

Tesis Doctoral

Estudio comparativo del desencadenamiento de la ovulación con análogos de la GnRH o HCG recombinante en ciclos de donación de ovocitos

Andrea Bernabeu García



Directores :
Dr.Domingo Orozco Beltrán
Dr.Rafael Bernabeu Pérez



Tesis Doctoral

Estudio comparativo del desencadenamiento de la ovulación con análogos de la GnRH o HCG recombinante en ciclos de donación de ovocitos

Andrea Bernabeu García



Directores :
Dr.Domingo Orozco Beltrán
Dr.Rafael Bernabeu Pérez

Universidad Miguel Hernández. Alicante
Enero 2014



Agradecimientos

A mis padres por ayudarme a ser cómo soy. Por el amor y el tiempo infinito que han vertido en nosotras. Porque no hay palabras suficientes para agradecer todo ese cariño.

Por enseñarnos a crecer, a luchar, a querer y a creer en uno mismo.

Por ser el tándem perfecto, el arco sólido y fuerte que han permitido proyectar estas flechas, que somos nosotras.

A Enrique, por la felicidad de iniciar la vida cada día a tu lado. Porque me llenas la existencia de color, pasión y arte en todas sus formas y dimensiones.

Por crecernos más allá de lo establecido. Por no dejar de alimentarme la ilusión en la curiosidad.

A María Luisa (“Junior”) por las inyecciones de vida que nos das con tus sonrisas, con tus abrazos....por tu inteligencia brillante y sencilla. Porque a pesar de tu pequeño tamaño, no dejo de aprender contigo.

A mis amigos...Por ser mi familia electa. Por vuestras risas, vuestros abrazos en cualquier momento, por ser las manos que me eleváis cuando caigo y la palabra sincera cuando se necesita. Por ser los hermanos que se construyen.

Al Dr. Domingo Orozco, por su tesón y ayuda para encauzar y adoquinar el camino; en construir el boceto en realidad.

Al Dr. Rafael Bernabeu, que también es padre y modelo de mi yo científico.

Al Dr. Julio Herrero, mi “mecenas” científico. Gracias por la confianza depositada durante estos intensos años. Por enseñarme también aquello que no está en los libros.

A los Dres. Joaquin Llácer, Jorge Ten, Juan Giménez y Belén Lledó por su colaboración desinteresada, plena y sincera.

A la Dra Conchi Carratalá por su apoyo logístico necesario y útil en cualquier momento.

A todo el equipo del Instituto Bernabeu porque sin vuestra colaboración este trabajo habría sido imposible; El “todo es más que la suma de las partes”.

A todos aquellos que sueñan y luchan por un mundo mejor.

A los incondicionales, a los que no se dejan convencer por los fanatismos.

A los que se preguntan y buscan la Libertad.



Capítulo 1: Introducción	9
1.1 La donación de ovocitos	11
1.2 Situación actual	11
1.3 “Cross border reproductive care”	13
1.4 Selección de pacientes donantes de ovocitos	14
1.5 Ciclos repetidos de donación	15
1.6 Protocolos estimulación ovodonación	15
1.7 Marco jurídico	19
Capítulo 2: Justificación del estudio	25
Capítulo 3: Hipótesis y objetivos	29
3.1 Hipótesis	31
3.2 Objetivo	31
Capítulo 4: Material y métodos	33
4.1 Tipo de estudio	35
4.2 Criterios de inclusión/exclusión	35
4.3 Estrategia de búsqueda bibliográfica	35
4.4 Tamaño muestral y reclutamiento de pacientes	35
4.5 Análisis estadístico	36
4.6 Características de la intervención farmacológica. Diseño organizativo	38
4.7 Aplicabilidad del estudio	41
Capítulo 5: Resultados	43
5.1 Características generales de la muestra	45
5.2 Resultados principales	49
Capítulo 6: Discusión	89
6.1 Analizar si los resultados obtenidos responden a la hipótesis.	91
6.2 Comentar las posibles limitaciones del estudio.	91
6.3 Comparar los resultados propios con los de otros estudios.	91
6.4 Discutir las implicaciones teóricas y prácticas (aplicabilidad).	93
6.5 Marcar futuras líneas de investigación.	93
Capítulo 7: Conclusiones	95
Capítulo 8: Bibliografía	99



Capítulo 1: Introducción





1.1 La donación de ovocitos

No se conoce con exactitud la prevalencia de la esterilidad. La literatura indica que podría afectar a un 10-15 % de la población, aunque estos datos varían en función de la sociedad estudiada⁽¹⁾. Su incidencia se está viendo incrementada, debido a la demora en el deseo de la gestación, por presión social y cambios en el estilo de vida, así como por factores ambientales como la contaminación y el tabaco. En el 50% de la ocasiones se desconoce el factor causal, constituyendo en muchos casos un tratamiento empírico, más que etiológico.

Se calcula que más de la mitad de las parejas con problemas de esterilidad solicitarán un Tratamiento de Reproducción Asistida (TRA), bien sea la Fecundación In Vitro (FIV) o la Inyección Intracitoplasmática de Espermatozoides (ICSI)⁽²⁾. Un porcentaje cada vez mayor de pacientes, requerirán una TRA mediante donación de ovocitos. Cifras que oscilan desde el 13% de todos los ciclos de TRA en América Latina⁽³⁾, un 10% en los Estados Unidos⁽⁴⁾, y entre el 10% y el 20% en algunos países europeos⁽⁵⁾.

En la actualidad, las indicaciones de la donación de ovocitos son⁽⁶⁾:

1. Mujeres sin función ovárica:

1.A Fallo ovárico primario:

- Disgenesias gonadales.
- Síndrome de Turner.
- Síndrome de Savage o del ovario resistente.
- Síndrome de Swyer.

1.B Fallo ovárico prematuro.

- Iatrogénico: Cirugía, radio y quimioterapia.
- Infecciosas.
- Defectos enzimáticos.
- Trastornos autoinmunes.
- Factores hereditarios.
- Factores ambientales.

1.C Menopausia.

2. Mujeres con función ovárica:

2.A Fallos repetidos de TRA con ovocitos propios previos.

2.B Alteraciones genéticas.

2.C Ovarios inaccesibles para FIV.

Las tasas de gestación obtenidas mediante esta técnica son las más altas dentro de todo el espectro de TRA, superando en los ciclos sincrónicos un 50% de éxito⁽⁷⁾ ya que quedarían excluidas las bajas tasas de los casos de baja respuesta ovárica y mala calidad embrionaria⁽⁸⁾.

1.2 Situación actual

1.2.1 En Estados Unidos.

En Estados Unidos (EEUU), existe un consenso sobre la donación de ovocitos reguladas básicamente por la Sociedad Americana para la Medicina Reproductiva (ASRM). A su vez, la Administración Federal de Drogas (FDA) supervisa y controla la donación de los gametos. De forma periódica, la ASRM actualiza los protocolos de actuación rigiéndose según los nuevos avances de la medicina basada en la evidencia.⁽⁹⁾ La última actualización es del 2013, publicado en enero de este año.

Podemos resumir los protocolos de la guía americana en cuatro categorías:

1. Indicaciones terapéuticas, en las que se incluye:

- Mujeres por hipergonadismo hipergonadotropo.
- Edad reproductiva avanzada.

Reserva ovárica disminuida.

Mujeres con posibilidad de ser portadoras de alteraciones genéticas importantes.

Mujeres con calidad ovocitaria y/o embrionaria pobres, o con múltiples técnicas FIV con ovocitos propios fallidas.

2.- Evaluación de la paciente receptora, siendo semejante a los criterios españoles.

3.- Evaluación de la paciente donante. También semejantes a los nuestros, si bien presenta ciertas peculiaridades, como :

El carácter anónimo de la paciente donante varía en función de las circunstancias clínicas.

La edad de la donante ha de ser mayor de la edad legal, y a su vez, se recomienda edades entre los 21-34 años.

No son obligadas las pruebas de fertilidad en las mujeres donantes, pero sí se recomiendan.

4.- Aspectos legales. El comité de la ASRM a día de hoy no concluye acerca del número máximo de ciclos de estimulación repetidos para donación de ovocitos que se puede realizar. ⁽¹⁰⁾

También existe un centro nacional, el CDC (Centers for disease Control and Prevention) que regula y publica las tasas de éxito de las distintas clínicas de TRA del país, siendo obligado dicha publicación por parte del centro clínico, según la Ley. La última actualización es el 2011⁽¹¹⁾, en la que podemos destacar como datos relevantes, que se realizaron 10.797 transferencias de embriones procedentes de donantes de ovocitos en fresco y 7.733 de embriones procedentes de donantes de ovocitos congelados. De estos, se consiguió al menos un recién nacido vivo en el 54,8% de los frescos y en el 35,7% de los embriones congelados. El número medio de embriones transferidos en ambas series fue de 1,9.

Actualmente, se está realizando el borrador de las directrices para la detección, prevención y tratamiento de la fertilidad en EEUU dentro del nuevo modelo de la medicina pública⁽¹²⁾.

1.2.2 En Europa

Las diferencias legislativas de los países que forman parte de la Unión Europea, demuestran variaciones en el número y tipo de tratamiento en función de la nación estudiada. La imposibilidad y/o dificultad de realizar un tratamiento de ovodonación en determinadas regiones, obliga a que muchas pacientes tengan que tratarse en otros países legislativamente más permisivos. Dicho proceso recibe el nombre de Cross Border Reproductive Care. Se estima que en España se realiza el 51,0% de los ciclos de ovodonación europeos ⁽¹³⁾.

La European Society of Human Reproduction and Embriology (ESHRE) elabora un registro de los tratamientos reproductivos que se realizan en Europa de forma anual desde 1997. Los datos recogidos provienen de la notificación de carácter libre, no obligatoria, de los distintos centros clínicos europeos. Si bien en los últimos años se ha observado un aumento tanto de los países incluidos, como en el porcentaje participativo de éstos, con una participación en el 2009 del 85,2% (84,5% en el 2008).

En el último registro publicado de la ESHRE, que data del 2009 se analizan los datos de 1005 clínicas procedentes de 34 países, con un total de 537.463 tratamientos fertilidad. De éstos, 21.604 (4,02%) son de donación de ovocitos.

Con carácter general, la evolución de las TRA en Europa en los últimos años, refleja un aumento en el número de ciclos, una disminución en la transferencia de tres o más embriones y consecuentemente una disminución en la tasa de gestaciones múltiples ⁽¹⁴⁾.

1.2.3 En España

La Ley sobre Técnicas de Reproducción Asistida (Ley 14/ 2006) indicó la necesidad de la creación de dos tipos de registro nacionales: un registro de actividad, en el que los centros deberían de declarar el número de técnicas, procedimientos y tasas de éxito de forma periódica; y un registro nacional de donantes, en donde se incluyeran los donantes de gametos y embriones con fines reproductivos y el número de hijos nacidos de cada uno de ellos.

A día de hoy, tales registros oficiales no existen. Si bien, la Sociedad Española de Fertilidad (SEF) impulsó la

creación de un registro donde se recopilan los resultados de un gran número de centros de reproducción. El inconveniente principal de dicho registro es el carácter voluntario de éste, no siendo de obligado cumplimiento por parte de los centros clínicos, así como la no existencia de auditorías de control de funcionamiento.

El primer y único registro oficial que se realizó en nuestro país, fue en fivcat.net en Cataluña, iniciado en 1993. La ventaja de este registro es que es de obligado cumplimiento por parte de todos los centros de TRA en Cataluña, no agregado y controlado por auditorías de funcionamiento. El número de recién nacidos vivos a partir de ciclos de donación de ovocitos en Cataluña ha aumentado desde el primer registro del 1993 con un total de 149 hasta la última actualización en 2010 con 6601 nacimientos registrados. Esto supone que el 3,8% de los nacimientos en Cataluña, se deben a tratamientos de donación de ovocitos. Estas cifras sitúan a esta comunidad autónoma en relación a los países europeos con los porcentajes más altos, como Dinamarca (4,6%), Eslovenia (4,4%) y Estonia (4,1%) .

La edad de las pacientes que se someten a un tratamiento de donación de ovocitos es en el 43,7% (6.255) mayores de 40 años; el 34,1% (4.862) entre 35-39 años y el 22,2% (3.161) menores de 35 años. En el 79,7% (5.293) se trata de gestaciones únicas, el 19,7% (1.310) gemelares y 0,5% (32) trigéminos. La mayoría, 77,8% (3.889) alcanzan las 37 semanas de gestación, presentando únicamente un 19,1% (953) de partos prematuros (<37 semanas). ⁽¹⁵⁾

El inicio del registro nacional de la SEF data del 2001, con su última actualización en 2011. A pesar de que como se ha comentado anteriormente, el registro de la SEF no es de obligado cumplimiento por parte de todos los centros de reproducción nacionales, sí se ha visto incrementado la participación en los últimos años. En 2003, participaron un 25% de los centros reproductivos nacionales, pasando a un 55,1 % de participación de los centros registrados en el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad en 2011. Desde 2001 hasta el último registro del 2011, se observa un aumento en el número de ciclos de donación de ovocitos realizados que abarca desde 2.939 hasta 7.780 ciclos iniciados respectivamente.

