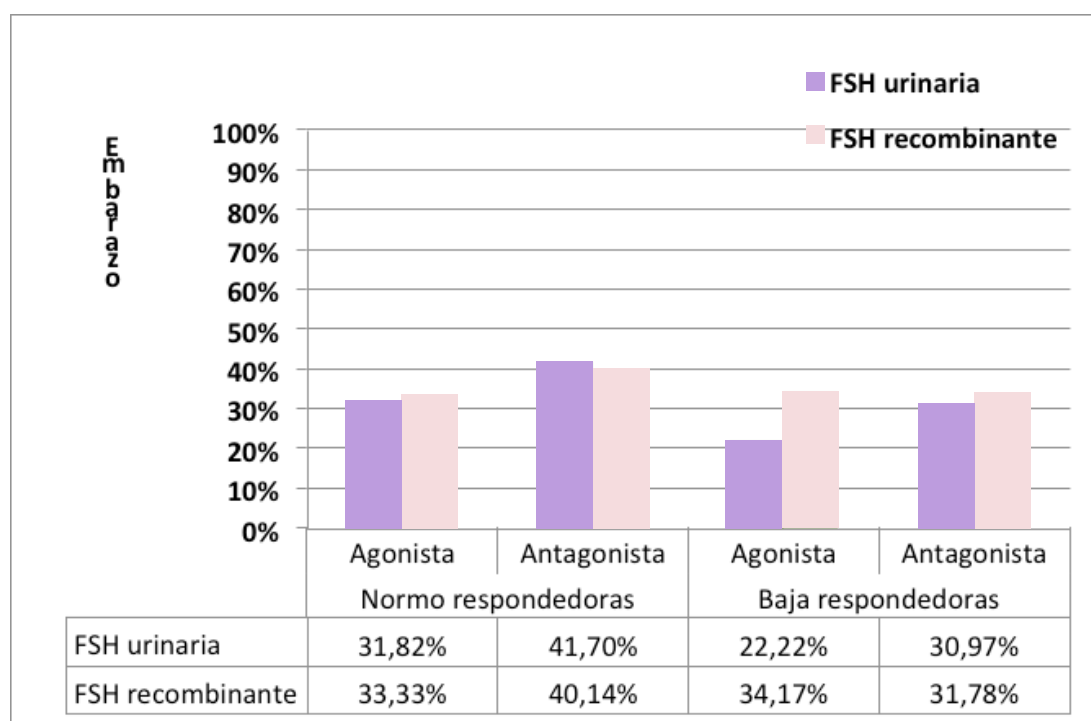
No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en la presencia/ausencia de embarazo entre ciclos con hormona folitropina urinaria y hormona folitropina recombinante en mujeres baja respondedoras con protocolo agonista ($p=0.7209$; Estadístico exacto de Fisher).

TABLA 80:
Nº DE EMBARAZOS SEGÚN GONADOTROPINA EN BAJA RESPONDEDORAS CON PROTOCOLO ANTAGONISTA

GONADOTROPINA	FSH URINARIA		FSH RECOMBINANTE	
	N	%	N	%
Embarazo				
Si	35	30.97	34	31.78
No	78	69.03	73	68.22
Total	113	100.00	107	100.00

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en la presencia/ausencia de embarazo entre ciclos con hormona folitropina urinaria y hormona folitropina recombinante en mujeres baja respondedoras con protocolo antagonista ($p=0.8980$; test de chi-cuadrado). (Fig. 31)

FIGURA 31: PORCENTAJE DE EMBARAZOS



5.11 SÍNDROME DE HIPERESTIMULACIÓN OVÁRICA

TABLA 81:
SD. HIPERESTIMULACIÓN OVÁRICA SEGÚN GONADOTROPINA EN NORMO RESPONDEDORAS CON PROT. AGONISTA

GONADOTROPINA	FSH URINARIA		FSH RECOMBINANTE	
	N	%	N	%
Sdhiperestimulación ovárica				
Si	0	0.00	3	1.11
No	22	100.00	267	98.89
Total	22	100.00	270	100.00

TABLA 82:
SD. HIPERESTIMULACIÓN OVÁRICA SEGÚN GONADOTROPINA EN NORMO RESPONDEDORAS CON PROT. ANTAGONISTA

GONADOTROPINA	FSH URINARIA		FSH RECOMBINANTE	
	N	%	N	%
Sdhiperestimulación ovárica				
Si	3	1.16	2	1.41
No	256	98.84	140	98.59
Total	259	100.00	142	100.00

TABLA 83:
SD. HIPERESTIMULACIÓN OVÁRICA SEGÚN GONADOTROPINA EN BAJA RESPONDEDORAS CON PROTOCOLO AGONISTA

GONADOTROPINA	FSH URINARIA		FSH RECOMBINANTE	
	N	%	N	%
Sdhiperestimulación ovárica				
Si	0	0.00	1	0.50
No	9	100.00	198	99.50
Total	9	100.00	199	100.00

TABLA 84:
SD. HIPERESTIMULACIÓN OVÁRICA SEGÚN GONADOTROPINA EN BAJA RESPONDEDORAS CON PROT. ANTAGONISTA

GONADOTROPINA	FSH URINARIA		FSH RECOMBINANTE	
	N	%	N	%
Sdhiperestimulación ovárica				
Si	1	0.88	1	0.93
No	112	99.12	106	99.07
Total	113	100.00	107	100.00

5.12 NACIDO / NO NACIDO

TABLA 85:

NACIDOS SEGÚN GONADOTROPINA EN NORMO RESPONDEDORAS CON PROTOCOLO AGONISTA

GONADOTROPINA	FSH URINARIA		FSH RECOMBINANTE	
	N	%	N	%
Nacido				
Si	4	57.14	66	73.33
No	2	28.57	12	13.33
No conocido	1	14.29	12	13.33
Total	7	100.00	90	100.00

TABLA 86:

NACIDOS SEGÚN GONADOTROPINA EN NORMO RESPONDEDORAS CON PROTOCOLO ANTAGONISTA

GONADOTROPINA	FSH URINARIA		FSH RECOMBINANTE	
	N	%	N	%
Nacido				
Si	80	74.07	37	64.91
No	17	15.74	8	14.04
No conocido	11	10.19	12	21.05
Total	108	100.00	57	100.00

TABLA 87:

NACIDOS SEGÚN GONADOTROPINA EN BAJA RESPONDEDORAS CON PROTOCOLO AGONISTA

GONADOTROPINA	FSH URINARIA		FSH RECOMBINANTE	
	N	%	N	%
Nacido				
Si	2	100.00	51	75.00
No	0	0.00	15	22.06
No conocido	-	-	2	2.94
Total	2	100.00	68	100.00

TABLA 88:

NACIDOS SEGÚN GONADOTROPINA EN BAJA RESPONDEDORAS CON PROTOCOLO ANTAGONISTA

GONADOTROPINA	FSH URINARIA		FSH RECOMBINANTE	
	N	%	N	%
Nacido				
Si	24	68.57	19	55.88
No	8	22.86	13	38.24
No conocido	3	8.57	2	5.88
Total	35	100.00	34	100.00

5.13 NÚMERO DE NACIMIENTOS / PARTO

TABLA 89:
Nº DE NACIDOS SEGÚN GONADOTROPINA EN NORMO RESPONDEDORAS CON PROTOCOLO AGONISTA

GONADOTROPINA	FSH URINARIA		FSH RECOMBINANTE	
	N	%	N	%
1	3	75.00	56	84.45
2	1	25.00	10	15.15
Total	4	100.00	66	100.00

TABLA 90:
Nº DE NACIDOS SEGÚN GONADOTROPINA EN NORMO RESPONDEDORAS CON PROTOCOLO ANTAGONISTA

GONADOTROPINA	FSH URINARIA		FSH RECOMBINANTE	
	N	%	N	%
1	57	71.25	30	81.08
2	21	26.25	7	18.92
3	2	2.50	-	-
Total	80	100.00	37	100.00

TABLA 91:
Nº DE NACIDOS SEGÚN GONADOTROPINA EN BAJA RESPONDEDORAS CON PROTOCOLO AGONISTA

GONADOTROPINA	FSH URINARIA		FSH RECOMBINANTE	
	N	%	N	%
1	2	100.00	37	72.55
2	-	-	14	27.45
Total	2	100.00	51	100.00

TABLA 92:
Nº DE NACIDOS SEGÚN GONADOTROPINA EN BAJA RESPONDEDORAS CON PROTOCOLO ANTAGONISTA

GONADOTROPINA	FSH URINARIA		FSH RECOMBINANTE	
	N	%	N	%
1	19	79.17	13	68.42
2	5	20.83	6	31.58
Total	24	100.00	19	100.00

Computando el número total de niños nacidos, obtenemos:

- En mujeres normo respondedoras con protocolo agonista, 5 niños nacieron bajo el tratamiento FSH urinaria y 76 niños bajo FSH recombinante.
- En mujeres normo respondedoras con protocolo antagonista, 105 niños nacieron bajo el tratamiento FSH urinaria y 44 niños bajo FSH recombinante.
- En mujeres baja respondedoras con protocolo agonista, 2 niños nacieron bajo el tratamiento FSH urinaria y 65 niños bajo FSH recombinante.
- En mujeres baja respondedoras con protocolo antagonista, 29 niños nacieron bajo el tratamiento FSH urinaria y 25 niños bajo FSH recombinante

Los datos trabajados para estos resultados de nacidos podrían estar sesgados por la falta de información en el seguimiento de los embarazos de niños nacidos, por este motivo no serán tenidos en cuenta para el cálculo de eficacia o coste y sólo se tendrán en cuenta los datos de embarazo.

5.14 GASTO EN GONADOTROPINAS

TABLA 93:
Nº GASTO GLOBAL EN GONADOTROPINAS

	Nº CICLOS	OVOCITO	EMBRIÓN	E. CONGELADO	EMBARAZO	COSTE TOTAL
Normo respondedores						
Agonista y FSH urinaria	22	19	15	8	7	11.127,75 €
Agonista y FSH recombinante	270	233	204	110	90	204.295,52 €
Antagonista y FSH urinaria	259	234	203	98	108	113.956,50 €
Antagonista y FSH recombinante	142	125	104	57	57	102.831,41 €
Baja respondedoras						
Agonista y FSH urinaria	9	9	9	3	2	4.554,00 €
Agonista y FSH recombinante	199	170	149	77	68	164.801,58 €
Antagonista y FSH urinaria	113	94	86	32	35	57.324,75 €
Antagonista y FSH recombinante	107	91	82	41	34	98.147,02 €

TABLA 94:
COSTE / VARIABLE

	COSTE / OVOCITO	COSTE / EMBRIÓN	COSTE / CONGELADO	CICLOS / EMBARAZO	COSTE / EMBARAZO
Normo respondedores					
Agonista y FSH urinaria	585,67 €	741,85 €	1.390,97 €	3,14	1.589,68 €
Agonista y FSH recombinante	876,80 €	1.001,45 €	1.857,23 €	3,00	2.269,95 €
Antagonista y FSH urinaria	486,99 €	561,36 €	1.162,82 €	2,40	1.055,15 €
Antagonista y FSH recombinante	822,65 €	988,76 €	1.804,06 €	2,49	1.804,06 €
Baja respondedoras					
Agonista y FSH urinaria	506,00 €	506,00 €	1.518,00 €	4,50	2.277,00 €
Agonista y FSH recombinante	969,42 €	1.106,05 €	2.140,28 €	2,93	2.423,55 €
Antagonista y FSH urinaria	609,84 €	666,57 €	1.791,40 €	3,23	1.637,85 €
Antagonista y FSH recombinante	1.078,54 €	1.196,91 €	2.393,83 €	3,15	2.886,68 €





6 DISCUSIÓN

Desde el primer embarazo conseguido con gonadotropinas recombinantes se han desarrollado múltiples estudios comparativos entre éstas y las urinarias con el fin de establecer diferencias en términos de eficacia. Muchos de estos estudios tienen tamaño muestral pequeño y por ello, diferentes autores los han intentado analizar conjuntamente para ganar tamaño y poder estadístico y hacer comparaciones.