La evolución en la transferencia embrionaria en los ciclos de ovodonación presenta una tendencia a la menor cantidad de embriones. De modo que en 1998 en el 51,4% de los ciclos de donación se transferían de más de 3 embriones, resultando del 4,3% en 2003 e inexistente a partir del 2004. La transferencia de 3 embriones también ha disminuido de forma progresiva con porcentajes del 34,1% a 21,8% desde 1998 al 2005 respectivamente. ⁽¹⁶⁾

Según el registro de la SEF, en 2011 se iniciaron 7.780 ciclos de donantes de ovocitos, de los cuales se realizaron 8.495 transferencias embrionarias y 4.525 fueron gestantes, resultando un total de 3.426 recién nacidos vivos. Esto supone una tasa de embarazo por recepción de ovocitos del 49,3% y por transferencia del 53,2%. La tasa de parto por ciclo y por transferencia, fue del 29,3% y del 31,6% respectivamente. El 13,4 % (1.138) de las transferencias fue de embrión único, 81,5% (6.922) de dos embriones y 5% (435) de tres embriones. En total se transfirieron 8.495 embriones, con una media de 1,9 embriones por transferencia. El número de partos procedentes de ciclos de ovodonación registrados en nuestro país en 2011 fue de 2.685, de los que la mayoría, 70,9% (1.905) fue de únicos, el 28,9% (776) de gemelares y el 0,1% (4) de triples. La mayoría de las gestaciones (52,67%) consiguieron llegar a término (>37 semanas), con un porcentaje de prematuridad extrema (< 28 semanas) del 4,5% (122) de las que el 60,62% fueron a expensas de las gestaciones múltiples.

Las mujeres que logran la gestación a partir de un tratamiento con donación de ovocitos en nuestro país son generalmente mayores de 40 años, en el 54,72% (2.747) de los casos. El 28,22% (1.276) corresponde a mujeres de entre 35-40 años y el 17,05% (435) menores de 35 años.

El número de descongelaciones a partir de ovocitos de donante congelados fue de 5.895, de las que 5.528 (93,8%) se pudo realizar la transferencia embrionaria. Las tasas de embarazo y parto son semejantes a los ciclos en fresco de ovocitos de donante, con cifras de 34,0% y 36,3% de embarazo por ciclo de descongelación de embriones y por transferencia respectivamente. La tasa de parto por ciclo y transferencia en relación al ciclo de descongelación de ovocitos y por transferencia fue del 17,6% y % respectivamente ⁽¹⁷⁾.

En relación a los resultados obstétricos, según la literatura actual, las gestaciones obtenidas a partir de tratamiento de donación de ovocitos presentan mayor riesgo de sangrado en el primer trimestre de embarazo (12-53%), enfermedades hipertensivas asociadas al embarazo (16-40%) y tasas de cesáreas altas (40-76%). También se han observado mayores complicaciones perinatales como retraso de crecimiento fetal (5% en las gestaciones únicas y 40% en las múltiples) y prematuridad.

La etiología asociada a estas alteraciones no queda aun aclarada en la actualidad, siendo debida posiblemente a la edad materna, gestaciones múltiples, factores inmunológicos asociados y/o una combinación de ellos⁽¹⁷⁾

) Posiblemente, el tratamiento mediante donación de ovocitos pueda ser causa independiente de la edad materna para ciertas complicaciones como la preeclampsia y el retraso de crecimiento intrauterino.⁽¹⁸⁾

1.3 “Cross border reproductive care”

El fenómeno de la búsqueda de tratamientos de fertilidad en otros países, diferentes al país de origen recibe el nombre de “Cross Border Reproductive Care” (CBRC). También ha recibido con anterioridad el nombre de “Turismo Reproductivo”, pero dicho concepto se ha de evitar ya que presenta ciertas connotaciones negativas y peyorativas⁽¹⁹⁾.

Existen pocos datos publicados sobre el efecto real del CBRC. Sin embargo, estudios recientes intentan entender u observar las tendencias de este fenómeno. El primer estudio prospectivo que evalúa el fenómeno del CBRC en varios países europeos es el de Shenfield et al en 2010⁽²⁰⁾. En dicho estudio, se analizó a un total de 1.230 pacientes provenientes de 49 países distintos que acudieron a un centro de TRA europeo.

Las causas de acudir a otro país para la realización de TRA son variadas, dependiendo principalmente del país de origen. En general, la razón principal en la mayoría de casos, es la diferencia en la Ley que regula dichos tratamientos, como Italia (70,6% de las pacientes), Alemania (80,2%) y Noruega (71,6%). Diferencias de ley bien por los TRA per se (Diagnóstico Genético Preimplantacional (DGP), ciclos con donación de gametos, etc) o por la inaccesibilidad debido a las características de la paciente (edad, orientación sexual o estado civil, entre otras). Gran Bretaña y Holanda son dos excepciones a la causa legal; siendo la razón principal en las pacientes inglesas la dificultad al acceso del TRA (34,0%) y en el caso de las holandesas la búsqueda de tratamientos de mejor calidad (53,0%).

La elección de país destinatario en la mayoría de las pacientes es el país más cercano al de origen, y la mayoría de las pacientes realizan tratamientos de FIV/ICSI (73,0%) en relación a tratamientos de Inseminación Artificial (IA).

Previo al estudio de Shenfield et al, 2010 únicamente existe otro estudio que aporta datos sobre el CBRC en Europa. (21) Pennings et al, de forma semejante al posterior, enfatiza en la importancia de las restricciones legales al mostrar que los tratamientos solicitados por los pacientes que viajan a Bélgica desde Francia, los Países Bajos, Italia y Alemania diferían en correlación directa con las prohibiciones en sus propios países.

Tras el aumento de la movilización de las pacientes a otros países, la ESHRE ha generado un protocolo de buena praxis tanto para los centros clínicos como para los profesionales que ejercen la Medicina Reproductiva dentro de Europa⁽²²⁾. Dichas guías de buena práctica resumen los conceptos de equidad, calidad, seguridad y el uso de la medicina basada en la evidencia.

De forma semejante, la ASRM también han publicado sus guías de buena praxis para aquellas pacientes dentro de programas de CBRC⁽²³⁾.

Se puede concretar cuatro tendencias en cuanto a los motivos de los pacientes a desplazarse⁽²⁴⁾:

Motivo legal

Tratamientos prohibidos en el país de origen

Inaccesibilidad

Escasez de donantes y listas de espera

Estado civil u orientación sexual

Edad

Accesibilidad financiera

En búsqueda de mayor calidad

Anonimato

Donaciones anónimas

1.4 Selección de pacientes donantes de ovocitos

1.4.1 Generalidades

La selección de paciente donantes de ovocitos es un procedimiento complejo en el intervienen distintas personas cada una con unos cometidos específicos, pero con un objetivo común: Conseguir el nacimiento de un niño sano, sin perjuicio para la donante ni para la pareja receptora. Muchos de estos pasos están regulados por Ley (Ley 14/2006. Cap. II Art.5), mientras que otros se dejan al buen hacer de los profesionales. Asimismo, también existen guías de recomendaciones para la selección de donantes de ovocitos por parte de la SEF, ESHRE y ASRM.

Aspecto básicos dentro de nuestro marco legal es que la paciente ha de ser mayor de edad y con capacidad de entendimiento y responsabilidad adecuadas. La donación es anónima y sin carácter lucrativo. Siendo el anonimato del proceso bidireccional, tanto por parte de la donante hacia la receptora y viceversa; también para el futuro hijo. Asimismo, la paciente donante no ha de tener más de seis hijos nacidos⁽²⁵⁾. Todas las pacientes han de firmar un consentimiento informado que será entregado por el centro clínico, donde recoja los posibles riesgos y explicación del proceso.

Los criterios fundamentales para la selección de la paciente donante de ovocitos son:

- Buen estado de salud psicofísica, así como características fenotípicas compatibles con la paciente receptora. A la paciente donante de ovocitos se le ha de realizar una anamnesis completa, con tal de descartar historia personal y/o familiar de enfermedades genéticas e infecciosas; así como una correcta capacidad intelectual.
- Se realiza una exploración física y ginecológica completa para descartar alteraciones orgánicas.
- Analítica completa, que incluya hemograma, pruebas de coagulación, grupo sanguíneo y RH.
- La FDA recomienda la realización de serologías dentro de los 30 días de la donación frente a VIH, VHB, VHC, Lúes y cultivos vaginales para Clamydia trachomatis y Neisseria gonorrhoea.
- El screening genético mínimo incluye:
 - La no existencia de trastornos mendelianos mayores.
 - Ninguna malformación mayor de causa compleja (como alteraciones del tubo neural).
 - Alteraciones de cariotipo balanceadas, que pueda dar lugar a gametos con alteraciones no equilibradas.
 - Ausencia de antecedentes familiares de primera grado con trastornos mendelianos, malformaciones mayores y anomalías cromosómicas.

Un tema controvertido, es el cribado de enfermedades genéticas prevalentes en la población de estudio, como la fibrosis quística, que es la enfermedad autosómica recesiva más frecuente de la población de Europa del norte. La recomendación de este screening es de categoría C. La Human Fertilisation and Embriology Authority (HFEA) recomienda su realización a todos los pacientes donantes de gametos, siendo obligada siempre que uno de los pacientes sea portador.

1.5 Ciclos repetidos de donación

El número total de ciclos que se pueden repetir no está establecido y no existe un consenso generalizado. Hay estudios en que las donantes repiten hasta 9 ciclos, sin aparentemente encontrarse un perjuicio en cuanto a la reserva ovárica, evaluada mediante la Hormona Anti- Mülleriana (AMH), mientras que otros aconsejan no realizar más de seis ciclos de donación por paciente. Diversos autores han demostrado que no se altera la

funcionalidad ovárica tras ciclos de estimulación repetidos ⁽²⁶⁾.

En general, se recomienda que entre ciclo y ciclo de estimulación ovárica debe pasar al menos tres meses, con tal de restaurarse la ovogénesis de forma fisiológica.

1.6 Protocolos estimulación ovodonación

1.6.1 Estimulación folicular con gonadotrofinas.

Existen diferentes tipos de FSH en la industria farmacológica. La gonadotrofina más antigua que continúa utilizándose, se obtuvo en los años 70: la gonadotrofina menopáusica humana (HMG). Posteriormente fueron apareciendo otras gonadotrofinas también de origen urinario, como la FSH purificada (FSH-P) y la FSH altamente purificada (FSH-HP)⁽²⁷⁾.

El desarrollo de la tecnología recombinante de ADN permitió la síntesis de una FSH recombinante (rFSH), que presenta las ventajas de ser un preparado de gran pureza, con menor variabilidad inter-producto y libre de todo contaminante proteínico, lo que las hace menos inmunogénica.

El último preparado de gonadotrofina recombinante en el mercado es la FSH de acción prolongada: Elonva[®] o FSH-CPT. Se ha conseguido añadiendo a la molécula de FSH, una secuencia de aminoácidos procedentes de la CHG que aumentan la vida media por presentar una mayor afinidad al receptor.

Clasificación de los tipos de gonadotrofinas:

- Gonadotrofinas humanas

La primera gonadotropina sintetizada fue la Gonadotropina Menopáusica Humana (hMG), obtenida a partir de la orina de mujeres menopáusicas. Los primeros embarazos a partir de la inducción de la ovulación con hMG fueron documentados por Lunenfeld et al en 1962. La hMG contiene cantidades semejantes de FSH y LH, en una proporción 1:1.

Mediante técnicas de purificación se obtuvieron gonadotrofinas humanas urinarias: la FSH purificada (FSH-P) y la FSH altamente purificada (FSH-HP). La FSH-P tiene una actividad en relación a la LH de un ratio de 150:1 y la FSH-HP menos de un 0,1% de actividad luteotrófica ^(28,29).

- Gonadotrofinas recombinantes

En 1996 se consiguió sintetizar mediante tecnología recombinante del DNA; la FSH recombinante (FSHr). La rFSH es la gonadotropina con mayor potencia biológica en la actualidad, con una pureza en la actividad foliculoestimulante del 100% ⁽³⁰⁾.

Las ventajas de la rFSH además de la mayor potencia biológica, sería la posible mayor homogeneidad en la eficacia por producto, que permite la comparación de tratamientos intra e interpaciente y la ausencia de productos antigénicos en comparación a la teórica existencia de éstos en las gonadotropinas urinarias.

En la década de los 90 se sintetizó la coriolfoliotropina alfa o FSH-CPT. Se trata de una FSH recombinante en cuya subunidad beta, se añade el péptido carboxilo terminal de la HCG. Esta estructura le confiere una vida media de más de 70 horas. Esta vida media mayor permite que las inyecciones de FSH-CPT sean semanales ^(31,32). La FSH-CPT se comenzó a utilizar en humanos en 2001 y su comercialización se aprobó en enero 2010 por la Agencia Europea del Medicamento ⁽³³⁾.

Dosis de administración

La dosis y duración del tratamiento con gonadotropinas varía en función de la paciente, e incluso en ocasiones también en distintos ciclos de estimulación de la misma paciente. Existen diferentes parámetros clínicos y analíticos asociados a la respuesta folicular, aunque el mejor factor predictor es la respuesta previa de la paciente

en un ciclo de estimulación ovárica ⁽³⁴⁾. Los parámetros asociados a la respuesta folicular, y por tanto a las dosis de gonadotrofinas requeridas más ampliamente consensuados son la edad, IMC, el recuento de folículos antrales, FSH basal y la hormona anti-mülleriana (AMH). La edad es el factor individual más determinante de la respuesta folicular ^(35,36).

Los distintos grupos de trabajo ajustan el inicio de dosis de gonadotrofinas según sus propios criterios, generando scores que clasifican a las pacientes en diferentes categorías, pero sin existir a día de hoy un convenio estandarizado.

Agrupando a las pacientes en tres categorías, como altas-respondedoras, normo-respondedoras o baja respondedoras, podemos realizar una aproximación de las dosis requeridas. De modo, que en los ciclos de inseminación artificial o coito programado, las mujeres normorespondedoras pueden iniciar la estimulación ovárica con dosis diarias de 50-75 UI, las bajo respondedoras con dosis de 75-150 UI de FSH y las alta respondedoras con 25-50 UI. En los ciclos de FIV/ICSI, las pacientes bajo respondedoras pueden iniciar con 300 UI de FSH, las normo-respondedoras con 225 UI y las alta respondedoras con dosis de 75-150 UI. Tabla 1 ^(37,38).

Tabla 1: Dosis iniciales de FSH en TRA ^(37,38).

Categoría paciente	Inseminación artificial	FIV/ICSI
Bajas respondedoras	75-150 UI	300 UI
Normo-respondedoras	50-75 UI	225 UI
Altas respondedoras	25-50 UI	75-150 UI

Estudios de coste-efectividad

En cuanto al coste-efectividad del uso de las distintas gonadotrofinas, existen en la literatura, dos estudios que compararan la eficiencia de ambas estrategias en el Reino Unido. El estudio de Sykes et al, 2001 demuestra que la rFSH es más coste-efectiva en relación a la HMG o FSH-HP, con un coste por gestación evolutiva de 8,992 libras esterlinas con el uso de la rFSH versus 10,834 libras con la FSH-HP y 9,472 libras con las HMG. El coste incrementado por gestación adicional también fue más óptimo con el uso de la rFSH, suponiendo un coste adicional de 2,583 libras con la FSH-HP y de 7,321 libras con la HMG en relación a la rFSH ⁽³⁹⁾.

El estudio de Daya et al, 2001, también compara la eficiencia de la rFSH versus la FSH urinaria (uFSH), concluyendo como estrategia terapéutica con mejor coste-efectividad la rFSH versus la uFSH. El coste por gestación fue de 5,906 (+/- 547) libras esterlinas con rFSH y de 6,060 (+/-547) libras con uFSH, resultando dicha diferencia de 154 libras estadísticamente significativa en favor a la rFSH ($P < 0,0001$), representando un reducción del coste del tratamiento global del 2,5% ⁽⁴⁰⁾.

Sin embargo, sería necesario realizar estudios más actuales con tal de concluir cuál sería el tratamiento más eficiente a día de hoy.

Comparativa entre los distintos tipos de gonadotrofinas.

Como se ha comentado anteriormente, existen diversos tipos de FSH en el mercado. Tras la aparición de la rFSH, aparecieron varios estudios comparativos entre ésta y los anteriores preparados de origen urinario: HMG, FSH-P y FSH-HP. Los distintos estudios iniciales mostraron resultados contradictorios en cuanto a la tasa de recién nacidos y número de ovocitos obtenidos. Posiblemente, la causa de esta heterogeneidad se deba a los diferentes criterios, dosis de administración, y protocolos terapéuticos entre los grupos de investigación, que hace difícil la comparación inter-estudio.

Previo a la revisión de la Cochrane en el 2011 ⁽⁴¹⁾ se realizaron varias revisiones sistemáticas junto con un informe de la Health Technology Assessment. Estas compararon diferentes estrategias terapéuticas: rFSH versus FSH urinaria, rFSH versus gonadotrofinas urinarias (HMG, FSH-P, FSH-HP juntas), rFSH versus HMG.

La primera revisión que comparó la rFSH (folitropina alfa y beta) versus uFSH fue la de Daya et al en 1999 ⁽⁴²⁾, ampliada posteriormente a la de Daya et al, 2002 ⁽⁴³⁾. En esta última revisión se incluyeron 8 ensayos clínicos. Los resultados en cuanto a la tasa de éxito entre ambas fue semejante, si bien, al analizar el subgrupo de las pacientes tratadas con folitropina alfa, se observaron mayores tasas de embarazo en dicho grupo en comparación a la uFSH. De modo, que las pacientes tratadas con folitropina alfa presentaron un embarazo más por cada 19 embarazos conseguidos con la uFSH. También se observaron requerimientos de menores dosis con la alfa folitropina versus uFSH.

La revisión de Al-Inany et al, 2003 ⁽⁴⁴⁾, comparó la uFSH con la HMG, FSH-P y FSH-HP en los ciclos de TRA mediante protocolo largo con análogos de la GnRH. En dicha revisión, se incluyeron un total de 20 ensayos clínicos. No se mostraron diferencias estadísticamente significativas en relación a la tasa de embarazo con la rFSH versus HMG (OR 0,81; IC 95% 0,63-1,05); FSH-P (OR 1,24, IC 95% 0,98-1,58); FSH-HP (OR 1,14; IC 95% 0,94-1,40). Al realizar la comparación de la rFSH en relación al conjunto de las gonadotrofinas urinarias (HMG, FSH-P, FSH-HP) ni tampoco se observaron diferencias en la tasa de gestación por ciclo de FIV/ICSI iniciado (OR 1,07; IC 95% 0,94-1,22).

En 2003, Van Wely et al ⁽⁴⁵⁾ realizó una revisión comparando la rFSH con la HMG en diferentes protocolos de FIV/ICSI: protocolo corto con down-regulation, protocolo largo con down-regulation y protocolo sin down-regulation. No existieron diferencias entre la rFSH y HMG en ninguno de los protocolos descritos en cuanto a la tasa de gestación ni recién vivo. Si bien, en el grupo de pacientes en protocolo largo con down-regulation se mostró diferencia estadísticamente límite a favor de la HMG en relación a la tasa de embarazo clínico por paciente, con una OR de 1,28 (IC 95% 1,00-1,64). Debido a dicho resultado límite, en 2007 se publicó la revisión de Coomarasamy et al en la que se comparó la rFSH con la HMG únicamente en los protocolos largos con análogos de la GnRH con down-regulation, incluyéndose en dicha revisión 7 ensayos. Los resultados en cuanto a tasa de recién nacido vivo y tasa de gestación fue superior en el grupo de pacientes tratadas con HMG con un RR= 1,18 (IC 95% 1,02-1,38) y RR=1,17 (IC 95% 1,03-1,34) respectivamente.

Finalmente, en 2011 la Cochrane ⁽⁴¹⁾ realizó una revisión muticéntrica con tal de homogeneizar los resultados previos, comparando la rFSH con los tres tipos principales de gonadotrofinas urinarias (HMG, FSH-P, FSH-HP), incluyéndose en dicha revisión 42 ensayos clínicos, con un total de 9606 pacientes. Se analizaron todas las TRA independientemente del protocolo de inducción utilizado (protocolo corto, largo con análogos de la GnRH, ...). La tasa de nacidos vivos fue semejante entre ambos grupos de pacientes con una OR 0,97 (IC del 95%: 0,87-1,08), así como el porcentaje de SHO con una OR del 1,18 (IC del 95%: 0,86-1,61). Al subanalizar los resultados por tipo de gonadotrofina urinaria, sí se aportó una tasa de recién nacido vivo mayor en el grupo de las pacientes tratadas con HMG altamente purificada (HMG-HP) y HMG en comparación a la rFSH, siendo estas diferencias pequeñas. No existieron diferencias en tasa de recién nacidos vivos y embarazo clínico entre la rFSH y las gonadotrofinas urinarias en los ciclos de embriones congelados.

La alta potencia estadística y la correcta calidad de estos resultados, no hace necesaria la recomendación de otro estudio comparativo. De modo, que la elección de un tipo u otro de gonadotrofina dependerá de las decisiones individuales del clínico.

1.6.2 Protocolos de ovodonación.

Aunque existen diferentes protocolos de estimulación ovárica para donantes de ovocitos, hay dos formas para evitar el inicio espontáneo del pico ovulatorio, bien con antagonistas o agonistas de la GnRH. Aun siendo el mecanismo de acción diferente, la finalidad de ambos es común: suprimir el eje hipofisario-gonadal, con el objetivo de controlar de forma exógena el ciclo ovárico.

Protocolo con análogos de la GnRH.

El primero en utilizarse fue el protocolo mediante análogos de la GnRH, introducido por Fleming y Coutts en 1986. Los análogos de la GnRH presentan una mayor afinidad que la GnRH propia hacia los receptores hipofisarios, por lo que en un primer momento se produce el flare-up, es decir, la liberación de todas las gonadotrofinas almacenada. Posteriormente, se produce una desensibilización de estos receptores, por lo que dejan de liberarse FSH y LH. Existen distintos análogos en el mercado y la administración puede ser intranasal, subcutánea y/o intramuscular. A su vez, la formulación puede ser diaria, mensual o trimestral (Tabla 2).

Tabla 2: Análogos de la GnRH comercializados en España.

Tipo de análogo	Vía administración	Formulación
Leuprorelina	intramuscular, subcutánea.	diario, mensual, trimestral
Buserelina	intramuscular, subcutánea, intranasal	diaria, mensual, trimestral
Nafarelina	Intranasal	diaria.
Triptorelina	intramuscular, subcutánea.	diaria, mensual, trimestral
Goserelina	intramuscular.	mensual, trimestral.

Dentro del tratamiento en ciclos de TRA mediante análogos de la GnRH existen tres tipos distintos de protocolos: los protocolos largos, cortos y ultra-cortos. La revisión de la Cochrane de 2011⁽⁴⁷⁾, que comparó la tasa de éxito entre estos protocolos, concluyó que las tasas de gestaciones clínicas son mayores en el protocolo largo de análogos de la GnRH versus protocolo corto y ultracorto.

Protocolo con antagonistas de la GnRH

Los antagonistas de GnRH aparecieron posteriormente a los análogos, siendo comercializados para uso clínico en Europa en el 2002.

El mecanismo de acción de los antagonistas de la GnRH consiste el bloqueo de los receptores hipofisarios, compitiendo con la GnRH propia. Este bloqueo es inmediato y profundo, evitando la liberación a la circulación sistémica de gonadotrofinas. Aunque existen cinco compuestos sintetizados de antagonistas de la GnRH, únicamente están comercializados en la actualidad en Cetrorelix y el Ganirelix.

Existen dos regímenes terapéuticos diferentes con antagonistas de la GnRH: el protocolo con antagonistas en dosis única y el protocolo con antagonista en dosis múltiple. El protocolo con antagonista en dosis única, consiste en la administración de una dosis de 3 mgr de Cetrorelix o Ganirelix el día siete u ocho de estimulación o cuando el folículo principal alcanza 14 mm de tamaño. Posteriormente a las 72 horas se administrará la HCG para desencadenar la ovulación. En el caso de que no se alcanzan los criterios para la administración de la HCG o el bolo de agonistas, se repetirá la administración tres días más tarde. El protocolo con antagonistas en dosis múltiple consiste en la administración diaria de 0,25 mgr de antagonista de forma conjunta con las gonadotrofinas bien desde el sexto día de estimulación o bien a partir de tener un folículo dominante mayor de 14 mm, hasta el día de administración de la HCG para el desencadenamiento de la ovulación. No existen estudios que demuestren la superioridad de uno frente a otro.

Comparativa entre ambos protocolos de tratamiento.

La revisión de la Cochrane de 2011⁽⁴⁸⁾ que compara el tratamiento con el protocolo largo con análogos de la GnRH frente a las antagonistas de la GnRH en ciclo de TRA con ovocitos propios, demuestra que la tasa de embarazo clínico fue superior en el protocolo con análogos de la GnRH con una OR = 0,84 (IC del 95%: 0,72 - 0,97). Si bien, se demostró que se trata de un protocolo sencillo y rápido, que requiere menos dosis de gonadotrofinas y presenta menor riesgo de SHO. La causa de esta disminución en la tasa de embarazo clínico es desconocida, pudiendo estar asociada al efecto del bloqueo del receptor de la GnRH en otras localizaciones extra-hipofisarias, como el folículo, el embrión y/o el endometrio.