Este, se trata de un estudio observacional retrospectivo que aporta la ventaja de poder incluir gran número de casos considerando pacientes con diferentes protocolos de tratamiento. No debe ser considerado un estudio de coste efectividad ya que evaluamos sólo los costes directos de gonadotropinas en nuestro centro, y no es posible la estimación de los costes indirectos como visitas médicas, horas de trabajo perdidas, tratamientos paralelos al proceso, o complicaciones de la propia estimulación. Se realiza, no obstante, un estudio económico comparativo en profundidad entre ambos fármacos en nuestro medio.

El objetivo principal de nuestro estudio fue evaluar **nº de ovocitos** obtenidos en pacientes sometidas a protocolos de estimulación ovárica con dos gonadotropina de diferente origen: urinario y recombinante. Para ello se analizaron variables clínicas y de laboratorio en cuatro subgrupos de pacientes, dependiendo el protocolo de estimulación, FSH en monoterapia para baja o normorespondedora, en base a los factores predictores establecidos: FSH, Estradiol y Edad. En todos ellos se administró para la supresión hipofisaria agonistas de la GnRh o antagonistas de la GnRh para facilitar el control del ciclo evitando picos prematuros de LH. La administración de agonista de la GnRh (GnRhag) se realizó en 2 protocolos diferentes de estimulación, protocolo corto y protocolo largo, que se diferencian por el momento de inicio de administración del análogo. En el protocolo largo la administración de GnRhag se inicia en el día 21 del ciclo (mitad de la fase lutea), con el fin de inhibir la producción de hormonas hipofisarias endógenas en el ciclo siguiente y prevenir el pico prematuro de LH. En el protocolo corto el inicio de la administración es el primer día del ciclo hasta el día de la administración de la HCG (que desencadenará el pico de Lh a las 36-38h de su administración). Este protocolo induce inicialmente la producción de gonadotropinas endógenas y desensibiliza los receptores de GNRh, por lo que se inhibe la producción de FSH y LH endógenas previniendo el pico de LH. El protocolo corto induce al inicio de la estimulación un efecto “flare up” que permite que no se inhiba de forma absoluta la LH (84). En los protocolos de antagonista de la GnRH se introduce en el día 6º de forma fija (85) o flexible cuando existe un folículo mayor de 14mm (86), ya que ejerce un bloqueo de receptores hipofisarios inmediato. Hay pocos estudios que analicen la diferencia entre la supresión hipofisaria por agonistas y por antagonistas en pacientes sometidas a estimulación ovárica para FIV. Los estudios publicados no han reportado diferencias significativamente estadísticas en cuanto a la morfología de los ovocitos y no encuentran diferencias en cuanto a tasa de implantación o embarazo (87). Una revisión sistemática publicada en 2014 encuentra diferencias significativas entre los dos grupos de tratamiento en mujeres normorespondedoras en cuanto a dosis de gonadotropinas, días de tratamiento, niveles de estradiol y menor incidencia de Síndromes de hiperestimulación ovárica utilizando antagonistas de la GnRh (88) en nuestro trabajo no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en el número total de días de análogo/antagonista de la GnRh, entre ciclos con FSH urinaria y FSH recombinante en normo-respondedoras con protocolo agonista habiéndose encontrado diferencias estadísticamente significativas en el número total de días del medicamento, entre ciclos con FSH urinaria y FSH recombinante en bajas respondedoras con protocolo antagonista.

Desde 1995 (89) ya empezaron a publicarse trabajos en los que se comparaba la eficacia entre las diferentes gonadotropinas en el mercado, con resultados contrapuestos a favor y en contra,

no todos ellos sin conflicto de intereses, Serono, Organon, Ferring o IBSA promocionaron la realización de algunos de ellos.

En el año 2000 se publica el metanálisis de Daya y Gunby (90), que se actualiza en 2002 (91), obteniendo las primeras conclusiones en cuanto a eficacia de la FSHu-hp y FSHr .

Consideramos analizar como **objetivo principal** de nuestro estudio, **número de ovocitos / ovocitos MII recuperados**. Podíamos suponer que si observávamos diferencias en estas variables entre los grupos, éstas probablemente se traducirían también en diferencias en tasas de gestación. Analizamos el número de ovocitos totales recuperados entre ciclos con hormona folitropina urinaria y hormona folitropina recombinante y en los cuatro subgrupos no encontramos diferencias. Tampoco encontramos diferencias en el número de ovocitos MII o en el cociente ovocito MII/folículo puncionado, sin embargo, aunque no se encontraron diferencias entre la dosis total de FSH urinaria y FSH recombinante en pacientes nomorespondedoras, sí se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la dosis total del de FSHu-hp versus FSHr entre ciclos con FSH recombinante y FSH urinaria en baja respondedoras. Otros ensayos que han estudiado la eficacia de la FSHu hp frente FSHr basándose en la dosis de FSH y número de ovocitos MII recuperados en mujeres con sospecha de baja reserva ovárica, habían observado que la FSHr era superior que la urinaria en número de ovocitos recuperados y en dosis de medicación necesaria para ese número de ovocitos (92) (93) debido a su mayor potencia biológica. Hay quienes consideran que la bioactividad de la FSHr podría ser mayor, ya que las isoformas básicas tienen mayor afinidad por el receptor (94). Aunque estos resultados también podrían ser atribuidos a que se incluyeron mujeres jóvenes, menores de 38 años, y que el tamaño muestral era pequeño (93). En 2006 Mohamed A., publica un trabajo randomizado realizado sobre 257 mujeres mayores de 39 años con FSH mayor de 10 y/o estradiol mayor de 60 ng/ml. y los resultados de su estudio coinciden con los nuestros en una población similar. No encuentran diferencias en el número de ovocitos recuperados, pero si que en las pacientes tratadas con FSHu-hp se utilizaba una cantidad total de gonadotropinas significativamente menor que los pacientes tratados con FSHr (95). Estos hallazgos podrían explicarse por el contenido de isoformas ácidas de la FSHu-hp, y a la mayor vida media por la presencia de mayor contenido en ácido siálico (96). Las diferencias entre FSH recombinante y FSH urinaria, por lo tanto se refleja, en la actividad biológica y en la velocidad de eliminación.

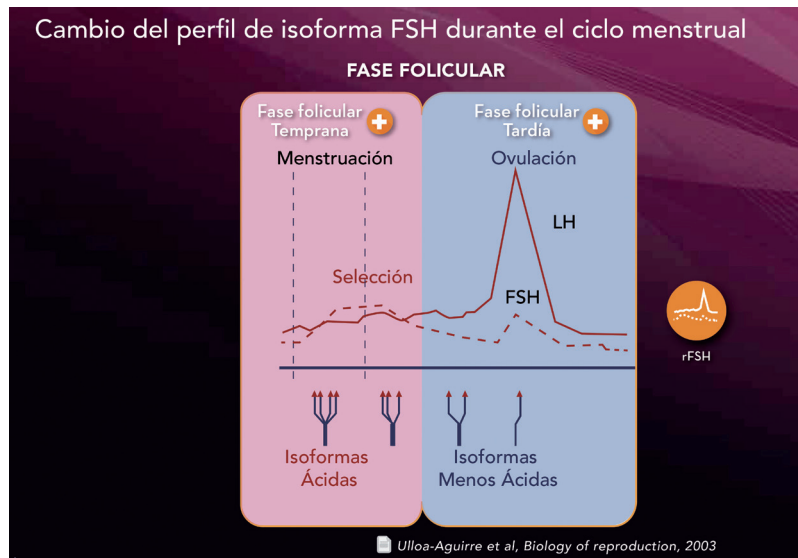
Las isoformas menos ácidas tiene una eliminación más rápida y por tanto una menor vida media que las isoformas ácidas (97) (98) (99) (100) y se podría traducir en una mejor maduración y secreción de estradiol folicular que la isoforma menos ácida. (Fig. 32)

FIGURA 32



Sabemos con certeza que en el ciclo ovárico fisiológico, las isoformas ácidas actúan en la primera parte de la fase folicular y que las más básicas lo hacen en la fase preovulatoria cuando los niveles estrógenicos están más elevados (101). (Fig. 33)

FIGURA 33

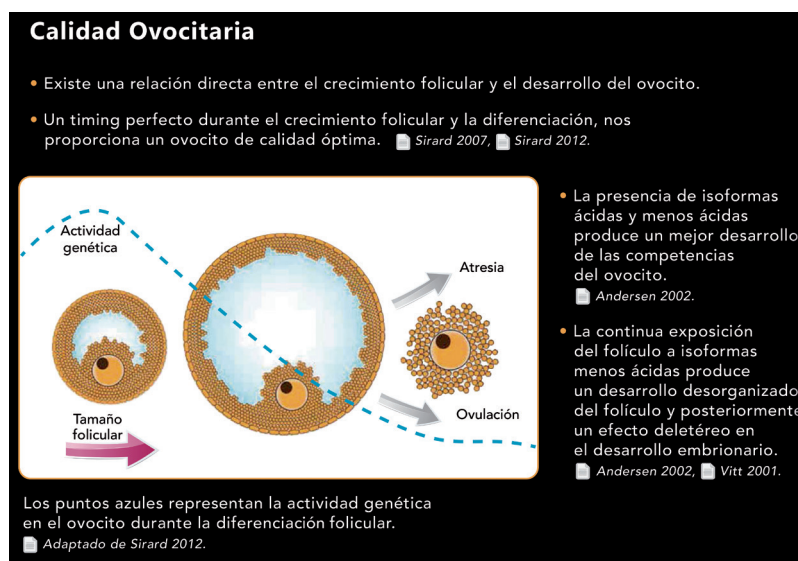


La madurez de los ovocitos y su desarrollo por lo tanto pueden estar vinculados a la naturaleza de isoformas de FSH utilizadas para la estimulación ovárica (102) (103)

El cambio progresivo hacia más isoformas básicas de FSH en la fase folicular y periovulatoria puede tener efectos importantes en el desarrollo de los folículos y de los ovocitos (104).