En el caso de los ciclos de donantes de ovocitos, los resultados son diferentes, ya que se desestima el efecto endometrial deletéreo propio de los protocolos con antagonistas. Existen estudios que comparan ambos protocolos en las pacientes donantes de ovocitos, no encontrando diferencias en cuanto a la tasa de gestación,

pero sí con menor duración y menor dosis requeridas de gonadotrofinas a favor del tratamiento con antagonistas versus análogos^(49,50,51). Existe únicamente un metaanálisis publicado en el 2011⁽⁵²⁾ que compara ambas estrategias, concluyendo:

- Semejantes tasas de embarazo clínico: RR 1,15 (IC del 95% 0,97-1,36).
- Duración del tratamiento menor en los ciclos con antagonistas: diferencia de 0,9 días (IC del 95% 1,61-0,20).
- Semejante número de ovocitos obtenidos.
- Semejante dosis requeridas de gonadotrofinas.
- Semejante tasa de SHO.

1.7 Marco jurídico

La donación tanto de gametos como de embriones se admite en la legislación española desde la Ley 35/1988, establecido en su artículo 5, el mismo que la regula en la actual Ley 14/2006, de 26 de mayo, sobre técnicas de reproducción humana asistida.

Tal y como recoge el art.5.1 de la referida Ley “La donación de gametos y preembriones para las finalidades autorizadas por esta Ley es un contrato gratuito, formal y confidencial concertado entre el donante y el centro autorizado”.

1.7.1 Carácter altruista de la donación

Es importante resaltar el carácter altruista y no remunerado de la donación de ovocitos en la legislación española, ya que es uno de los principios inspiradores de la misma la prohibición de comerciar con el cuerpo humano o con sus células. La Ley 14/2006 presta especial atención al carácter gratuito de la donación de gametos y embriones, recogiendo en el mismo artículo 5 los siguientes preceptos:

“La donación nunca tendrá carácter lucrativo o comercial. La compensación económica resarcitoria que se pueda fijar sólo podrá compensar estrictamente las molestias físicas y los gastos de desplazamiento y laborales que se puedan derivar de la donación y no podrá suponer incentivo económico para ésta.

Cualquier actividad de publicidad o promoción por parte de centros autorizados que incentive la donación de células y tejidos humanos deberá respetar el carácter altruista de aquélla, no pudiendo, en ningún caso, alentar la donación mediante la oferta de compensaciones o beneficios económicos.

El Ministerio de Sanidad y Consumo, previo informe de la Comisión Nacional de Reproducción Humana Asistida, fijará periódicamente las condiciones básicas que garanticen el respeto al carácter gratuito de la donación”.

1.7.2 Contrato formal

Además de su gratuidad, la Ley define el contrato de donación de gametos como un contrato formal (se materializa por escrito), siempre entre el donante y el centro autorizado, estableciendo que previa a la formalización, los donantes habrán de ser informados de los fines y consecuencias del acto.

Art.5.4. “El contrato se formalizará por escrito entre los donantes y el centro autorizado. Antes de la formalización, los donantes habrán de ser informados de los fines y consecuencias del acto”.

1.7.3 Anonimato de las pacientes

Otra cuestión que cobra importancia a la hora de tratar la donación de gametos y embriones, y de ovocitos en particular, es la preservación o no del anonimato de la donante. En la legislación española prevalece la regla del anonimato o confidencialidad de la identidad del donante, salvo en los casos que establece expresamente el

art.5.5 de la Ley 14/2006.

“La donación será anónima y deberá garantizarse la confidencialidad de los datos de identidad de los donantes por los bancos de gametos, así como, en su caso, por los registros de donantes y de actividad de los centros que se constituyan”.

Los casos en los que se puede romper la regla general del anonimato del donante están expresamente recogidos en el mismo artículo 5, que dispone a estos efectos que

“Sólo excepcionalmente, en circunstancias extraordinarias que comporten un peligro cierto para la vida o la salud del hijo o cuando proceda con arreglo a las Leyes procesales penales, podrá revelarse la identidad de los donantes, siempre que dicha revelación sea indispensable para evitar el peligro o para conseguir el fin legal propuesto. Dicha revelación tendrá carácter restringido y no implicará en ningún caso publicidad de la identidad de los donantes”.

Por supuesto, la principal excepción a la regla del anonimato, viene dada por la protección del derecho a la vida y de la salud. De esta manera el anonimato carece de sentido cuando el desconocimiento de la identidad de la donante (madre biológica) puede derivar consecuencias negativas en cuanto a futuras enfermedades del niño. Eso sí, estamos refiriéndonos en todo momento a casos extremos, como por ejemplo la necesidad de localizar a la madre biológica a fin de solicitarle un trasplante de médula.

Merece especial mención el hecho de que la posible ruptura del anonimato por causa mayor como se ha indicado, en ningún caso afecta al derecho de determinación de la filiación. A estos efectos, debemos acudir al art. 8 de la citada Ley 14/2006, que establece, al regular la determinación legal de la filiación que:

“1. Ni la mujer progenitora ni el marido, cuando hayan prestado su consentimiento formal, previo y expreso a determinada fecundación con contribución de donante o donantes, podrán impugnar la filiación matrimonial del hijo nacido como consecuencia de tal fecundación.

2. Se considera escrito indubitado a los efectos previstos en el artículo 49 de la Ley del Registro Civil el documento extendido ante el centro o servicio autorizado en el que se refleje el consentimiento a la fecundación con contribución de donante prestado por varón no casado con anterioridad a la utilización de las técnicas. Queda a salvo la reclamación judicial de paternidad.

3. La revelación de la identidad del donante en los supuestos en que proceda conforme al artículo 5.5 de esta Ley no implica en ningún caso determinación legal de la filiación.”

Por tanto queda claro a tenor del referido artículo que los progenitores que hayan prestado su consentimiento a un tratamiento de fecundación in Vitro con donación de gametos o embriones no pueden solicitar su paternidad del hijo, ni en el supuesto en que conozcan la identidad de la donante a causa de una de las referidas excepciones. El documento que determina la filiación ante el Registro Civil es el consentimiento informado.

Para terminar con la cuestión del anonimato de los donantes, sí que hay que hacer referir que, no obstante esta regla, la Ley 14/2006 sí permite a los hijos nacidos, así como a las receptoras de gametos y embriones, tener acceso a información general sobre los donantes, siempre que no se revele la identidad de los mismos. A estos efectos, el art.5.5 también establece que

“los hijos nacidos tienen derecho por sí o por sus representantes legales a obtener información general de los donantes que no incluya su identidad. Igual derecho corresponde a las receptoras de los gametos y de los preembriones”.

1.7.4 Revocación de la donación.

La donación es revocable en cualquier momento cuando la donante precisara los gametos donados para uso propio, con la condición, como no podría ser de otra forma, de que estos sigan todavía disponibles en la fecha de la revocación. En este sentido es el art.5.2 de la Ley en que nos dice que

“la donación sólo será revocable cuando el donante precisase para sí los gametos donados, siempre que en la fecha de la revocación aquéllos estén disponibles. A la revocación procederá la devolución por el donante de los gastos de todo tipo originados al centro receptor”.

1.7.5 Requisitos y características de los donantes de gametos.

En cuanto a los requisitos que han de cumplir los donantes de gametos, es el número 6 del art. 5 de la Ley 14/2006, sobre técnicas de reproducción asistida el que establece los mismos, indicando que

“los donantes deberán tener más de 18 años, buen estado de salud psicofísica y plena capacidad de obrar. Su estado psicofísico deberá cumplir las exigencias de un protocolo obligatorio de estudio de los donantes que incluirá sus características fenotípicas y psicológicas, así como las condiciones clínicas y determinaciones analíticas necesarias para demostrar, según el estado de los conocimientos de la ciencia y de la técnica existentes en el momento de su realización, que los donantes no padecen enfermedades genéticas, hereditarias o infecciosas transmisibles a la descendencia. Estas mismas condiciones serán aplicables a las muestras de donantes procedentes de otros países; en este caso, los responsables del centro remitidor correspondiente deberán acreditar el cumplimiento de todas aquellas condiciones y pruebas cuya determinación no se pueda practicar en las muestras enviadas a su recepción. En todo caso, los centros autorizados podrán rechazar la donación cuando las condiciones psicofísicas del donante no sean las adecuadas”.

Sin embargo, hemos de acudir a otra disposición legal, en concreto al Real Decreto 1301/2006, de 10 de noviembre, por el que se establecen las normas de calidad y seguridad para la donación, la obtención, la evaluación, el procesamiento, la preservación, el almacenamiento y la distribución de células y tejidos humanos y se aprueban las normas de coordinación y funcionamiento para su uso en humanos, para conocer cuáles son en concreto los criterios para selección y evaluación de los donantes de células reproductoras. Dicha información está recogida específicamente en el Anexo IV de la referida disposición legal (Anexo 4).

1.7.6 Límite de hijos del mismo donante.

El número de hijos nacidos en España del mismo donante de gametos está limitado expresamente por la Ley sobre técnicas de reproducción asistida, que dispone en su art. 5.7. que

“El número máximo autorizado de hijos nacidos en España que hubieran sido generados con gametos de un mismo donante no deberá ser superior a seis. A los efectos del mantenimiento efectivo de ese límite, los donantes deberán declarar en cada donación si han realizado otras previas, así como las condiciones de éstas, e indicar el momento y el centro en el que se hubieran realizado dichas donaciones.

Será responsabilidad de cada centro o servicio que utilice gametos de donantes comprobar de manera fehaciente la identidad de los donantes, así como, en su caso, las consecuencias de las donaciones anteriores realizadas en cuanto a la generación de hijos nacidos previamente. Si se acreditase que el número de éstos superaba el límite establecido, se procederá a la destrucción de las muestras procedentes de ese donante.

A partir de la entrada en funcionamiento del Registro nacional de donantes a que se refiere en el artículo 21, la comprobación de dichos datos podrá hacerse mediante consulta al registro correspondiente”.

El principal objetivo que persigue la limitación del número de hijos nacidos del mismo donante en España, es evitar problemas de futuras uniones consanguíneas, y también preservar la salud de las mujeres que se prestan de forma habitual a ser donantes de ovocitos. A estos efectos la misma Ley establece una protección adicional para las mismas al considerar infracción grave

“la realización continuada de prácticas de estimulación ovárica que puedan resultar lesivas para la salud de las mujeres donantes sanas”.

Como mecanismo de control para hacer efectivo el límite de seis hijos nacidos en España por donante, se ideó desde la Ley de 1988 la creación del Registro Nacional de donantes, que hasta la fecha sigue sin crearse, lo que dificulta en gran medida el cumplimiento de este límite. La regulación del Registro de donantes está recogida en el art.21 de la Ley 14/2006, que establece en concreto que:

“El Registro nacional de donantes, adscrito al Ministerio de Sanidad y Consumo, es aquel registro administrativo en el que se inscribirán los donantes de gametos y preembriones con fines de reproducción humana, con las garantías precisas de confidencialidad de los datos de aquéllos.

Este registro, cuyos datos se basarán en los que sean proporcionados por las comunidades

autónomas en lo que se refiere a su ámbito territorial correspondiente, consignará también los hijos nacidos de cada uno de los donantes, la identidad de las parejas o mujeres receptoras y la localización original de unos y otros en el momento de la donación y de su utilización.

El Gobierno, previo informe del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud y mediante real decreto, regulará la organización y funcionamiento del registro nacional”.

1.7.7 Elección de la donante.

Cuestión importante que atañe también a la donación de gametos es determinar a quién corresponde la elección de los donantes de gametos y qué papel juegan en este sentido la pareja o mujer que acude a un tratamiento de donación de ovocitos.

En este caso la Ley 14/2006 es muy taxativa al indicar que en ningún caso podrá seleccionarse el donante a petición de la receptora, correspondiendo en todo caso al equipo médico dicha elección, que deberá procurar garantizar la mayor similitud fenotípica e inmunológica posible de las muestras disponibles con la mujer receptora.

Para terminar con la regulación de la donación de gametos en la legislación española, únicamente citar que las disposiciones recogidas en el art. 5 de la Ley 14/2006, también son de aplicación a los supuestos de donación de gametos sobrantes no utilizados en la reproducción de la propia pareja para la reproducción de personas ajenas a ella (art. 5.8 Ley).





Capítulo 2: Justificación del estudio





Desde el inicio de los tratamientos inductores de la ovulación, fuera cual fuera el protocolo de estimulación empleado, bien con Clomifeno, Letrozole, gonadotropinas, combinados o no con análogos de la GnRH, sea en protocolo largo, corto o ultracorto, el fármaco empleado para el desencadenamiento de la ovulación ha sido la HCG. Al inicio, la HCG fue de origen urinario, y posteriormente obtenido por ingeniería genética, basado en la similitud estructural con la LH, aunque con una vida media más larga. Esta mayor vida media conlleva un riesgo iatrógeno: la hiperestimulación ovárica ⁽⁵³⁾.