(Fig. 34)

FIGURA 34



La recombinante, menos ácida, se ha demostrado que induce el desarrollo de más folículos antrales in vitro a dosis más bajas (105). En nuestro estudio no encontramos diferencia en el número de folículos mayores de 16mm en el momento de la HCG en ninguno de los grupos a pesar de utilizar dosis similares. Sin embargo, esta forma FSH menos ácida tiene el tiempo de cultivo de folículos más largo que podría ejercer un efecto deletéreo sobre la maduración del ovocito y el desarrollo del el embrión. Estas diferencias en el efecto de las isoformas de FSH en los patrones de desarrollo folicular sugieren que el desarrollo de los ovocitos esta probablemente

influenciado en última instancia por un equilibrio apropiado de la diferenciación secuencial, y que este equilibrio está fuertemente influenciado por la distribución de ambas isoformas de FSH. Estudios recientes, observan que los protocolos secuenciales pueden proporcionar más ovocitos maduros y mejor calidad embrionaria que en los que se utiliza de forma única FSHr o FSHu-Hp, por reproducir el patrón de isoformas de la FSH de un ciclo fisiológico. Las formas más ácidas, en la primera parte de la fase folicular y las menos ácidas, en la fase preovulatoria (106).

Existen otros factores de gran importancia que podrían afectar en la **calidad ovocitaria** en los ciclos estimulados, sin duda el más importante es la edad, los niveles basales de FSH, la supresión profunda de LH durante la estimulación y los niveles de estradiol por folículo en crecimiento. Los niveles de estradiol y andrógenos está demostrado que afectan la maduración del ovocito a la tasa de fecundación y podrían contribuir al desarrollo embrionario (107) (108). En el ciclo ovulatorio de la mujer son necesarias las dos gonadotropinas: **FSH y LH**. El papel de la LH en la foliculogénesis y la maduración ovocitaria está demostrado y los niveles de la misma varían de una mujer a otra y probablemente dependen de la secreción endógena de esta hormona. Unos niveles excesivamente elevados podrían poner en peligro los ciclos de estimulación ovárica por luteinización prematura de los folículos en desarrollo y de la misma manera podrían ser negativos los niveles excesivamente suprimidos de LH y poner en riesgo los resultados de la TRA.

En la segunda mitad del ciclo, es importante recordar que de forma fisiológica ya existen receptores de LH para asegurar el desarrollo y maduración del ovocito.

Como argumentábamos al principio de la discusión, todos los tratamientos de estimulación ovárica en el momento actual precisan de supresión hipofisaria durante la estimulación y por ello se produce una situación transitoria de hipogonadismo hipogonadotropo en la mujer, con lo cual podríamos pensar necesaria la suplementación con LH exógena, sin embargo hay artículos que ponen de manifiesto que la cantidad residual de LH endógena que queda después de la administración de análogo o antagonista de GnRh, son suficientes para el logro de una estimulación ovárica adecuada en la mayoría de los pacientes y que no influyen sobre las tasas de embarazos evolutivos logradas (109). Si bien es cierto, existirá un grupo de pacientes, alrededor de un 6% (110), que se beneficiarán de la aportación exógena de LH.

La FSHr producida por recombinación genética en Hanster Chino (111), tiene la ventaja de estar libre de proteínas urinarias y de actividad LH indetectable. La FSHu-hp obtenida de orina de mujeres menopáusicas, tras los procesos de ultrafiltración, tampoco presenta proteínas extrañas pero aunque los procesos de elaboración garantizan mínimas cantidades de LH, es imposible obtener un producto libre completamente de esta acción. Diferentes ensayos han sugerido el efecto negativo de esta actividad LH sobre el éxito de la TRA (112) (113). Otros sugieren, que esta misma acción LH podría ser beneficiosa para la consecución del embarazo. E

En el afán de utilizar una FSHr absolutamente pura, algunos autores han demostrado que los niveles profundamente suprimidos de LH podrían ser negativos, implicando mayor tasa de abortos e indirectamente menor tasa de éxito en la TRA (114) (115).

Por este motivo algunos han aconsejado la suplementación de LH exógena en los ciclos en los que se utilice FSHr fundamentalmente en mujeres jóvenes con supresión hipofisaria con análogo de la GnRh (116) (117) (118).

Tras el análisis del objetivo principal, número de ovocitos y calidad de los mismo medida en número de **ovocitos en MII recuperados**, (no diferencias), cabía esperar no encontrar tampoco diferencias estadísticamente significativas en el número de **embriones transferidos** ni criopreservados en ninguno de los grupos ni subgrupos, sin dejar de tener en cuenta los tamaños muestrales dispares en algunos de ellos. Esta última variable, **embriones criopreservados**, hace referencia a la tasa acumulada de gestación, no sólo debemos considerar la probabilidad de gestación con la transferencia de embriones en fresco si no la tasa potencial de gestación que estaríamos despreciando con aquellos embriones criopreservados.

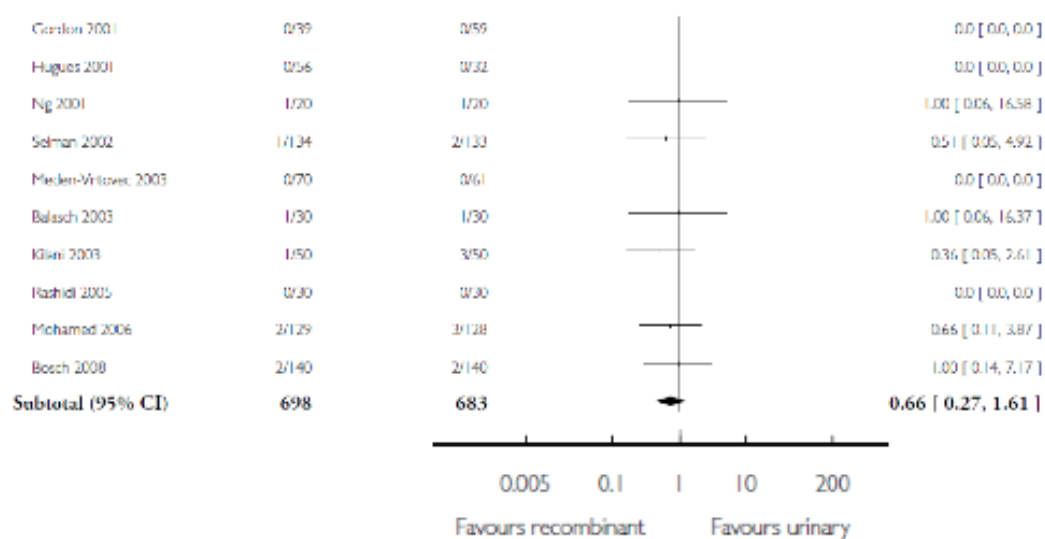
Pues bien, en este caso, tampoco hemos encontrado diferencias entre ninguno de los grupos o subgrupos en nuestro estudio. Pocos trabajos incluyen los embriones criopreservados en sus análisis, en la revisión Cochrane 2012, de 28 trabajos en los que se analizaba la variable nacido vivo, tan solo se consideraba la variable embriones criopreservados en tres de ellos, sin encontrar tampoco evidencia de diferencias estadísticamente significativas. Después de este profundo análisis de las variables previas, no cabe duda que los resultados en cuanto a **tasa de embarazo**, en nuestro estudio fueron equivalentes sin diferencias en alguno de los casos. Al-Inany (119), en su metanálisis de 20 trabajos randomizados controlados ya sugirió la igualdad en eficacia de ambas FSH no encontrándose diferencias estadísticamente significativas en tasas de embarazo clínico por ciclo iniciado, posteriormente el trabajo de Antonino Abate, sobre 400 mujeres menores de 38 años reitera las mismas conclusiones. No encuentra diferencias en tasa de gestación clínica, gestación evolutiva o abortos, en mujeres de buen pronóstico que realizan estimulaciones con FSHu-hp versus FSHr (120). Tampoco en los estudios que se realizaron en mujeres con patología ovulatoria, como el síndrome de ovarios poliquísticos, se encontraron diferentes niveles de eficacia.

Pues si bien no parece haber dudas sobre la eficacia, medicina basada evidencia, (121) debemos evaluar que tampoco existan en **seguridad**.

En general, el mayor problema que seguridad que tienen todas las gonadotropinas para estimulación ovárica es el **síndrome de hiperestimulación ovárica**. La bibliografía acepta una frecuencia de SHO que oscila entre el 0.6 y el 10% mientras que la frecuencia del grave oscila entre el 0,5 y el 2%. Según la última revisión Cochrane de Al-Inanay (122), parece que el uso de antagonistas disminuye su frecuencia. Los resultados para esta variable en nuestro estudio no son evaluables debido a la falta aparición de esta entidad en nuestras pacientes, el uso creciente de antagonistas en las estimulaciones ováricas en los últimos años y la utilización de los análogos de la Gn Rh como inductor de ovulación es estos ciclos, evitando el uso de HCGr, han conseguido que en el momento actual el Síndrome de hiperestimulación ovárica sea complicación anecdótica y solamente se presente algún caso aislado en forma leve.

Los estudios que durante los años han ido evaluando la seguridad de las diferentes FSH en número de SHO, no han demostrado diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los casos. En el siguiente grafico presentamos los resultados de aquellos estudios en los que no se ha detectado conflicto de intereses por parte de la industria y que justifican la evidencia de no diferencias (121). (Fig. 35)

FIGURA 35
FSHR VERSUS FSH- HP PARA SINDROME DE HIPERESTIMULACIÓN OVARICA



Varias han sido las preocupaciones que nos han inquietado sobre la seguridad de las formas urinarias de origen humano, por su trazabilidad y por la presencia de impurezas que podrían producir en la paciente mayor probabilidad de reacciones adversas.

La publicación de un análisis proteómico en 2009 de las FSH recombinantes y urinaria ponía en entredicho la seguridad de las gonadotropinas urinarias dado su posible contenido en proteínas de la membrana plasmática de priones, con el consiguiente potencial riesgo de desarrollar encefalopatía espongiforme transmisibles en las pacientes (123). A este respecto, la Agencia Europea del Medicamento (EMA) estableció una serie de recomendaciones para eliminar los agentes infecciosos priónicos, si estos estuviesen presentes en la orina de las mujeres donantes. C

Corresponderían a la alcalinización y nanofiltración de la misma, procesos siempre presentes en la elaboración de la FSHu-hp.

También como medida preventiva, para evitar posibles riesgos se recomendó que las mujeres donantes no provinieran del Reino Unido ni hubieran permanecido un largo periodo de tiempo en ese país.

La OMS, con respecto a las encefalopatías espongiformes, calificó a los productos procedentes de orina humana de igual infectividad que los procedentes de sangre humana (124). La European Society of Human Reproduction and Embriology como la Sociedad Española de Fertilidad mostraron su posicionamiento al respecto, dejan clara su posición, defendiendo la seguridad de las gonadotropinas urinarias.

A la vista de los resultados analizados hasta el momento, no existe duda para afirmar la igualdad en eficacia clínica y en seguridad de la FSH urinaria y FSH recombinante, no obstante, es necesario evaluar un aspecto más. La diferencia de precios entre unas y otras FSHs. En los primeros meses de 2016, la diferencia de precios ya se ha ido acortando, gracias a estudios que

han demostrado la igualdad de eficacia además de por otros factores como la finalización del tiempo de patente de algunas moléculas, dando paso a la aparición de otras biosimilares en el mercado. Todo ello ha contribuido a que los precios de algunas gonadotropinas recombinantes disminuyan hasta en un 30%.

Tras este profundo análisis, debemos evaluar el coste económico que supone para el sistema, tanto público como privado, la utilización de gonadotropinas suponiendo su igualdad en eficacia y seguridad. En primer lugar, evaluamos el coste, en forma de dosis utilizadas y días de estimulación ovárica ya que esto influiría en el número de ciclos necesarios para conseguir el embarazo (125). En nuestros resultados sí encontramos diferencias estadísticamente significativas en el **número total de días** de uso de gonadotropinas urinarias o recombinantes en todos los casos, cuando aplicamos protocolos con agonista de la GnRh; y en normo y baja respondedoras con protocolo antagonista de la GnRh. En los ciclos en los que se utilizaba FSHr se precisaban menos días de estimulación ovárica y por lo tanto, también precisarían menos controles médicos que no se han tenido en cuenta en el estudio económico. En este sentido, nuevamente encontramos amplia controversia en la literatura, estudios que demuestran mayor eficiencia de la FSHr sobre la FSHu-hp, probablemente debido a su mayor potencia (126) y consistencia a causa de su alta pureza (127) (128). También puede atribuirse a que la actividad entre los distintos lotes es homogénea y permite que se pueda expresar en unidades de masa (microgramos), en vez de unidades de actividad (UI).

Basándose en estos mismos resultados, menor número de días de estimulación, Silverberg (129), fundamenta que la FSHr es más coste-efectiva que la FSHu. Sin embargo, en este análisis hay que tener en cuenta que utiliza para el estudio una FSH humana que no es altamente purificada y compara la FSHr con derivados humanos más antiguos en los que los resultados de éxito en las TRA eran más bajos (129).

No existen muchos estudios realizados en reproducción asistida sobre coste efectividad. La revisión Cochrane de Van Vely (121), sobre coste efectividad, publicada recientemente y con alta calidad metodológica nos da datos agregados. Estos datos se aportaban cuando las parejas terminaban el ciclo y no tenían en cuenta los ciclos cancelados, por tanto podrían estar sesgados.

En nuestro estudio se consideraron todos los ciclos iniciados. También aquellos que acabaron en **cancelación del ciclo** por diferentes causas. En ninguno de los grupos observamos diferencias en cuanto a tasas de cancelación globales sin tener en cuenta la causa de la misma.

Todos los estudios de coste-eficacia revisados en la última revisión Cochrane de 2012 (121), se basan en ensayos de eficacia realizados con anterioridad con gran variación en los diseños (protocolos largos, cortos, agonista, antagonista), así como la gran variabilidad en la cantidad de gonadotropinas usadas y el número de días de estimulación.

Por otra parte si suponemos que las opciones FSHr y FSHu-hp son igualmente eficaces no se puede tener en cuenta tampoco el concepto de Coste Incremental (CI), el coste incremental sería lo que cuesta conseguir una unidad más en salud con el fármaco innovador o evaluado, en este caso no tendría sentido porque no habría diferencias de salud. (Fig. 36)

FIGURA 36
FÓRMULA DE COSTE EFECTIVIDAD INCREMENTAL

$$\text{Coste Incremental} = \frac{\text{Coste de Fármaco A} - \text{Coste Fármaco B}}{\text{Efectividad A} - \text{Efectividad B}}$$

En todos los estudios revisados relacionados con la comparación del coste eficacia de la FSHr y FSHu-hp, existe una amplia variabilidad en cuanto a la selección de la fuente de los costes y de la eficacia de los tratamientos. Estudios preliminares en los que se realizó una aproximación con el modelo de Markov sugieren que el coste-efectividad de la FSHr resultaría ser más favorable que el de la FSHu en los sistemas sanitarios de UK y USA. En estas aproximaciones al modelo de Markov, se asignó a las pacientes un “estado de salud” determinado que reflejaba su situación en el ciclo de tratamiento. Entre los estados de salud que podrían incluirse en el programa de TRA se encuentran la estimulación ovárica, la obtención de ovocitos, la transferencia embrionaria, etc. Las pacientes avanzaban en el modelo al pasar por distintos estados de salud, en los que la probabilidad de progresar de uno a otro (p. ej., de la estimulación ovárica a la obtención satisfactoria de ovocitos) se estima a partir de los datos clínicos, por lo tanto, este modelo permite representar la compleja variedad de situaciones que pueden darse en los programas de TRA reales.

Ningún modelo farmacoeconómico es una representación perfecta de la realidad. Su validez depende de lo razonables que sean las suposiciones tomadas y de su grado de aproximación a la realidad. Los modelos de Markov ayudan a modelizar eventos sanitarios complejos, que pueden simplificarse en exceso y se utiliza habitualmente para la evaluación de patologías crónicas que poco tienen que ver con las TRA.

Otros estudios fueron ensayos clínicos que secundariamente realizaron un estudio de costo eficacia en base a sus resultados (I30) (I31), de forma similar al nuestro.

Los estudios que presentaron conclusiones favorables a la FSHr (I32) (I33) (I29) (I34) (I31) (I35) (I36) (I37), se basaron en ensayos clínicos con las mismas conclusiones. En alguno de ellos pudo haber conflictos de interés ya que estuvo involucrado el laboratorio farmacéutico que representaba a la FSHr en la autoría o en la financiación. El estudio de Daya et al (I32) compara el coste-efectividad del tratamiento de la infertilidad con FSHr y FSHu en el Reino Unido. Para ello se utilizó un modelo de Markov como marco para la simulación por métodos informáticos del programa de tratamiento de TRA donde se compararon la eficacia y los costes de la FSHr y FSHu para la estimulación. Las conclusiones de los autores fueron que aunque el coste por dosis unitaria fue mayor para FSHr, el aumento de su efectividad en las TRA hace que sea más coste-eficiente que FSHu para lograr un embarazo en curso. El número promedio de ciclos requeridos para lograr un embarazo en curso fue mucho menor con FSHr. Recuperación de más ovocitos maduros, mayor número de folículos aspirados y ovocitos recuperados, menor consumo de gonadotropina, obtención de más embriones, mayores tasas de embarazo por ciclo comenzado.

El uso de la FSHr también se asoció con una menor duración del tratamiento, lo que pudo contribuir a que fuera más coste-efectiva que la FSHu, a pesar de ser más costosa.

Los españoles Barri (I33) et al. evaluaron la relación coste-efectividad de la FSH recombinante y de la FSH de origen urinario en las técnicas de reproducción asistida practicadas en centros

privados de reproducción asistida españoles. La simulación utilizando también el modelo de Markov indicaba que en clínicas privadas españolas el coste-efectividad de la FSHr era más favorable que el de la FSHu. Sus conclusiones se basaron también en la mayor eficacia de la FSHr, que implica un promedio menor de ciclos necesarios para lograr un embarazo, así como un menor consumo global de fármacos.

En los programas de FIV/ICSI en los EE.UU según el estudio de Silverberg la estimulación ovárica con FSHr también era clínicamente más efectiva y económicamente más coste-efectiva que la FSHu.

En su estudio, Revelli et al. (128), plantean como objetivo primario determinar el costo del tratamiento por recién nacido. Concluyeron que ambas formulaciones de FSH se pueden utilizar con seguridad y efectividad para inducir la ovulación en pacientes normoovulatorias. La efectividad era ligeramente mayor con FSHr, en cuanto a niños nacidos por lo que parecía compensar su mayor coste.

Posteriormente, los autores Romeu et al. (131), se propusieron como objetivo comparar la relación coste-efectividad de la FSHr con la FSHu para los programas de TRA en el sistema público español, en una situación de gran demanda de los recursos disponibles. En este caso, la simulación con el modelo de Markov indicó que la FSHr era más coste-efectiva que la FSHu para las TRA en el Servicio Nacional de Salud de España. Estos resultados se basaban en los estudios que ponían de manifiesto eficacia superior de la FSHr, con menor número de ciclos para lograr un embarazo y menor dosis de fármacos consumidos por ciclo.

Por otra parte, Silvergerg et al. (126) comparan los resultados clínicos y económicos de la FSHr y la FSHu durante tres ciclos completos de tratamiento con TRA. El estudio demostró que la FSHr era más coste-efectiva que la FSHu en los programas de reproducción asistida en los EE.UU. Sykes et al. (133) calculan la relación coste-efectividad relativa para las mujeres a las que se les realizó tratamiento de FIV con FSHr comparada con FSHu y HMG en el Reino Unido y establecen que aunque las diferencias en los costos de adquisición fueron importantes, la relación coste efectividad relativa de la FSHr pareció ser favorable, en comparación con la FSHr.

Van Loon et al. (134) calculan la relación coste-efectividad de FSHr y FSHu en mujeres a las que se les realizó tratamiento de FIV en Grecia. El estudio demostró que la efectividad económica de un fármaco depende de sus resultados clínicos, más que de su costo de adquisición y concluyó que FSHr fue más coste-efectiva que con FSHu.

El estudio de Gerli (130) , estudio prospectivo aleatorio compararon los resultados clínicos y de coste efectividad de la FSHu y la FSHr para la estimulación ovárica en ciclos de Inseminación Intrauterina. Los resultados de este estudio demostraron que el uso de un producto recombinante más costoso, no parece ser costo-efectivo en los protocolos de inducción de la ovulación para la Inseminación Intrauterina.

Hatoum (138) también comparó la relación coste-efectividad relativa de FSHu y FSHr en la FIV y concluyó que la FSHu fue menos costosa que la FSHr en el 100% de las cohortes. Además, la FSHu fue más efectiva que la FSHr en el 65% de los casos (139). El estudio de Mouzon (140), realizado en Francia en el 2004 planteó dos hipótesis en cuanto a la eficacia de las FSHs, una favorable a la FSHr (basandose en la RS de Daya y de Frydman 2000) y otra de no diferencias entre FSHr y FSHu. En la primera hipótesis la FSHr fue más costo-efectiva, mientras que en la segunda lo fue la FSHu ya que el coste del tratamiento fue menor para igual eficacia. Tabla 94