La incorporación de los antagonistas de la GnRH en las TRA permitió la posibilidad de utilizar los análogos de la GnRH como fármaco para estimular la ovulación. La adición de análogos de la GnRH eliminó el riesgo de un pico prematuro de LH, permitiendo una programación más ajustada del momento de la recogida ovocitaria, pero por otro lado obligando al uso de la HCG, para la fase final de la estimulación. El uso de un protocolo de estimulación mediante antagonistas de la GnRH supone iguales tasas de fecundación, pero con menor riesgo de hiperestimulación ovárica. A su vez resulta más corto en el tiempo, y por tanto con menores dosis de fármacos, menor coste y mayor comodidad para la paciente (menos inyecciones y menor desplazamiento al centro clínico).

A día de hoy, la HCG es la hormona de elección para el desencadenamiento de la ovulación, si bien, presenta una serie de inconvenientes como un posible efecto endometrial negativo, mayor riesgo de Síndrome de Hiperestimulación Ovárica (SHO) ⁽⁵³⁾ posiblemente por un mayor efecto luteotrófico sostenido y peor calidad embrionaria ⁽⁵⁴⁾.

Los agonistas de la GnRH presentan una alternativa a la HCG para la activación de la liberación de la hormona luteinizante endógena ^(55,56,57). La estimulación de la ovulación mediante los análogos de la GnRH puede tener ciertas ventajas con respecto a la HCG ya que tienen menores tasas de SHO por una luteólisis rápida e irreversible ⁽⁵⁸⁾. Presentan un aumento repentino de la LH y FSH más fisiológico, que puede traducirse en una mejor calidad de los ovocitos y de los embriones ⁽⁵⁹⁾. Y por último, los agonistas de la GnRH pueden mejorar la calidad del endometrio debido a niveles inferiores de esteroides de la fase luteínica en comparación con los niveles de la fase luteínica después de la hCG, y que parecen aproximarse a los observados en los ciclos normales.

Según la revisión de la Cochrane del 2010 ⁽⁶⁰⁾ no se recomienda de forma sistemática el uso de los análogos de la GnRH para desencadenar la ovulación en los pacientes con protocolo de estimulación de antagonistas de la ovulación, ya que las tasas de nacidos vivos son menores y la tasa de abortos tempranos (< 12 semanas de gestación) mayores. Si bien, se recomienda personalizar el tratamiento en mujeres con alto riesgo de SHO ya que las tasas de hiperestimulación ovárica son menores con respecto a la HCG.

Los ciclos de las pacientes donantes de ovocitos, tiene un contexto terapéutico muy particular, donde se ha de pensar tanto en la paciente donante (en términos de menores efectos adversos) como en la paciente receptora (en términos de éxito de fecundación). Además, no se pueden extrapolar de forma directa los resultados en los ciclos autólogos con respecto a los ciclos de donantes de ovocitos, debido principalmente al efecto luteotrófico endometrial característico de cada estrategia terapéutica. Así como otros posibles efectos potenciales, desconocidos a día de hoy.

Existen tres ensayos clínicos aleatorizados que comparan ambas estrategias terapéuticas de los ciclos donantes de ovocitos. El estudio de Acevedo et al, 2006 ⁽⁶¹⁾ demuestra que no existen diferencias estadísticamente significativas entre ambas estrategias terapéuticas en relación al número de ovocitos obtenidos (327 vs. 288), número de ovocitos en metafase II (70% vs. 76%), tasa de fecundación (80% vs. 65%), transferencia (55% vs. 59%), y tasas de implantación (29% vs. 32%). Sí se observaron diferencias estadísticamente significativas en relación al SHO, siendo mayor en el grupo de pacientes tratadas con HCG (0/30 vs. 5/30). Tanto el estudio de Galindo et al 2009 ⁽⁶²⁾ como el de Melo et al, 2009 ⁽⁶³⁾, presentan resultados similares al primer estudio, es decir, tasas de fecundación semejantes entre ambos grupos y mayores porcentaje de SHO en el grupo de las pacientes tratadas con HCG.

En definitiva, consideramos que este estudio es necesario para ayudar a determinar el protocolo óptimo de estimulación en estas pacientes, debido a que la literatura que existe se centra en mujeres con ovocitos propios,

existiendo únicamente tres estudios previamente comentados en mujeres donantes. Los resultados en pacientes sometidas a ciclos de estimulación con ovocitos propios, no son extrapolables por completo a los ciclos de ovodonación, por lo que es necesaria la investigación en dicho grupo de mujeres con tal de obtener resultados fehacientes.

Por otra parte, en nuestro estudio se evalúan parámetros, no estudiados previamente, tales como la calidad embrionaria y el tamaño ovárico, que ayudará a un nuevo enfoque a la hora de elección del tratamiento, además de aportar mayor evidencia respecto al diseño del protocolo de estimulación idóneo. Debido a la incidencia cada vez menor de SHO en nuestro medio, gracias a las mejoras técnicas y farmacéuticas, se ha considerado oportuno identificar los efectos adversos de las pacientes no simplemente englobándose en diagnóstico de SHO y su categorización, sino en términos de calidad de vida, dolor en escala analógica-visual y necesidad de analgésicos, como se explicará posteriormente. Datos que nos aportarán más detalle a la hora de identificar y prevenir los efectos adversos desencadenados.

Por todo ello, se plantea la comparación entre los análogos de la GnRH y la HCG recombinante para el desencadenamiento de la ovulación para determinar los eventos adversos, la tasa de fecundación, el número de ovocitos en metafase II obtenidos, la calidad embrionaria y el tamaño ovárico.



Capítulo 3: Hipótesis y objetivos





3.1 Hipótesis

Hipotesis Nula (Ho): El desencadenamiento de la ovulación con análogos de GnRH será preferible a la HCG en protocolo de antagonistas de la GnRH en pacientes donantes de ovocitos.

Consideramos que la tasa de fecundación, así como la obtención de ovocitos en metafase II y calidad embrionaria será semejante entre ambos protocolos, si bien el número de eventos adversos y el tamaño ovárico será mayor en el grupo de pacientes tratadas con HCG.

Hipótesis alternativa (H1): Ambos protocolos de estimulación sean comparables en todos los términos estudiados.

3.2 Objetivo

El objetivo de nuestro estudio consiste en **determinar cuál es el protocolo terapéutico más útil** para el desencadenamiento de la ovulación en las pacientes donantes de ovocitos en un ciclo con antagonistas de la GnRH, comparando el uso de análogos de GnRH y el de HCG.

Para ello, estudiaremos la tasa de fecundación, número de ovocitos en metafase II, tamaño ovárico post-punción, calidad embrionaria y efectos adversos entre ambos grupos de tratamiento.





Capítulo 4: Material y métodos





4.1 Tipo de estudio

Se trata de un ensayo clínico aleatorizado y triple ciego, siendo un estudio pragmático, ya que refleja la realidad de la práctica clínica.

4.2 Criterios de inclusión/exclusión

Criterios de inclusión:

- Mujeres donantes de ovocitos.
- Edad: 18-35 años.
- Índice de Masa Corporal (IMC): 18-25
- Recuento folicular previo a la estimulación ovárica mayor o igual 10 folículos.
- Cariotipo normal.
- Serologías negativas para VIH, VHB, VHC y sífilis.
- Menos de 6 niños vivos en España en ciclos de donación de ovocitos (según Ley 42/1988, de 28 de diciembre, de donación y utilización de embriones y fetos humanos o de sus células, tejidos u órganos.) (Anexo 4)
- Si la paciente ya ha realizado una donación con anterioridad, ha de pasar un mínimo de 3 menstruaciones desde la punción ovárica anterior.
- Firmados consentimientos informados de donación y de ensayo clínico (Anexos 3 y 5).

Criterios de exclusión:

- Síndrome de ovario poliquístico y disfunciones ováricas
- Presencia de patología grave en la infancia, como epilepsia.
- Toma de fármacos teratogénicos.
- Antecedentes familiares de patología graves, como cánceres a edades precoces, síndrome de Down, etc.
- Presencia de mutación del X frágil
- Presencia de las mutaciones habituales de Fibrosis Quística
- Antecedentes de síndrome de hiperestimulación ovárica
- Riesgo de hiperestimulación ovárica en el ciclo de tratamiento.
- Alteraciones psicológicas/psiquiátricas.

4.3 Estrategia de búsqueda bibliográfica

Las palabras clave o MESH empleados fueron “oocyte donation”, “in vitro fertilization”, “triggering ovulation”.

Se emplearon los siguientes limitadores: Idioma inglés o español, tipo de estudio: ensayo clínico aleatorizado, metaanálisis y estudio en humanos.

4.4 Tamaño muestral y reclutamiento de pacientes

Calculo del tamaño muestral

Para determinar el número de pacientes necesario, realizamos la estimación para comparación de dos medias en un contraste de hipótesis bilateral, con un riesgo alfa del 5% (nivel de confianza de 95%) y un riesgo beta del 20%, (potencia 80%).

La magnitud mínima de la diferencia que se considera importante desde el punto de vista clínico es una diferencia del 10 % de aparición de efectos adversos entre ambos tratamientos; por lo que el número de pacientes estimado es de 140 individuos en cada grupo, lo que supone un total de 280 sujetos. Se estima un 10% de pérdidas, por lo que se aumentamos la muestra a 308 pacientes.

Muestreo y Reclutamiento de pacientes

El método de muestreo es consecutivo (no probabilístico), con asignación aleatoria simple de la intervención terapéutica mediante uso de lista de números aleatorios.

El reclutamiento se hizo de forma consecutiva en el IB tras la explicación a la paciente del estudio y la firma del consentimiento informado. (Anexos 5-6).

4.5 Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo de la población a estudio, en relación a edad, IMC, paridad y fórmula obstétrica, número de ovocitos totales recogidos por paciente y ciclo. Posteriormente se realizó un análisis bivalente para valorar asociaciones entre variables. Finalmente se analizó el posible efecto de varias variables de confusión, tales como la edad, IMC y paridad de las mujeres.

El análisis estadístico se realizó mediante el programa Spss pc 17.0.

El nivel de significación estadística fue $p < 0,05$.

4.5.1 Entorno

El estudio se realiza en su totalidad en el Instituto Bernabeu de Alicante, con sede en avenida Albufereta, 31 y en el Centro de Ginecología de Neoginfer, en calle Maisonnave, 27, ambos en Alicante.

4.5.2 Variables empleadas

Las variables foco y el modo de estudio se refleja en la tabla 3. Los efectos adversos se evaluaron mediante una encuesta anónima que se facilitaba a la paciente el día del control ecográfico tras la punción ovárica (Anexo 8). Este apartado, a su vez, fue subclasificado en tres apartados distintos:

1. La intensidad del dolor, valorado mediante una escala analógica-visual con una categoría de 0-10, siendo 0 = nada de dolor y 10 = máximo dolor.
2. Los requerimientos de analgesia: en tres categorías que abarcan el no requerimiento de analgesia, la toma de analgesia cediendo por completo el dolor y la toma de analgesia sin mejoría del dolor.
3. Por último se incluyó un subapartado en relación a la influencia sobre las actividades de la vida diaria: pudiendo realizar la paciente las actividades habituales, no pudiendo realizar las actividades habituales pero sin requerir reposo absoluto o requiriendo reposo absoluto.

La tasa de fecundación trata de la relación entre número de ovocitos fecundados sobre el número de ovocitos totales obtenidos.

La calidad embrionaria se clasificó según los criterios de la Asociación de Española para el estudio de la Biología Reproductiva (ASEBIR) (anexo 9) y se reagruparon en dos grupos:

1. Embriones de alta calidad, que comprenden los embriones tipo A y B de la clasificación de ASEBIR.
2. Embriones de baja calidad, que comprenden los embriones tipo C y D.

El tamaño ovárico durante los días 3-5 post-punción, medido como diámetro longitudinal máximo mediante ecografía transvaginal.

El número de ovocitos en metafase II, se contabilizaron de forma directa por los embriólogos del laboratorio de

Biología Molecular a tiempo real tras la punción oocitaria.

También estudiamos la calidad seminal, evaluada mediante seminograma convencional según los criterios diagnósticos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) 2010, 5ª Edición (Tabla 4) ⁽⁵⁹⁾ y el tipo de técnica de Reproducción Asistida; Fecundación In Vitro (FIV) versus Inseminación Intracitoplasmática (ICSI).

Tabla 3: Variables principales a estudio

Variable a estudio	
Efectos adversos	Encuesta anónima (anexo 8)
Tasa de fecundación	Porcentaje de ovocitos fecundados/ Ovocitos totales
Calidad embrionaria	Criterios ASEBIR de embriología. 2ª Edición.(Anexo 9)
Tamaño ovárico	Diámetro longitudinal máximo medido por ecografía transvaginal días 3-5 postpunción
Número de ovocitos en metafase II	Contaje de los ovocitos en metafase II obtenidos en la punción ovárica.