TABLA 95: DESCRIPCIÓN DE LOS ESTUDIOS DE COSTE.EFECTIVIDAD DE FSHU- FSHR

ESTUDIO / PAIS	TRA	MODELO DE ANALISIS	BASE DE LA EFICACIA	BASE DE LOS COSTOS	COSTES POR EMBARAZO CLINICO		COSTE -EFECTIVIDAD		CONCLUSIONES
					FSHu	FSHr	FSHu	FSHr	
Silberberg 2002 EEUU	FIV/ ICSI	Markov y simulación de Montecarlo	Opinión de Expertos Sociedad de Tecnologías de TRA	Opinión de Expertos Sociedad de Tecnologías de TRA	-	-	1.346 €	818 €	Favorable FSHr
Silberberg 2002b EEUU	TRA	Markov y simulación de Montecarlo	Opinión de Expertos Sociedad de Tecnologías de TRA	Opinión de Expertos Sociedad de Tecnologías de TRA	43.500 €	40.688 €	-	-	Favorable FSHr
Romeu 2003 España	FIV	Markov y simulación de Montecarlo	ECAs,registros de FIV y opinión de expertos	Consultorios de TRA del sistema sanitario público español	13.007 €	12.791 €	-	-	Favorable FSHr
Gerli 2004-170 Italia	IIU	Cálculo de costes directos	ECA Gerli 2004-170	Formulario italiano de medicamentos para calcular costos	-	-	1.848 €	2.512 €	Favorable FSHu
Gerli 2004-67 Italia	IIU	Cálculo de costes directos	ECA- Gerli 2004-67	Formulario italiano de medicamentos para calcular costos	-	-	1.729 €	3.075 €	Favorable FSHu
Mouzon 2004 Francia	FIV	Dos hipótesis una favorable a la FSHr y otra de 30 diferencias respecto a la FSHu	RS de Daya y ECA de Fryman 2000	Nomenclatura General de Actos Profesionales del diccionario de Vidal y del Plan de Medicación del Sistema de Información	-	-	14.116 € (ausencia de diferencia) 15.805 € (diferencia a favor de la FSHr)	16.461 €	Favorable a FSHu
Hatoum 2005 EEUU	FIV	Markov y simulación de Montecarlo	2 ECAs (Dickey 2003)	Dosis reales consumidas	11.584 €	12.762 €	-	-	Favorable a FSHu
Revelli 2006 Italia	FIV	Costos directos. Minimización de costos	ECA REvelli 2006	Servicios de Salud de Italia	-	-	1.757 €	1.591 €	Favorable a FSHr
Gerli 2008 Italia	IIU	Modelo estadístico con simulación de Montecarlo	ECA de Gerli 2004-67	Dosis reales consumidos en ECA	-	-	Diferencias de 13.7278 €		Favorable a FSHu
Van Loo 2006 Grecia	FIV	Modelo de Markov	Metanálisis de OUt 1997	Costos totales directos de centros privados .ECAs bibliografía y panel de expertos	11.567 €	10.882 €	-	-	Favorable a FSHr
Daya 2001 Reino Unido	FIV/ ICSI	Markov y simulación de Montecarlo	Resultados de Daya . Opinión de Expertos	Tarifas del Nacional Healds Service	6.060 L	5.906 L	-	-	Favorable a FSHr
Sykes 2001 Reino Unido	FIV	Modelo analítico de decisiones	Datos Clínicos ECA (Out 1993, 1996, Jones 1997) experiencia de expertos	Tarifas del Nacional Healds Service	10.834 L	8.992 L	-	-	Favorable a FSHr
Barri 2003 España	TRA	Markov y simulación de Montecarlo	Opinión de expertos, ECAs	Datos de Clinicas privadas españolas	20.467 €	19.719 €	-	-	Favorable a FSHr

Algunos de los estudios se basaron en una revisión sistemática actualmente desactualizada que fue retirada de la Cochrane. Otros, se basaron en ensayos clínicos individuales, en ocasiones favorables a la FSHr y otras a la FSHu. En algunos pudo existir conflictos de interés. En todos los artículos identificados (excepto en el de Mouzon), cuando se asumió que la FSHr era superior a la FSHu, se basó el resultado en su mayor potencia. Sin embargo, cuando se asumió que no había diferencias de eficacia entre los tratamientos el menor coste de los viales de FSHu hizo que ésta presentara resultados más favorables de coste-efectividad que la FSHr. Si bien los estudios de coste eficacia hasta ahora publicados podrían ser confusos por su gran diversidad, el poder establecer ambas opciones terapéuticas igual de eficaces podría originar grandes ahorros considerando que el 70% de la cuota de mercado (83) se basa en el uso de gonadotropinas recombinantes, cuyo precio oficial de adquisición es más alto.

Por otra parte, habría que evaluar los formatos en los que están disponibles las diferentes gonadotropinas. Aquellos que se presentan en pluma o cartucho tienen una complejidad similar y sin embargo aquellos que vienen en ampollas precisarían de múltiples reconstituciones y administración subcutánea que en algunas ocasiones harían necesario que la paciente tuviera que acudir a un centro para su administración, en estos casos no estaríamos teniendo en cuenta tampoco los gastos indirectos de enfermería o tiempo de atención profesional para el adiestramiento en el manejo de las diferentes presentaciones.

Para nuestra evaluación del gasto en gonadotropinas en los años 2007-2013, nos basamos en los resultados de eficacia clínica encontrados en nuestras pacientes y utilizamos los precios de mercado a fecha de finalización del estudio, considerando el precio de UI en las presentaciones que más se utilizaron en nuestro centro por ser además las más económicas de cada preparado.

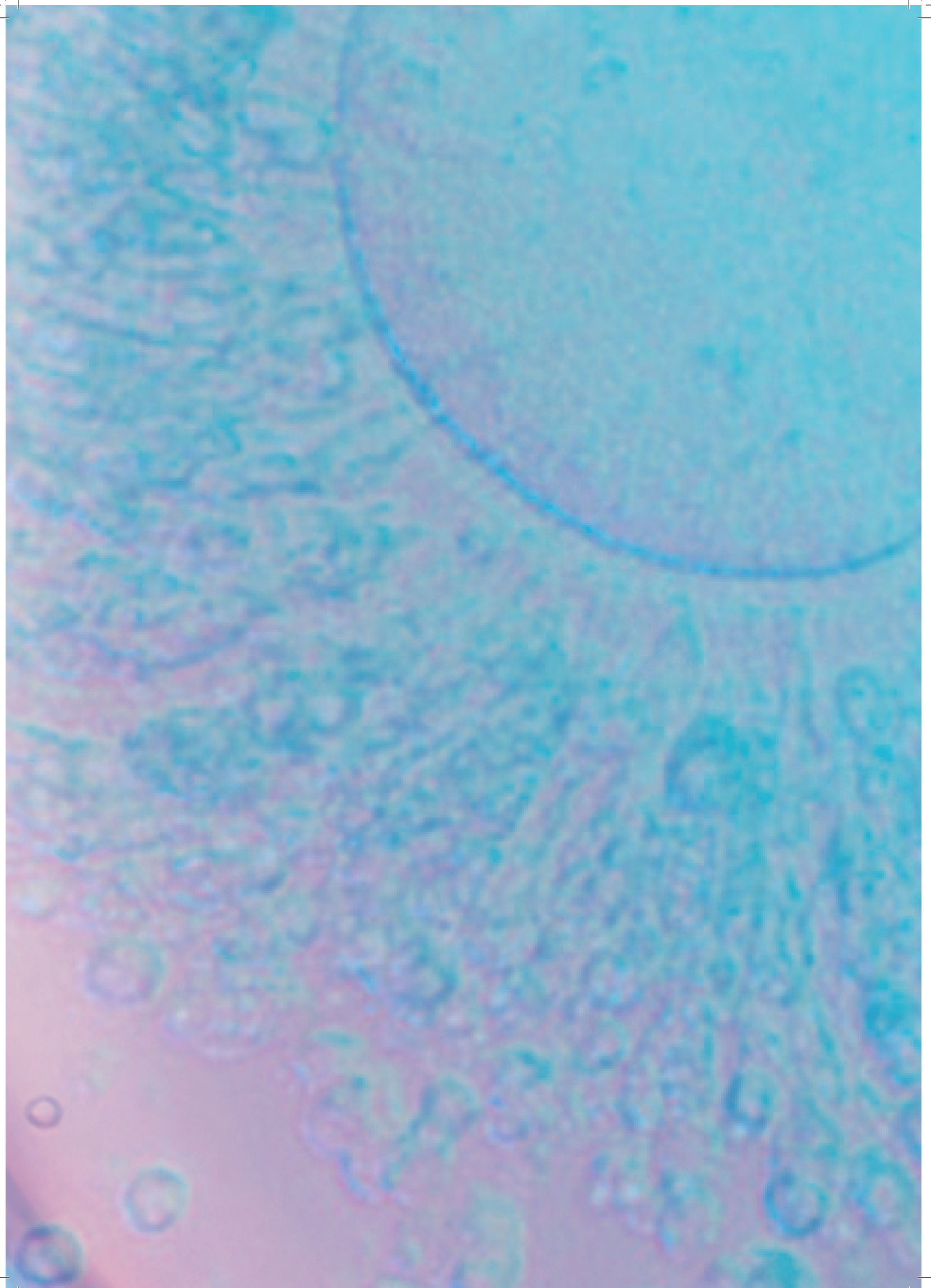
De ellas, sólo consideramos la presentación en pluma de FSHr más económica en €/UI. En el resto era necesario la reconstitución única o diaria. Para hacer el cálculo de €/UI se tuvo en cuenta las UI de sobrellenado que hay en cada una de las presentaciones aunque no figuren en ficha técnica pero si se haya constatado.

	FSHr disolución única	FSHr Pluma 900	FSHu-hp 150 amp
€/UI	0,37€/UI	0,35€/UI	0,16€/UI

El coste la UI de FSHr en disolución única es un 131% mayor que la FSHu-hp 150 amp, y la UI de FSHr pluma un 118%. Basándonos en estas cifras y en el número de UI de gonadotropinas empleadas, nuestros resultados ponen de manifiesto que el coste de un embarazo en normorespondedoras utilizando protocolo de agonista con FSHu-hp fue un 42,7% menor que si utilizáramos una FSHr. Y si utilizáramos protocolo de antagonista, un 70,9% a favor de la FSHu-hp. En pacientes con diagnóstico de baja reserva ovárica cuando utilizáramos agonistas de la GnRh utilizando FSHr, el coste era un 6,4% mayor que en el grupo de urinaria y si empleáramos protocolo de antagonista, el uso de FSHr suponía un gasto del 76% mayor que si lo hacíamos con FSHu-hp.

No es nuestro objetivo hacer con estos datos una guía clínica de indicación de gonadotropinas en la unidad de reproducción humana, sino establecer ambos fármacos como alternativas terapéuticas equivalentes en la mayoría de los casos e individualizar aquellos en los que cualquiera de las presentaciones pudieran ofrecer ventaja para cada paciente.





7 CONCLUSIONES

- * No se han encontrado diferencias en el número total de ovocitos MII recuperados ni en el cociente ovocitos MII/folículos puncionados en ninguno de los grupos y subgrupos.
- * El número folículos mayores de 16 mm el día de HCGr en ambos grupos de tratamientos fue similar no encontrándose diferencias entre ellos.
- * No hay diferencias en el número de embriones trasferidos ni criopreservados por lo que la tasa de gestación clínica y la de gestación acumulada tampoco es diferente utilizando una u otra FSH.
- * Existen diferencias en cuanto a las dosis total de FSHu-hp/FSHr utilizadas para la estimulación siendo menores en mujeres diagnosticadas de baja reserva ovárica cuando utilizamos FSHu-hp. Probablemente debido al efecto de las isoformas ácidas en la primera fase del ciclo, fase folicular temprana.
- * También encontramos diferencias estadísticamente significativas en las pacientes en las que se realizaba protocolo de antagonista de la GnRh tanto en normo como en baja reserva en cuanto al tiempo en que se realizaba la estimulación. El número de días de tratamiento fue significativamente menor cuando se empleaba FSHr, probablemente por su mayor potencia.
- * La tasa de cancelación de ciclo fue la misma independientemente de la FSH utilizada.
- * Los resultados clínicos en cuanto a tasa de gestación fueron similares.
- * Los datos en cuanto a nacidos no fueron tenidos en cuenta para extraer resultados adecuados ni conclusiones por sesgos en la recogida.
- * Ambos fármacos son alternativas terapéuticas igualmente eficaces, por lo que será necesario la individualización caso a caso para la elección del fármaco a utilizar.
- * Las complicaciones en forma de Síndrome de hiperestimulación ovárica fueron similares, prácticamente inexistentes en ninguno de los tratamientos.
- * Las gonadotropinas recombinantes no tienen los riesgos de una posible transmisión de enfermedades del donante que podrían tener las urinarias, si bien el riesgo de transmisión prácticamente inexistente, por lo que ambas pueden considerarse seguras.
 - * El coste de medicación por ovocito, embrión, embrión criopreservado, embarazo, fue menor cuando utilizamos FSHu -hp que cuando lo hacíamos con FSHr .
- * Las formas de presentación de cada uno de los fármacos son diferentes, por lo que los fallos en la aplicación de la medicación y los tiempos de educación al paciente para la administración de cada uno de ellos podría hacer menos eficiente de lo que a priori pudiera parecer a la FSHu-hp.
- * Sería necesario establecer diseños adecuados para el estudio exhaustivo de coste efectividad de las gonadotropinas urinarias y recombinantes que ajustasen estrictamente todos los costes, directos e indirectos así como definir adecuadamente para Técnicas de Reproducción Asistida su AVAC.



8 APÉNDICES

8.1 CONCEPTOS Y DEFINICIONES

- **TASA DE NATALIDAD:** Promedio de nacimientos durante un año por cada 100.000 habitantes
- **TASA DE FECUNDIDAD:** Número medio de hijos por mujer
- **EDAD MEDIA DE MATERNIDAD:** Promedio de años a los que la mujer tiene su primer hijo
- **EDAD TASA DE FECUNDIDAD :** se refiere a la cantidad anual de nacimientos de mujeres en un determinado grupo de edad divididos pero el número de años vividos por las mujeres en ese grupo de edad, expresada como el número de nacimientos por cada 1.000 mujeres en el grupo de edad considerado
- **LA EDAD MEDIA A LA MATERNIDAD :** es la edad media de las madres tendrían en el nacimiento de sus hijos si las mujeres estaban sometidas durante toda su vida a las tasas específicas de fecundidad por edad observadas en un año dado.
- **TASA GLOBAL DE FECUNDIDAD:** es el número promedio de hijos nacidos vivos que tendría una mujer a los 50 años si estuviera sujeto a lo largo de su vida, a las tasas de fecundidad por edad observadas en un año dado (suponiendo que no hay mortalidad o migración), expresada como el número de hijos por mujer
- **ESTERILIDAD REAL ACADEMIA DE LA LENGUA ESPAÑOLA:** “ Falta de aptitud de fecundar en el macho o de concebir en la hembra”
- **ESTERILIDAD REAL ACADEMIA DE CIENCIAS EXACTAS, FÍSICAS Y NATURALES:** Incapacidad para producir gametos funcionales o cigotos viables
- **ESTERILIDAD ESHRE:** “ Incapacidad de la pareja para conseguir un embarazo tras un año de exposición regular al coito”
- **TASA DE CRECIMIENTO:** Promedio porcentual anual del cambio en el número de habitantes, como resultado de un superávit (o déficit) de nacimientos y muertes, y el balance de los migrantes que entran y salen de un país)

8.2 ABREVIATURAS

LISTADO DE ABREVIATURAS

AMH	Hormona antimülleriana
AVAC	Años Ajustados por Calidad de Vida
CE	Coste efectividad
DGP	Diagnóstico Genético Preimplantacional
ECA	Estudio controlado aleatorizado
EETS	Estudios económicos técnico sanitarios
FIV	Fecundación in vitro
FSH	Hormona Folículo Estimulante
GnRH	Hormona liberadora de Gonadotropinas
GnRha	Análogo de la GnRh
GnRhag	Agonista de la GhRh
HCG	Gonadotropina Corionica Humana
Hutching Asistido	Eclosión embrionaria Asistida
ICSI	Microinyección intracitoplasmática
HP-uFSH	FSH extraída de orina humana altamente Purificada
ILE	Interrupción Legal del Embarazo
β -hCG	Gonadotropina Coriónica humana fracción Beta
LH	Hormona Luteinizante
(MESA)	Aspiración espermática epididimaria
MII	Ovocito maduro en profase II
MI	Ovocito inmaduro en profase I
RA	Reacción adversa
r-hFH	FSH producida por tecnología recombinante
r-LH	LH recombinante
SHO	Síndrome de Hiperestimulación Ovárica
SOP	Síndrome de ovarios poliquísticos
(TESA)	La extracción espermática testicular
TRA	Técnicas de Reproducción Asistida
UE	Unión Europea
UI	Unidades Internacionales
VG	Ovocito inmaduro en estadio de vesícula germinal





9 BIBLIOGRAFÍA

1. Frías Iniesta J. ¿Hay diferencias entre las gonadotropinas disponibles para la estimulación ovárica en técnicas de reproducción asistida? *Prog Obst y Ginec.* 51, 05. 2008; 51(05).
2. Instituto Nacional de Estadística. ; 2013.
3. Thonneau P, Marchand S, Tallec A, Ferial M, Ducot B, Lansac J, et al. Incidence and main causes of infertility in a resident population (1,850,000) of three French regions (1988-1989). *Hum Reprod* 1991. 1991; 6.
4. S.L P. Diez Temas Caudentes de la Sanidad Española para 2011; 2011.
5. <http://publicaciones.administracion.es.2006>. [Online].; 2006.
6. Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre la atención al parto normal. Guía de Práctica Clínica sobre la atención al parto normal.. Agencia de Evaluacion de Tecnologías Sanitarias del País Vasco. OSTEBA, Ministerio de Sanidad y Política Social. ; 2009.
7. Wilkes S, Chinn D, Murdoch A, Rubin G. Epidemiology and management of infertility: a population-based study in UK primary care. *Family Practice.* 2009; 26.
8. Thonneau P, Spira A. Prevalence of infertility: international data and problems of measurement. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1990; 38.
9. Thonneau P, Marchand S, Tallec A, Ferial M, Ducot B, Lansac J, et al. Incidence and main causes of infertility in a resident population (1,850,000) of three French regions (1988-1989). *Hum Reprod.* 1991; 6.
10. Plan Estratégico Ginecología y Obsetricia de la Comunidad de Madrid en el Marco de la Libre Eleccion. Madrid: SERMAS; 2012.
11. Forti G, Krausz C. Clinical review 100: Evaluation and treatment of the infertile couple. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998; 83.
12. Pfeifer S. Diagnostic evaluation of the infertile female: a committee opinion. *Fertil Steril.* 2012 Aug; 98.
13. Magyar D, Boyers S, Marshall J, Abraham G. Regular menstrual cycles and premenstrual molimia as indicators of ovulation. *Obstet Gynecol.* 1979; 53.
14. Donnay Candil S, Balsa Barro J, Álvarez Hernández J, Crespo Palomo C, Pérez-Alcántara F, Polanco Sánchez C. Cost-effectiveness analysis of universal screening for thyroid disease in pregnant women in Spain. *Endocrinol Nutr.* 2015; 62.
15. Bukulmez O, Arici A. Assessment of ovarian reserve. *Obstet Gynecol.* 2004; 16.
16. Tal R, Tal O, Seifer B, Seifer D. Antimüllerian hormone as predictor of implantation and clinical pregnancy after assisted conception: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril.* 2015; 103(1)(119-30).
17. Strandell A, Lindhard A. Why does hidrosalpinx reduce fertility? The importance of hydrosalpinx fluid. *Hum Reprod.* 2002; 17(5)(1141-5.).
18. Ajonuma L, Ng E, Chan H. New insights into the mechanisms unterlying hydrosalpinx fluis formation and its adverse effect on IVF outcome. *Hum Reprod Update.* 2002; 8(255-64.).

19. Su R, Strug M, Joshi N, Jeong J, Miele L, Lessey B, et al. Decreased Notch pathway signaling in the endometrium of women with endometriosis impairs decidualization. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015 dec; 100(3)(E433-42).
20. Singh N, Lata K, Naha M, Malhotra N, Tiwari A. Effect of endometriosis on implantation rates when compared to tubal factor in fresh non donor in vitro fertilization cycles. *J Hum Reprod.* 2014 April; 7(2)(143-7).
21. Ashrafi M, Fakheri T, Kiani K, Sadeghi M, Akhoond M. Impact of ovarian endometrioma on oocytes and pregnancy outcome in vitro fertilization. *Fertil Steril.* 2014; 8(1)(29-34.).
22. Jacobson T, Duffy J, Barlow D, Koninckx P, Garry R. Laparoscopic surgery for pelvic pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014; 18:8(CD001300): p. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Aug 18;8:CD001300.
23. Devesa M. Age related normogram for the number of retrieved oocytes in an infertile population; base of a new definition of low response?. *Human Reprod.* 2011; 26.
24. Ferraretti A. ESHRE consensus on the definition or "poor stimulation". *Br J Obstet Gynaecolo.* 1997; 104.
25. Ferraretti A. ESHRE consensus on the definition or "poor response" to ovarian stimulation for in vitro fertilization: the Bologna criteria. *Human Reprod.* 2011 jul; 26.
26. Durlinger A. Control of primordial follicle recruitment by anti-mullerian hormone in the mouse ovary. *Endocrinology.* 1999; 140.
27. Patrelli T, Gizzo S, Sianesi N, Levati L, Pezzuto A. Anti-Müllerian Hormone Serum Values and Ovarian Reserve: Can It Predict a Decrease in Fertility after Ovarian Stimulation by ART Cycles? *PLoS One.* 2012; 7(9)(e44571).
28. Marca A. Anti-Müllerian hormone (AMH) as a predictive marker in assisted reproductive technology. *Hum Reprod.* 2010; 19.
29. Hansen K, Hodnett G, Knowlton N, Craig L. Correlation of ovarian reserve tests with histologically determined primordial follicle number. *Fertil Steril.* 2011 jan; 95(170-5).
30. Esteves S, Chan P. A systematic review of recent clinical practice guidelines and best practice statements for the evaluation of the infertile male. *Int Urol Nephrol.* 2015; 47(9) (1441-56).
31. Duzcan F, Aybek Z, Tepeli E, Caner V, Cetin G, Aybek H, et al. Sex chromosome aneuploidy rates in the somatic cells of infertile men. *J Reprod Med.* 2006; 51(6)(489-92).
32. Hotaling J, Walsh T. Genetic of male infertility. *Urol Clin North Ame.* 2014 feb; 4.
33. Pellestor F, Anahory T, Hamamah S. The chromosomal analysis of human oocytes. An overview of established procedures. *Hum REprod.* 2005 feb; 11(1)(15-32).
34. Demko Z, Simon A, McCoy R, Petrov D, Rabinowitz M. Effects of maternal age on euploidy rates in a large cohort of embryos analyzed with 24-chromosome single-nucleotide polymorphism-based preimplantation genetic screening. *Fertil Steril.* 2016 Feb;(pii: S0015-0282(16)00066-2).