Tabla 4: Diagnóstico seminograma según la OMS (2010) ⁽⁵⁹⁾

Parámetro	Límite bajo de referencia
Volumen seminal (ml)	1,5 (1,4-1,7)
Número total de espermatozoides (10^6 por eyaculado)	39 (33-46)
Concentración espermática (10^6 por ml)	15 (12-46)
Movilidad total (%)	40 (38-42)
Movilidad progresiva (%)	32 (31-34)
Vitalidad (espermatozoides vivos, %)	58 (55-63)

La estrategia del análisis comprende:

- Estadística descriptiva: variables cualitativas y cuantitativas.
- Análisis bivariante: chi cuadrado, t de Student, ANOVA.
- Análisis multivariante: para determinar la asociación de posibles factores de confusión, como edad, IMC, tamaño ovárico y número de ovocitos recogidos

4.5.3 Aspectos éticos

Se han respetado las normas de la legislación vigente referentes de forma específica a la donación de ovocitos, así como la referente a los estudios de investigación en humanos, incluyendo la Declaración de Helsinki.

El estudio está aceptado por el Comité Ético del centro. Así mismo, todas las pacientes han sido correspondientemente informadas verbalmente y por escrito y han firmado consentimiento informado del estudio (Anexos 5 y 6) y del proceso de la donación de ovocitos (Anexos 3 y 7).

4.6 Características de la intervención farmacológica. Diseño organizativo

4.6.1 Selección de la paciente donante de ovocitos.

El protocolo de selección de la paciente donante de ovocitos, se encuadra dentro del algoritmo de selección de los centros en los que ha sido realizado el estudio. En Neoginifer y en el Instituto Bernabeu se sigue un Protocolo de aceptación de la Donante en el que se parte de tres situaciones distintas según la relación que las donantes tienen con el centro:

- Protocolo grupo A: No tiene relación con nuestro centro y solicita ser donante de ovocitos.
- Protocolo grupo B: Ya estudiada y aceptada en espera de iniciar ciclo de estimulación.
- Protocolo grupo C: En la lista de donantes que hace tiempo que no ha donado.

Protocolo Grupo A

Las pacientes solicitan su inclusión en el Programa de Donación a través de las páginas Web, contacto telefónico o acudiendo directamente a la consulta. En dicho momento, se incluyen las características físicas generales: fenotipo, edad, peso y altura. El rango de edad oscila de los 18 y los 28 años, aceptándose hasta los 32 años a mujeres que son ya donantes. EL IMC, ha de estar entre 18-27. Un IMC mayor de 27 no se admite por el posible riesgo de hiperlipoproteinemias heredables.

Posteriormente, la paciente es entrevistada por el personal de psicología y se le hace entrega de los Cuestionarios de Enfermedades Transmisibles y EMAE para cumplimentar. (Anexos 1 y 2). Durante la entrevista se informa ampliamente sobre el proceso de la donación, medicación que se ha de administrar, aspectos legales, compromiso que tienen con las pacientes que están esperando su donación y política de compensación económica.

A continuación se cita a la paciente para la revisión médica y ginecológica. La revisión ginecológica consta de la anamnesis, exploración ginecológica completa y realización de una ecografía ginecológica en la que se pondrá especial atención al recuento de folículos antrales, como marcador característico de reserva folicular. Se resuelven todas las dudas posibles, en relación al procedimiento, medicaciones, consentimiento informado, entre otras. Tras confirmar que la paciente comprende todo el proceso, se entrega el Consentimiento Informado para su firma (Anexo 3).

Las pruebas analíticas a realizar son:

- La primera analítica (a continuación de la revisión) para el estudio del cariotipo.
- Las segundas analíticas (tres semanas más tarde), siempre y cuando el resultado del cariotipo sea normal, en las que se determina: X frágil, Fibrosis quística, α Talasemia, serologías, grupo y Rh, y hemostasia.

A todas las paciente donantes, se prescribe un anticonceptivo hormonal como tratamiento par el ciclo previo a la estimulación.

Finalmente, se informa al Departamento de Ovodonación para poder asignar a la receptora correspondiente.

Protocolo Grupo B

En este grupo, se incluyen a las pacientes ya estudiadas y aceptadas, pendientes de iniciar un nuevo ciclo de donación.

Se realiza una ecografía ginecológica para descartar patología ovárica y se revisan las analíticas. Se repiten las serologías, ya que tienen una validez de entre 3-6 meses desde la extracción. En cada ciclo de estimulación ovárica, se firma un nuevo consentimiento informado, a pesar de haber realizado otros ciclos con anterioridad. Si todo fuera correcto, por último se informa al Departamento de Ovodonación para poder asignar a la paciente receptora.

Protocolo Grupo C

Se trata de aquellas pacientes que han realizado ciclos de donación de ovocitos en nuestro centro, pero en un pasado no cercano.

En estos casos, se reevalúa la historia junto con el SCORE de Ovodonación, que incluye varios parámetros como el/los resultados de ciclos previos, dosis de gonadotrofinas, embarazos, pauta, y edad. Se cumplimenta el

cuestionario EMAE y se realiza una nueva revisión médico- ginecológica actualizada

La paciente ha de rellenar el cuestionario de enfermedades transmisibles y se entrega de nuevo el Consentimiento Informado.

Se revisan las pruebas analíticas requeridas, solicitando aquellas que se han incorporado más tardíamente como el X frágil y α talasemia y se actualizan las serologías. Posteriormente se informa al Departamento de Ovodonación para poder asignar a la receptora correspondiente y se receta el anticonceptivo hormonal oral para la administración el ciclo previo a la estimulación.

4.6.2 Score de la paciente donante.

Para poder clasificar el tipo de donante se realiza un score en función de varios parámetros, con tal de adjudicar la mejor donante a la receptora más adecuada. De modo que la receptora de mayor puntuación se le asigna aquella donante con la puntuación más alta dentro del contexto fenotípico semejante.

Los parámetros de puntuación son los siguientes:

- Edad:
 - 31-34: 0
 - 26-30: 1
 - ≤25: 2
- Embarazos previos: 2 puntos por embarazo a término o interrupción voluntaria del embarazo (IVE).
- Medida de unidades de Gonadotropinas:
 - > de 2000 UI: 0
 - 1500-2000 UI: 1
 - 1000-1500 UI: 2
 - <1000 UI: 3
- Media de ovocitos obtenidos en metafases II
 - < 5: se excluye a la paciente.
 - <7: 0
 - 8-16: 1
 - 17-24: 2
 - > 24: 3
- Número de embarazos obtenidos en Ovodonación:
 - 3 puntos por cada embarazo.
 - 2 ciclos sin embarazo, se ha de revisar la historia de la paciente y revalorar la calidad embrionaria.
 - Si el ciclo es cancelado con anterioridad y si hay fallo de fecundación se evaluará en el Comité de Medicina Reproductiva.

4.6.3.Reclutamiento de la paciente en el estudio

El reclutamiento de pacientes se realizó en primer lugar mediante entrevista con la psicóloga, con posterior entrevista médica junto con ecografía transvaginal.

Durante la entrevista, la psicóloga, descarta la existencia de psicopatología significativa, valora los antecedentes familiares de enfermedades psiquiátricas hereditarias y la competencia mental. Existen varios procedimientos y/o tests aunque no existe unanimidad en cuanto al proceso. En el Instituto Bernabeu se ha creado un cuestionario específico para mejorar la selección de las candidatas de donación: Cuestionario de Evolución Psicológica (EMAE)(Anexo 2) en relación al siguiente acrónimo:

- Estabilidad emocional.
- Motivación.
- Agradabilidad.
- Extroversión.

Tras la valoración del cuestionario, se realiza la entrevista con la psicóloga con tal de descartar alteraciones psicológicas y la revisión médica y ginecológica. La anamnesis sigue las pautas tradicionales para recoger los datos médicos importantes y adaptándola a las necesidades particulares que el procedimiento de la donación de ovocitos exige:

- Antecedentes familiares.
- Antecedentes personales.
- Hábitos tóxicos.
- Fenotipo: peso, altura, IMC, color piel, ojos y pelo.
- Antecedentes ginecoobstétricos.
- Exploración ginecológica.
- Ecografía ginecológica.

Se descarta patología ginecológica como miomas, pólipos, malformaciones uterinas y sobre todo hidrosalpinx y endometriomas que motivarían la retirada del programa y el consejo de estudio y control por su ginecólogo habitual. En el caso de la existencia de un quiste simple ovárico se puede realizar tratamiento durante tres meses con anticonceptivos orales y valorar de nuevo. En la ecografía transvaginal se realiza un conteo de folículos antrales. Se descartan del proceso de donación a aquellas pacientes con menos de diez folículos antrales, ya que es un indicador conocido de baja respuesta ovárica.

Tras la aceptación de estos dos pasos previos, se da a la paciente el consentimiento informado de Técnicas de Reproducción Asistida. (Anexo 3) Ley 14/2006 (Anexo 4). La donación de gametos y preembriones para las finalidades autorizadas por esta ley, es un contrato gratuito, formal y confidencial concertado entre el donante y el centro autorizado.

Es en este momento, es cuando se le explica a la paciente el estudio que estamos realizando. Se le ofrece a la paciente el documento explicativo y firma el consentimiento informado en caso de que desee participar en éste. (Anexos 5 y 6). El consentimiento informado para la donación de ovocitos se firma en cada ciclo de donación y antes de iniciar el mismo.

Posteriormente, hay una serie de estudios que se tienen que realizar previo a la donación de ovocitos para evitar en lo que sea posible, enfermedades de transmisión genética o infecciosa. En las analíticas se incluye:

- Cariotipo
- X frágil
- Fibrosis quística
- α Talasemia
- Grupo y Rh
- Hemostasia básica.
- Serología Luética RPR
- Serología HIV 1 y 2
- HSB Ag
- HC AC

En las donaciones sucesivas únicamente se repiten las pruebas de hemostasia básica y las serologías de lúes, HIV y hepatitis. Cuando hay un resultado anómalo en la analítica se cita a la mujer para comunicárselo, se le ofrece consejo y se retira del programa de donación.

Los resultados se obtienen entre 3-4 semanas y tras su normalidad se incluye definitivamente a la paciente en el programa de donación de ovocitos, tras la recogida del consentimiento informado cumplimentado, tanto para el proceso en sí, como para nuestro estudio.

En la primera visita de control ecográfico aprovechamos para entregar el Consentimiento Informado de la Sedación (Anexo 7).

Iniciamos el ciclo de estimulación ovárica, al segundo día de la menstruación, mediante la administración de

225-300 UI de FSH urinaria. Dicha dosis se ajusta en función del IMC de la paciente o los conocimientos previos de la respuesta folicular en ciclos previos de ovodonación si los hubiera. A los 4-5 días del comienzo del tratamiento se realiza la primera ecografía transvaginal, con posteriores controles ecográficos sucesivos del crecimiento folicular durante días alternos hasta alcanzar los criterios de administración de HCG o análogos de GnRH. Generalmente se requiere de una media de 3 controles ecográficos por paciente y ciclo.

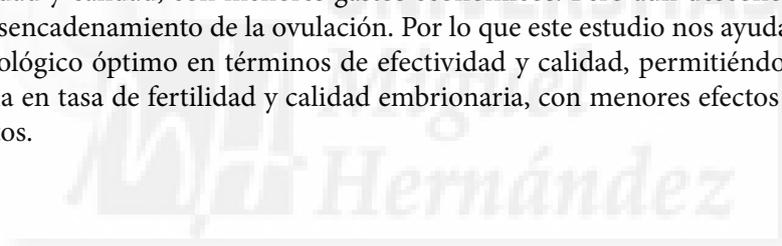
En el momento en que el diámetro folicular alcance 14 mm., se inicia la administración de antagonistas de GnRH (cetrotide®). Se administrará en función de la aleatorización realizada previamente, HCG (Ovitrelle®) o análogos de GnRH (Decapeptyl®), cuando se alcance un diámetro folicular de 18-20 mm. A las 36 horas se procederá a la extracción de los ovocitos, mediante control ecográfico y bajo sedación en quirófano.

Se valora la respuesta individual de la paciente y se podrá cancelar el ciclo en caso de no respuesta al tratamiento (menos de 10 folículos en total), en cuyo caso, estos datos también están representados en el estudio, ya que el análisis a efectuar es por intención de tratar.

4.7 Aplicabilidad del estudio

Los resultados obtenidos de este estudio nos permitirán conocer el protocolo óptimo de estimulación para las pacientes donantes de ovocitos.

El protocolo de estimulación con antagonistas de GRH es preferible en estas pacientes, ya que permite menor tiempo y menos dosis de fármacos, así como menor tasa de efectos adversos. Supone por tanto, una estrategia de mayor efectividad y calidad, con menores gastos económicos. Pero aún desconocemos cuál es el fármaco óptimo para el desencadenamiento de la ovulación. Por lo que este estudio nos ayudará a la determinación del protocolo farmacológico óptimo en términos de efectividad y calidad, permitiéndonos conocer cuál supone una mayor eficacia en tasa de fertilidad y calidad embrionaria, con menores efectos adversos para la paciente donante de ovocitos.