35. Bassett R, Dribergen R. Continued improvements in the quality and consistency of follitropinalfa, recombinant human FSH. *Reprod Biomed Online*. 2005; 10(169-77).
36. Matorras R, Osuna C, Exposito A, Crisol L. RecombinantFSH versus highly purified FSH in intrauterine insemination: systematic review and metaanalysis. *FertilSteril*. 2011; 95(1937-42).
37. Lunenfeld B. Historical perspectives in gonadotrophin therapy. *Hum. Reprod. Update*. 2004; 10(453-67).
38. Wolzt M, Gouya. Comparison of pharmacokinetic and safety profiles between Bemfola and Gonal-f after subcutaneous application. *Eur J Drug MetabPharmacokinet*. Published online. 2015.
39. Pelinck M. Efficacy os natural cycle IVF: a review of the literature. *Hum Reprod Update*. 2002; 8.
40. Pelinck M, Vogel N, Arts E, Simons A, Heineman M, Hoek A. Cumulative pregnancy rates after a maximum of nine cycles of modified natural cycle IVF and analysis of patient drop-out a cohort study. *Hum Reprd*. 2007; 22(2463-70).
41. Coughlan C, Fitzgerald J, Milne P, Wingfield M. Is it safe to prescribe clomiphene citrate without ultrasound monitoring facilities? *J Obst Gynaecol*. 2010; 30(393-6).
42. JG WI. The ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril*. 2000; 73.
43. Schenker J. Prevention and treatment of ovarian hyperstimulation. *Hum Reprod*. 1993; 8.
44. Smith J. Incidence of ovarian hyperstimulation syndrome after GnRh agonist/hMG superovulation for in vitro fertilization. *Hum Reprod* 1990. 1990; 5.
45. Golan A, Weissman A. Symposium: Update on prediction and management of OHSS. A modern classification of OHSS. *Reprod Biomed Online*. 2009 J; 19(1)(28-32).
46. Esinler I. Outcome of intracytoplasmic sperm injection in patients with polycystic ovary syndrome or isolated polycystic ovaries. *Fertil Steril*. 2005; 84(932-7).
47. Schmidt D, Maier D, Nulsen J, Benadiva C. Reducing the dose of human chorionic gonadotropin in high responders dose not affect the outcomes of in vitro fertilizacion. *Fertil Steril*. 2004; 82(841-6).
48. Gokmen O. Intravenous Albumin versus hydroxyethyl starch for the prevention of ovarian hyperstimulation in an in vitro fertilizacion programme: a prospective randomized placebo controlled study. *Eur J. Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2001; 96(187-92).
49. Bellver J, Muñoz E, Ballesteros A, Soares S, Bosch E, Simón C, et al. Intravenous albumin does not prevent moderate-severe ovarian hyperstimulation syndrome in high-risk IVF patients: a randomized controlled study. *Human Reprod*. 2003; 18(2283-8).
50. Levinsohn-Tavor O, Friedler S, Schachter M, Raziel A, Strassburger D, Ron-El R. Coasting what is the best formula? *Hum Reprod*. 2003; 18(937-40).

51. Itskovitz-Eldor J, Kol S, Mannaerts B. Use of a single bolus of GnRH agonist triptorelin to trigger ovulation after GnRH antagonist ganirelix treatment in women undergoing ovarian stimulation for assisted reproduction with special reference to the prevention of ovarian hyperstimulation syndrom. *Hum Reprod.* 2000; 15(1965-8).
52. Kolibianakis E, Schultze-Mosgau A, Schroer A, van Steirteghem A, Devroey P, Diedrich K, et al. A lower ongoing pregnancy rate can be expected when GnRH agonist is used for triggering final oocyte maturation instead of HCG in patients undergoing IVF with GnRH antagonist. *Hum Reprod.* 2005; 20(2887-92).
53. Youssef M, Van der Veen F, Al-Inany H, Mochtar M, Griesinger G, Nagi Mohesen M, et al. Gonadotropin-releasing hormone agonist versus HCG for oocyte triggering in antagonist-assisted reproductive technology. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014; 31(10:CD008046).
54. Youssef M, Van der Veen F, Al-Inany H, Mochtar M, Griesinger G, Nagi Mohesen M, et al. Gonadotropin-releasing hormone agonist versus HCG for oocyte triggering in antagonist assisted reproductive technology cycle. *Cochrane database Syst Rev.* 2014; 31(CD008046).
55. Engmann L, DiLuigi A, Schmidt D, Nulsen J, Maier D, Benadiva C. The use of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) agonist to induce oocyte maturation after cotreatment with GnRH antagonist in high-risk patients undergoing in vitro fertilization prevents the risk of ovarian hyperhyperstimulation syndrome: a prospecti. *Fertil Steril.* 2008; 89(84-91).
56. Humaidan P, Papanikolaou E, Kyrou D, Alsbjerg B, Polyzos N, Devroey P, et al. The luteal phase after GnRH-agonist triggering of ovulation: present and future perspectives. *BRMO.* 2012; 24(134-141).
57. Dixon S, Faghieh Nasiri F, Ledger W, Lenton E, Duenas A, Sutcliffe P, et al. Cost-effectiveness analysis of different embryo transfer strategies in England. *BJOG.* 2008; 62(1526-35).
58. Sato A, Otsu E, Negishi H, Utsunomiya T, Arima T. Aberrant DNA methylation of imprinted loci in superovulated oocytes. *Hum Reprd.* 2007; 22(26-35).
59. Plateau P. Highly purified HMG versus recombinant FSH for ovarian stimulation in IVF cycles. *Reprod Biomed On line.* 2008; 17(190-8).
60. Weghofer A, Munné S, Brannath W, Chen S, Tomkin G, Cekleniak N, et al. The impact of Lh-containing gonadotropins on diploidy rates in preimplantation embryos: long protocol stimulation. *Hum Reprod.* 2008; 23(499-503).
61. Weston M. Developmental potential by in-vitro fertilization from gonadotrophin-releasing hormone antagonist-treatment macaques stimulated with recombinant human follicle stimulating hormone alone or in combination with luteinizing hormone. *Hum Reprod.* 1996; 11(608-13).
62. Denomme M, Zhang L, Mann M. Embryonic imprinting perturbations do not originate from superovulation-induced defects in DNA methylation acquisition. *Fertil Steril.* 2011; 96(734-38).

63. Fábregues F, Peñarrubia J, Vidal E, Casals G, Vanrell J, Balasch J. Oocyte quality in patients with severe ovarian hyperstimulation syndrome: a self-controlled clinical study. *Fertil Steril*. 2004; 82(4)(827-33).
64. Aboulghar M, Mansour R, Serour G, Ramzy A, Amin Y. Oocyte quality in patients with severe ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril*. 1997; 68(6)(1017-21).
65. Group. ECW. Economic aspects of infertility care: a challenge for researchers and clinicians. *Hum Reprod*. 2015; 30(2243-8).
66. Matorras R. Libro Blanco Sociosanitario. La infertilidad en España: Situación Actual y perspectivas R m, editor. Madrid; 2011.
67. Hoorens S, Gallo F, Cave J, Grant J. Can assisted reproductive technologies help to offset population ageing? An assessment of the demographic and economic impact of ART in Denmark and UK. *Hum Reprod*. 2007; 22(9)(2471-5).
68. Giannakouris K. http://epp.eurostat.ec.europa.eu/cache/ITY_OFFPUB/KS-SF-08-072/EN/KS-SF-08-072-EN. [Online].; 2008 [cited 2012].
69. Connolly M, Gallo F, Hoorens S, Ledger W. Assessing long-run economic benefits attributed to an IVF-conceived singleton based on projected lifetime net tax contributions in the UK. *Hum Reprod* 2009. 2009; 24(626-32).
70. Connolly M, Hoorens S, Chambers G. The costs and consequences of assisted reproductive technology: an economic perspective. *Human reproduction update*. 2010 Jun;(603-13).
71. Svensson A, Connolly M, Gallo F, Hägglund L. Long-term fiscal implications of subsidizing in-vitro fertilization in Sweden: a lifetime tax perspective. *Scand J Public Health*. 2008; 36(8)(841-9).
72. Chambers G, Sullivan E, Ishihara O, Chapman M, Adamson G. The economic impact of assisted reproductive technology: a review of selected developed countries. *Fertil Steril*. 2009; 91(2881-94).
73. Chambers G, Adamson G, Eijkemans M. Acceptable cost for the patient and society. *Fertil Steril*. 2013; 100(2)(319-27).
74. Sorenson C. IVF/ART funding and reimbursement. *Euro Observer*. 2006; 8.
75. Griesinger G, Diedrich K, Altgassen C. Stronger reduction of assisted reproduction technique treatment cycle numbers in economically weak geographical regions following the German healthcare modernization law in 2004. *Hum Reprod*. 2007; 22(3027-30).
76. Dietrich E, Wevers W. Effects of the Statutory Health Insurance Modernization Act on the supply and expenditure situation in cases of assisted reproductive technologies in Germany. *Fertil Steril*. 2010; 93(3)(1011-3).
77. El Gasto Farmaceutico en España 2014. EAE Bussines School; julio 2014.

78. Granda E. Plan Estratégico de Política Farmacéutica. , Farmacia Profesional; 2005.
79. Documento adjunto a la Propuesta de Reglamento del Consejo por el que se crea la empresa común para la iniciativa sobre medicamentos innovadores. Bruselas: Comisión de las Comunidades Europeas; 2007.
80. LEY 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. 2006. BOE 178, de 27 de Julio.
81. Rovira J. Monografías de política y gestión. Política farmacéutica española. ¿Qué rol juega la evaluación económica?; 2013.
82. http://ec.europa.eu/enterprise/phabiocom/comp_pf_en.htm. [Online].
83. v.3.0 IG. Uso de Gonadotropinas en Estimulación Ovárica Controlada en técnicas de reproducción asistida. Informe para la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía. ; 2012.
84. Depalo R, Jayakrishan K, Garruti G, Totaro I, Panzarino M, Giorgino F, et al. Gn Rh agonist versus GnRh antagonist in vitro fertilization and embryo transfer (IVF/ET). *Reprod Biol Endocrinol*. 2012; 13(10-26).
85. Albano C, Smitz J, Camus M, Riethmüller-Winzen H, Van Steirteghem A, Devroey P. Comparison of different doses of gonadotropin-releasing hormone antagonist Cetrorelix during ovarian stimulation. *Human Reprod*. 1994; 9(5)(788-791).
86. Diedrich K, Diedrich C, Santos E, Zoll C. Suppression of the endogenous luteinizing hormone surge by the gonadotrophin-releasing hormone antagonist Cetrorelix during ovarian stimulation. *Human Reprod*. 1994; 9(5)(788-791).
87. Gordts S, Van Turnhout C, Campo R, Puttemans P, Valkenburg M. A prospective randomised study comparing a GnRh antagonist versus GnRh agonist short protocol for ovarian stimulation in patients referred for IVF. *Facts Views Vis Obgyn*. 2012; 4(2)(82-87).
88. Xiao J, Su C, Zeng S. Comparisons of GnRh antagonist versus GnRh agonist protocol in supposed normal ovarian responders undergoing IVF, a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2014; 9(9)(e1106854).
89. Daya S. FSH versus HMG for IVF cycles: a meta-analysis. *Fertil Steril*. 1995; 64(347-54).
90. Daya S. Recombinant versus urinary follicle stimulating hormone for ovarian stimulation in assisted reproduction cycles. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000; 4CD002810.
91. Daya S. Up date meta-analysis of recombinant follicle-stimulating hormone (FSH) versus urinary FSH for ovarian stimulation in assisted reproduction. *Fertil Steril*. 2002; 73(711-14).
92. Raga F, Bonilla-Musoles F, Casan E, Bonilla F. Recombinant follicle stimulating hormone stimulation in poor responders with normal basal concentration of follicle stimulating hormone and oestradiol: improved reproductive outcome. *Human Reprod*. 1999; 14(1431-4).