Capítulo 5: Resultados





5.1 Características generales de la muestra

El número de pacientes que analizamos en nuestro estudio fue de 185. Finalizamos el estudio con dicha población, y no con la población de 308 pacientes que habíamos previsto en un principio, ya que se obtuvieron resultados estadísticamente significativos para el objetivo de nuestro estudio y no se justificaba éticamente, por tanto, continuar con la investigación.

Presentamos un 4,32% de pérdidas.

96 (51,9%) de las pacientes fueron tratadas mediante el fármaco A (Decapeptyl) y 89 (48,1%) mediante el fármaco B (Ovitrelle)

La edad media fue de 28.12 años (IC 95%; 27.60-28.63), y el IMC fue de 21.9 (IC 95%; 21.45-22.35). El 37.8% de la muestra eran nulíparas.

Comparaciones de las características generales de las pacientes

No se observaron diferencias entre las mujeres que recibieron el fármaco A o B, ni en edad (28 vs 28,2 ; p=0,6) ni en IMC (21,7 vs 22,1 ; p=0.4) ni en la paridad (nulíparas 34,4% vs 41,6%; p=0,3) (Tablas 5-6)).

La fecundación no se vio influenciada por la paridad de forma que fue similar en nulíparas que en múltiparas (7,8 vs 8,0; p=0,8) (tabla 7). Tampoco hubo correlación entre la edad y la tasa de fecundación (r=0,13; p=0,09) ni con la edad agrupando en mujeres menores o mayores de 30 años (7,5% VS 8,4; P=0,16) (Tabla 8).

Tablas 5(a-b). Comparación de edad e IMC según el fármaco (Análogo de la GnRH o HCG): Ji cuadrado.

	FÁRMACO	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
Edad	Decapeptyl	96	28,00	3,633	,371
	Ovitrelle	89	28,26	3,502	,371
IMC	Decapeptyl	96	21,7782	3,15734	,32224
	Ovitrelle	89	22,1469	3,11186	,32986

Tabla 5a

		Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias					95% Intervalo de confianza para la diferencia	
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia	Inferior	Superior
Edad	Varianzas iguales	0,13	0,72	-0,49	183	0,62	-0,26	0,53	-1,30	0,78
	No varianzas iguales			-0,49	182,72	0,62	-0,26	0,53	-1,29	0,78
IMC	Varianzas iguales	0,01	0,93	-0,80	183	0,43	-,36862	0,46	-1,28	0,54
	No varianzas iguales			-,799	182,31	2,30	-0,37	0,46	-1,28	0,54

Tabla 5b

Tabla 6 (a,b,c).- Comparación de paridad según el fármaco (análogo GnRH o HCG): Ji cuadrado.

	Análogos de GnRH (n=96)			HCG (n=89)		
	N	% de GnRH	% Nac. vivos	N	% de HCG	% Nac. vivos
Nulipara	33	34,4	47,1	37	41,6	52,9
Multipara	63	65,6	54,8	52	58,4	45,2
Total	96	100,0	51,9	89	100,0	48,1

Tabla 6a

		nulipara	multipara	Total
Decapeptyl	Recuento	33	63	96
	% dentro de FÁRMACO	34,4%	65,6%	100,0%
	% dentro de Nac_vivos_2cat	47,1%	54,8%	51,9%
Ovitrelle	Recuento	37	52	89
	% dentro de FÁRMACO	41,6%	58,4%	100,0%
	% dentro de Nac_vivos_2cat	52,9%	45,2%	48,1%
Total	Recuento	70	115	185
	% dentro de FÁRMACO	37,8%	62,2%	100,0%
	% dentro de Nac_vivos_2cat	100,0%	100,0%	100,0%

Tabla 6b

Pruebas de chi-cuadrado					
	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	1,017 ^a	1	,313		
Corrección por continuidad^b	,734	1	,391		
Razón de verosimilitudes	1,018	1	,313		
Estadístico exacto de Fisher				,363	,196
N de casos válidos	185				

a. 0 casillas (,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 33,68.

b. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

Tabla 6c

Tabla 7(a,b,c). Comparación de tasa de fecundación según paridad: T Student.

Estadísticos de grupo				
	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
nulipara	58	80,3	4,90	,0064
multipara	92	78,8	3,39	0,035

Tabla 7a

	Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias						
	F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia	95% Intervalo de confianza para la diferencia	
								Inferior	Superior
Se han asumido varianzas iguales	,090	,764	,227	148	,821	0,0154	0,0678	-0,1186	0,1494
No se han asumido varianzas iguales			,210	91,357	,834	0,0154	0,0735	-0,1306	0,1614

Tabla 7b

	N	Media + DT	IC 95% ^o	P valor
Nulipara	58	80,3 ± 4,9	85,2-75,4	0,821
Multipara	92	78,8 ± 3,39	82,19-75,41	

Tabla 7c

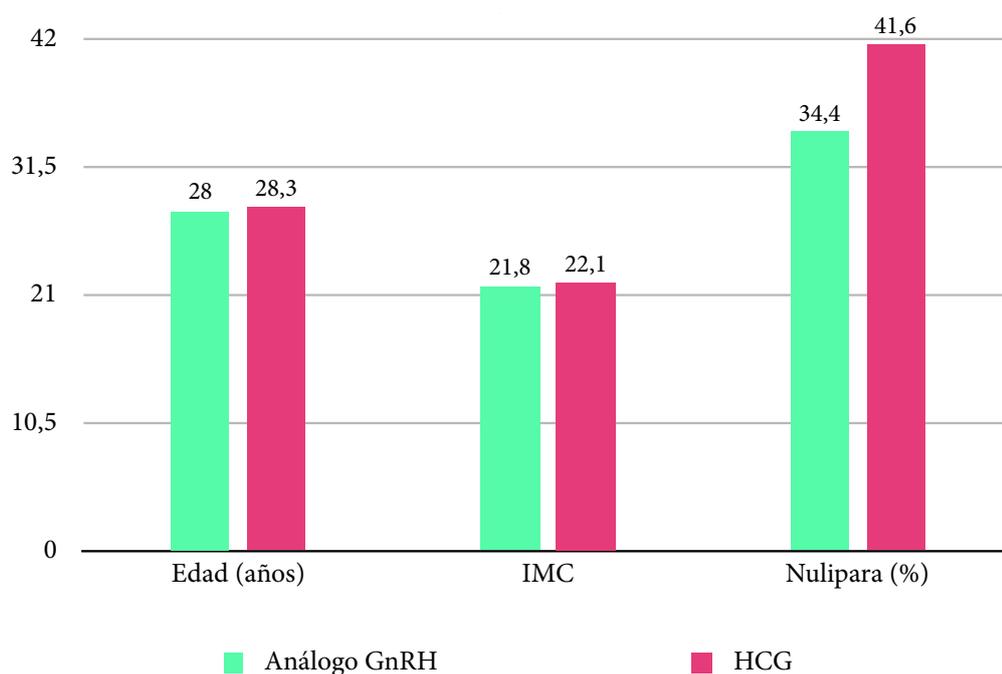


Gráfico 1. Características generales de la población

Tabla 8(a,b,c). Comparación de tasa de fecundación según edad: T Student.

	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
21-29 años	87	,0755	,02980	,00319
30-36 años	63	,0848	,05121	,00645

Tabla 8a

	N	Media + DT	IC 95%%	P valor
21-29 años	87	0,0755 + 0,029	[0,069—0,082]	0,166
30-36 años	63	0,0848 + 0,051	[0,072—0,097]	

Tabla 8b

Prueba de muestras independientes									
	Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias					95% Intervalo de confianza para la diferencia	
	F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia	Inferior	Superior
Se han asumido varianzas iguales	,953	,330	-1,391	148	,166	-,00924	,00665	-,02238	,00389
No se han asumido varianzas iguales			-1,284	92,137	,202	-,00924	,00720	-,02354	,00505

Tabla 8c

5.2 Resultados principales

5.2.1 Análisis univariante

Se presenta el análisis univariante descriptivo de cada variable en forma de media, desviación típica, error estándar de la media, mediana, moda, mínimo y máximo de cada variable y posteriormente en forma de proporciones para las variables cualitativas.

En relación al dolor, en una escala de 0 (poco dolor) a 10 (mucho dolor), las pacientes refirieron una media de 4,7 + 3,0 en las primeras 24 horas, 3,8 + 2,8 entre 24-48 horas, 2,4+ 1,8 entre 48-72 horas, y 1,5+ 2,1 entre 72-96 horas, siendo la mediana de 5,0, 3,6, 2,0 y 0,5 respectivamente (Tabla 9).

Tablas 9(a,b). Efectos adversos; dolor.

		> 24 hr	24-48 hr	48-72 hr	> 72 hr
N	Válidos	162	175	176	175
	Perdidos	23	10	9	10
Media		4,71	3,84	2,44	1,55
Error típ. de la media		,241	,212	,190	,159
Mediana		5,00	4,00	2,00	,50
Moda		0 ^a	0	0	0
Desv. típ.		3,062	2,806	2,519	2,101
Mínimo		0	0	0	0
Máximo		10	10	10	9

a. Existen varias modas. Se mostrará el menor de los valores.

Tabla 9a

	Evolución escala analógica-visual del dolor			
	24 hr	24-48 hr	48-72 hr	> 72 hr
N	162	175	176	175
Media + Desv. típ	4,71+3,0	3,84+2,8	2,44+2,5	1,55+2,1
IC95%	[4,238—5,182]	[3,424—4,256]	[2,068—2,812]	[1,238—1,862]
Mediana	5,00	4,00	2,00	,50
Mínimo	0	0	0	0
Máximo	10	10	10	9

Tabla 9b

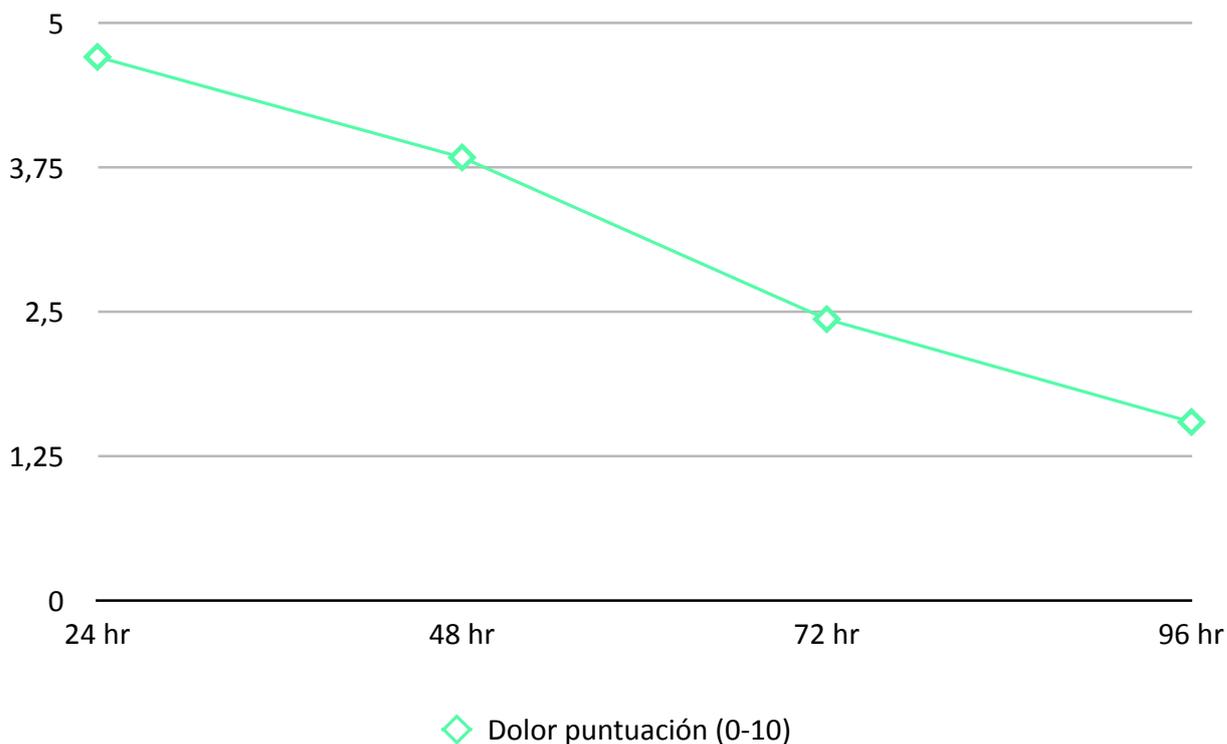


Gráfico 2 Evaluación escala analógica-visual del dolor

Analgesia.