93. De Placido G, Alviggi C, Mollo A, Strina I, Varricchio M, Molis M. Recombinant follicle stimulating hormone is effective in poor responders to highly purified follicle stimulating hormone. *Human Reprod.* 2000; 15(17-20).
94. Flack M, Bennet A, Foehlich J, Anasti J, Nisuta B. Increased biological activity due to basic isoforms in recombinant human follicle-stimulating hormone produced in a human cell line. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994; 79(756-60).
95. Mohamed A, Sbracia M, Pacchiarotti A, Micara G, Linari A, Tranquilli D, et al. Urinary Folliclestimulating hormone (FSH) is more effective than recombinant FSH in older women in a controlled randomized study. *Fertil Steril.* 2006; 85(1398-1403).
96. Matikainen T, De Leeuw R, Mannaerts B, Huhtaniemi I. Circulating bioactive and immunoactive recombinant human follicle stimulating hormone after administration to gonadotropin-deficient subjects. *Fertil Steril.* 1994; 61(62-9).
97. Antonio M, Borrelli F, Datola A, Bucci R, M M, Polletta P, et al. Biological characterization of recombinant human follicle stimulating hormone isoforms. *Human Reprod.* 1999; 14(1160-7).
98. Flack M, Bennet A, Froehlich J, Anasti J. Increased biological activity due to basic isoforms in recombinant human follicle stimulating hormone produced in a human cell line. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994; 79(756-60).
99. Galway A, Hsueh A, Keene J, Yamoto M, Fauser B, Boime I. In vitro bioactivity of recombinant human follicle-stimulating hormone and partially deglycosylated variants secreted by transfected eukaryotic cell lines. *Endocrinology.* 1990; 127(93-100).
100. Vit U, Kloosterboer H, Rose U, Mulders J, Kiesel P, Bete S. Isoforms of human recombinant follicle -stimulating hormone: comparison of effects on murine follicle development in vitro. *Biol Reprod.* 1998; 59(854-61).
101. Padmanabhan V, Lang I, Sonstein J, Kelch R. Modulation of serum follicle -stimulating hormone bioactivity and isoform distribution by estrogenic steroids in normal women and in gonadal dysgenesis. *J Clin Endocrinol Metab.* 1988; 67(465-73).
102. West C, Carlson N, Lee J, McNeelly A, Sharma T, Ye W. Acidic mix of isoforms are better facilitators of ovarian follicular maturation and E2 production than the less acidic. *Endocrinology.* 2002; 143(107-16).
103. Vitt U, Nayudu P, Rose U, Kloosterboer H. Embryonic development after follicle culture is influenced by follicle stimulating hormone isoelectric point charge. *Biol Reprod.* 2001; 65(1542-7).
104. Selman H, Pacchiarotti A, El-Danasouri I. Ovarian stimulation protocols based on follicle-stimulating hormone glycosylation pattern: impact on oocyte quality and clinical outcome. *Fertility and Sterility.* 2010; 94(5)(1782-6).
105. Andersen C. Effect of FSH and its different isoforms on maturation of oocytes from pre-ovulatory follicles. *Reprod Biomed Online.* 2002; 5(3)(9).

106. Selman H, Pacchiarotti A. Ovarian Stimulation protocols based on follicle-stimulating hormone glycosylation pattern: impact on oocyte quality and clinical outcome. *Fertil Steril.* 2010; 94(1782-86).
107. Filicori M. The role of luteinizing hormone in folliculogenesis and ovulation induction. *Fertil Steril.* 1999; 71(405-14).
108. Zelsink-Wooten M, Hess D, Wolf D, Stouffer R. Steroid production during ovarian stimulation impairs oocyte fertilization but not folliculogenesis in rhesus monkey. *Fertil Steril.* 1994; 61(1147-54).
109. Kolibianakis E, Collins J, Tarlatzis B, Papanikolaou E. Are endogenous LH levels during ovarian stimulation for IVF using GnRh analogues associated with the probability of ongoing pregnancy? *Hum Reprod Update.* 2006; 12(3-12).
110. Loumaye E, Engrand P, Howles C, Odea L. Assessment of the role of serum luteinizing and estradiol response to follicle-stimulating hormone in vitro fertilization treatment. *Fertil Steril.* 1998; 69(76-85).
111. Loumaye E, Campbell R, Salat-Baroux J. Human follicle stimulating hormone produced by recombinant DNA technology: a review for clinicians. *Human Reprod Update.* 1995; 1(188-199).
112. Stanger J, Yovich J. Reduced in vitro fertilization of human oocytes from patients with raised basal luteinizing hormone levels during the follicular phase. *Br J Obstet Gynaecol.* 1985; 92(385-393).
113. Regan L, Owen E, Jacobs H. Hypersecretion of luteinizing hormone, infertility and miscarriage. *Lancet.* 1990; 336(1141-4).
114. Westergaard L, Laursen S, Andersen C. Increased risk of early pregnancy loss by profound suppression of luteinizing hormone during ovarian stimulation in normogonadotrophic women undergoing assisted reproduction. *Hum Reprod.* 2000; 15(1003-8).
115. Selman H, De Santo M, Sterzik K, Coccia E, El Danasouri I. Effect of highly purified urinary follicle-stimulating hormone on oocyte and embryo quality. *Fertil Steril.* 2002; 78(1061-7).
116. Filicori M, Cognigni G, Taraborrelli S, Spettoli D. Luteinizing hormone activity in gonadotrophins optimizes folliculogenesis and treatment in controlled ovarian stimulation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86(337-343).
117. Fleming R, Rehka P, Deshpande N, Jamieson M, Yates R, Lyall H. Suppression of LH during ovarian stimulation effects differ in cycles stimulated with purified urinary FSH and recombinant FSH. *Hum Reprod.* 2000; 15(1440-5).
118. Esposito M, Barnhart K, Coutifaris C, Patrizio P. Role of periovulatory luteinizing hormone concentrations during assisted reproductive technology cycles stimulated exclusively with recombinant follicle stimulating hormone. *Fertil Steril.* 2001; 75(519-23).
119. Al Inany H, Aboulgar M, Mansour R, Seraour G. Meta-analysis of recombinant versus urinary derived FSH : an update. *Hum Reprod.* 2003; 18(305-313).

120. Abate A, Nazzaro A, Salerno A, Marzano F. Efficacy of recombinant versus human derived follicle stimulating hormone on the oocyte and embryo quality in IVF-ICSI cycles: Randomised, controlled, multi-centre trial. *Gynecol Endocrinology*. 2009; 25(8)(479-484).
121. Van Wely V, Kwan I, Burt A, Thomas J, Vail A, Van der Vee F, et al. Recombinant versus urinary follicle-stimulating hormone for ovarian stimulation in assisted reproductive technology cycles. *Cochrane Library*. 2012; 12.
122. Al-Inany H, Abou Setta A, Aboulgar M, Broekmans F, Sterrenburg M, Smith J. Gonadotrophin releasing hormone antagonist for assisted reproductive technology. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2011; 5(CD001750).
123. Kuwara Y, Mine K, Katayama A, Inagawa T, Akilra S. Proteomic analyses of recombinant human follicle stimulating hormone and urinary-derived gonadotropin preparation. *J Reprod Med*. 2009; 54(459-66).
124. WHO Tables on Tissue Infectivity Distribution in Transmissible Spongiform Encephalopathies. Updated. *Organizacion Mundial de la Salud (OMS)*; 2010.
125. Hatoum H, Keye W, Marrs R, Walson S, Marshall D. Markov model of the cost-effectiveness of human-derived follicle-stimulating hormone (FSH) versus recombinant using comparative clinical trial data. *Fertil Steril*. 2005; 83(804-807).
126. Balash J, Fabregues F, Penarrubia J, Creus M. Outcome from consecutive assisted reproduction cycles in patients treated with recombinant follitropin alfa filled by bioassay and those treated with recombinant follitropin alfa filled by mass. *Reprod Biomed Online*. 2004; 8(408-13).
127. Sanz Parkinson Z, Amate J. Estimulación ovárica con rFSH dosificada en masa. *Revista iberoamericana de Fertilidad*. 2009.
128. Sanz Parkinson Z, Lopez Cuadrado T. Outcomes of new quality standards of follitropin alfa on ovarian stimulation: meta-analysis of previous studies. *BioDrug*. 2009; 23(37-42).
129. Silverberg K, Daya S, Auray J, Duru G, Ledger W, Wikland M, et al. Analysis of the cost effectiveness of recombinant versus urinary follicle-stimulating hormone in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection programs in the United States. *Fertil Steril*. 2002; 77(107-113).
130. Gerli S, Casini M, Unfer V, Costabile L, Bini V, Di Renzo G. Recombinant versus urinary follicle stimulating hormone in intrauterine insemination cycles: a prospective, randomized analysis of cost effectiveness. *Fertil Steril*. 2004; 82(3)(573-8).
131. Revelli A, Poso F, Gennarelli G, Moffa F, Grassi G, Massobrio M. Recombinant versus highly-purified, urinary follicle-stimulating hormone (r-FSH vs. HP-hFSH) in ovulation induction: a prospective, randomized study with cost-minimization analysis. *Reprod Biol Endo*. 2006; 4(28).
132. Daya S, Ledger W, Auray J, Duru G, Silverberg K, Wikland M, et al. Cost-effectiveness modelling of recombinant FSH versus urinary FSH in assisted reproduction techniques in the UK. *Hum Reprod*. 2001; 16(2563-9).

133. Barri P, Balasch J, Romeu A, Ruiz Balda J, Daya S, Auray J, et al. Coste-efectividad de la hormona foliculo estimulante recombinante y urinaria en las Técnicas de reprotuccion asistida en el sector sanitario privado español. *Rev. Iberoamericana de Fertilidad*. 2002; 19(3)(195-202).
134. Romeu A, Balasch J, Ruiz Balda J, Barri P, Daya S, Auray J, et al. Cost-effectiveness of recombinant versus urinary follicle-stimulating hormone in assisted reproduction techniques in the Spanish Public Health System. *J Assist Reprod Genetic*. 2003; 20(8) (294-300).
135. Silverberg K, Schertz J, Falk B, Beresniak A. Impact of urinary FSH price: a costeffectivenessanalysis of recombinant and urinary FSH in assisted reproduction techniquesin the USA. *Reproductive BioMedicine Online*. 2002; 5(3)(265-9).
136. Sykes D, Out H, Palmer S, van Loon J. The cost-effectiveness of IVF in the UK: acomparison of three gonadotrophin treatments. *Human Reproduction* 2001. ; 16(12)(2557-62).
137. Van Loon J, Liaropoulos L, Mousiama T. Economic evaluation of a recombinantfollicle-stimulating hormone (Follitropin Beta, Puregon®) in infertile women undergoingin vitro fertilisation in Greece. *Clin Drug Invest*. 2000; 19(3)(201-11).
138. Hatoum H, Keye W, Marrs R, Walton S, Marshall D. A Markov model of the cost-effectiveness of humanderived follicle-stimulating hormone (FSH) versus recombinant FSH using comparative clinical trial data. *Fertil Steril*. ; 83(804-7).
139. Hatoum H, Keye W, Marrs R, Walton S, Marshall D. A Markov model of the cost-effectiveness of human-derived follicle-stimulating hormone (FSH) versus recombinant FSH using comparative clinical trial data. *Fertil Steril*. 2005; 83(3)(804-7).
140. Mouzon J, Allavena E, Schmitt C, Frappé M. La fécondation in vitro en France.Approche économique et influence du choix des gonadotrophines (urinaries ourecombinantes) sur le coût. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*. 2004; 32(508-518).