Valorado en una escala de 0 (sin necesidad de toma de analgesia), 1 (toma de analgesia y cede el dolor) y 2 (toma analgesia pero no cede el dolor) en las primeras 24h (Analgesia 0), 24-48 h (Analgesia 1), 48-72 (Analgesia 2) y 72-96 (Analgesia 3).

En las primeras 24h el 40,1% de las pacientes no tuvo necesidad de toma de analgesia, un 43,5% sí con buen resultado y en un 16,4% persistió el dolor a pesar del analgésico. A las 24-48 h, 48-72 y 72-96, los porcentajes fueron respectivamente de 55,9%, 31,6% y 12,4%, 76,2%, 19,8% y 3,4%, y 87,0%, 10,7% y 2,3% (Tablas 10,11,12,13 y resumen).

Tabla 10: Necesidad de analgesia en las primeras 24 horas

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	NO precisó analgésicos	71	38,4	40,1	40,1
	SI precisó analgésicos y SI alivió	77	41,6	43,5	83,6
	SI precisó analgésicos y NO alivió	29	15,7	16,4	100,0
	Total	177	95,7	100,0	
Perdidos		8	4,3		
Total		185	100,0		

Tabla 11: Necesidad de analgesia en las 24-48 horas

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	NO precisó analgésicos	99	53,5	55,9	55,9
	SI precisó analgésicos y SI alivió	56	30,3	31,6	87,6
	SI precisó analgésicos y NO alivió	22	11,9	12,4	100,0
	Total	177	95,7	100,0	
Perdidos	Sistema	8	4,3		
Total		185	100,0		

Tabla 12: Necesidad de analgesia en las 48-72 horas

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	NO precisó analgésicos	136	73,5	76,8	76,8
	SI precisó analgésicos y SI alivió	35	18,9	19,8	96,6
	SI precisó analgésicos y NO alivió	6	3,2	3,4	100,0
	Total	177	95,7	100,0	
Perdidos	Sistema	8	4,3		
Total		185	100,0		

Tabla 13: Necesidad de analgesia en las 72-96 horas

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	NO precisó analgésicos	154	83,2	87,0	87,0
	SI precisó analgésicos y SI alivió	19	10,3	10,7	97,7
	SI precisó analgésicos y NO alivió	4	2,2	2,3	100,0
	Total	177	95,7	100,0	
Perdidos	Sistema	8	4,3		
Total		185	100,0		

Tabla resumen: Proporción de pacientes que precisan analgesia durante el tiempo de seguimiento.

	Evolución de los requerimientos de analgesia				
	24 hr	24-48 hr	48-72 hr	> 72 hr	
NO precisó analgésicos		40,1	55,9	76,8	87
SI precisó analgésicos y SI alivió		43,5	31,6	19,8	10,7
SI precisó analgésicos y NO alivió		16,4	12,4	3,4	2,3

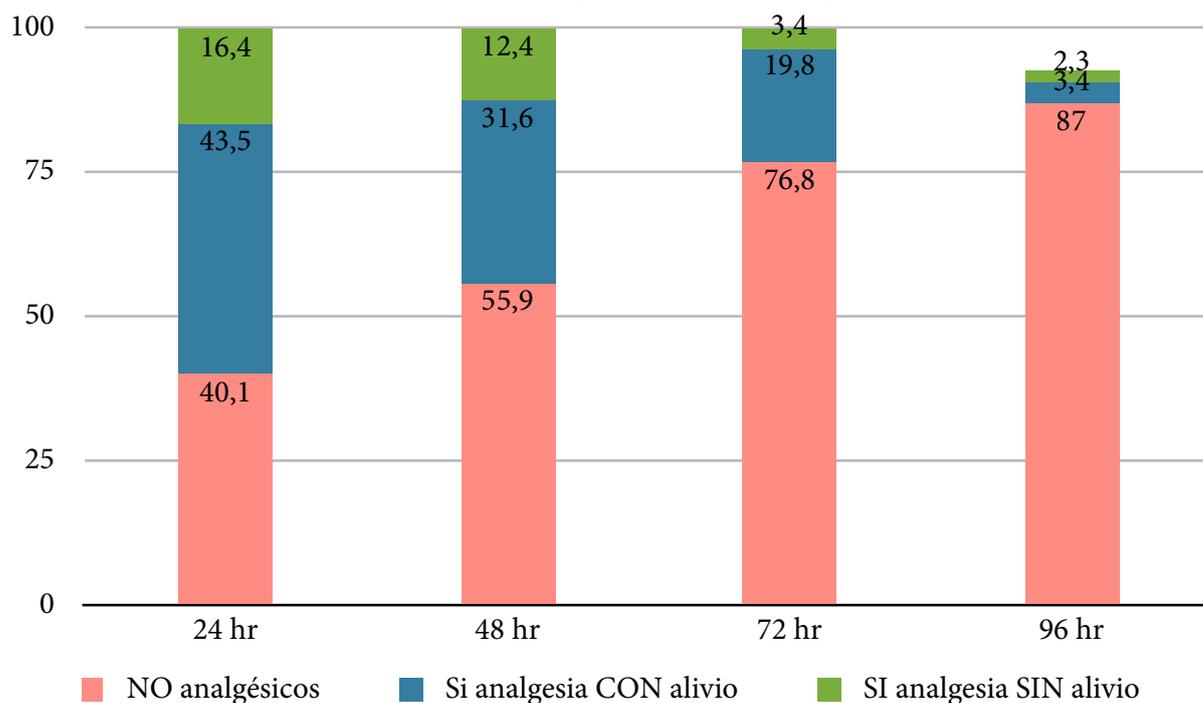


Gráfico 3 Evolución requerimiento de analgesia

Calidad de vida.

Valorado en una escala de 0 (vida habitual), 1 (actividad reducida) y 2 (reposo domiciliario) en las primeras 24h (Vida 0), 24-48 h (Vida 1), 48-72 (Vida 2) y 72-96 (Vida 3). En las primeras 24h el 34,9% de las pacientes no afectó a sus actividades habituales, un 33,1% sí de forma relativa y en un 32,0% precisó reposo en cama. A las 24-48 h, 48-72 y 72-96, los porcentajes fueron respectivamente de 66,9%, 21,1% y 12,0%; 85,0%, 9,2%, 5,8% y 92,0%, 5,1% y 2,9% (Tablas 14,15,16 y 17)

Tabla 14. Calidad de vida en las primeras 24 horas

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Vida habitual	61	33,0	34,9	34,9
	Actividad reducida	58	31,4	33,1	68,0
	Reposo domiciliario	56	30,3	32,0	100,0
	Total	175	94,6	100,0	
Perdidos		10	5,4		
Total		185	100,0		

Tabla 15. Calidad de vida en las 24 48 horas

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Vida habitual	117	63,2	66,9	66,9
	Actividad reducida	37	20,0	21,1	88,0
	Reposo domiciliario	21	11,4	12,0	100,0
	Total	175	94,6	100,0	
Perdidos	Sistema	10	5,4		
Total		185	100,0		

Tabla 16. Calidad de vida en las 48-72 horas

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Vida habitual	147	79,5	85,0	85,0
	Actividad reducida	16	8,6	9,2	94,2
	Reposo domiciliario	10	5,4	5,8	100,0
	Total	173	93,5	100,0	
Perdidos		12	6,5		
Total		185	100,0		

Tabla 17. Calidad de vida en las 72-96 horas

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Vida habitual	161	87,0	92,0	92,0
	Actividad reducida	9	4,9	5,1	97,1
	Reposo domiciliario	5	2,7	2,9	100,0
	Total	175	94,6	100,0	
Perdidos		10	5,4		
Total		185	100,0		

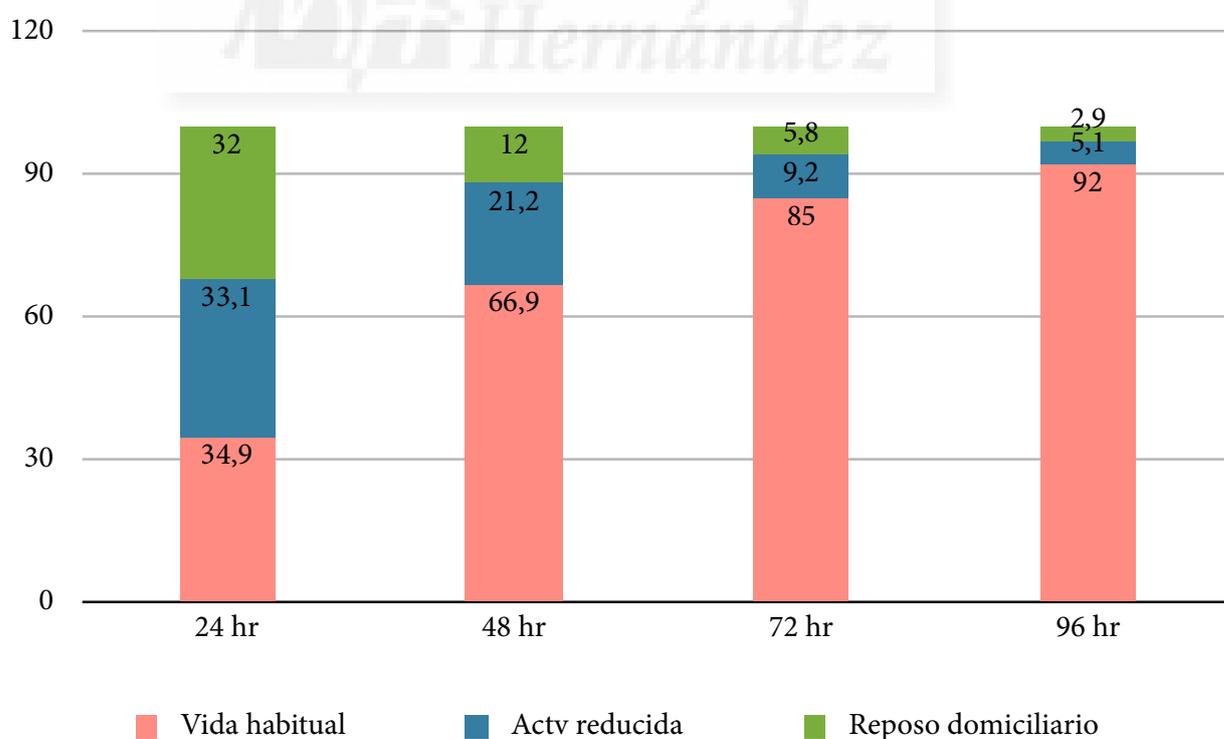


Gráfico 4. Evolución de la calidad de vida

Tamaño ovárico post-punción.

El ovario derecho a los 3-5 días post-punción presentó un diámetro de 57,88 +- 15,3 y el izquierdo 57,5 +- 14,6, con una mediana respectivamente de 56,3 y 55,3 (Tabla 17). En 13 mujeres no se pudo determinar este parámetro. Consideramos que las pérdidas de pacientes para esta variable se deben principalmente a que este parámetro se realiza a los 3-5 días de la punción folicular, por lo que muchas pacientes no acuden a dicho control o lo hacen días más tarde (> 5 días), por lo que no se tuvo en cuenta medidas a más de 5 días postpunción, ya que los valores en estos casos serían menores, y por tanto, infravalorarían nuestros resultados

Tabla 18. Tamaño ovárico post-punción

		Ovario derecho (mm)	Ovario izquierdo (mm)
N	Válidos	172	172
	Perdidos	13	13
Media		57,885	57,510
Error típ. de la media		1,1738	1,1197
Mediana		56,300	55,350
Moda		44,0	70,0
Desv. típ.		15,3944	14,6850
Mínimo		28,4	26,3
Máximo		95,0	102,0
<i>a. Existen varias modas. Se mostrará el menor de los valores.</i>			

5.2.2 Analisis bivariante

Comparacion de medias: t student para variables independientes

T-Test

A continuación se presenta el análisis bivariante comparando parejas de variables: una variable cualitativa (análogo de la GnRh vs HCG) respecto a diferentes variables cuantitativas.

En las tablas 19a y 19b y gráfico 1 puede observarse que en general el análogo de la GnRH presenta mejores resultados que la HCG de forma significativa para las variables:

Dolor 3. Medido en una escala de 0 (poco) a 10 (mucho), el dolor a las 72-96 horas fue mayor en las pacientes tratadas con HCG que con análogo de la GnRH (1,87 vs 1,25; $p=0,05$) con tendencia a la significación estadística. No hubo diferencias en la escala de dolor entre los dos fármacos en las primeras 24h, a las 24-48, ni a 48-72h.

Diámetro del ovario. Al medir el tamaño ovárico, como el máximo valor en un corte transversal mediante ecografía transvaginal, se obtiene que:

Ovario derecho:

(49,38 (Análogo GnRH) vs 66,38 (HCG)) ; $p=0,000$ (IC95% 46,94-51,84 vs 63,42-69,33)

Ovario izquierdo:

(49,53 (análogo GnRH) vs 65,48 (HCG)) ; $p=0,000$ (IC95% 47,06-51,99 vs 62,75-68,20)

Resumen comparativa evolución del dolor en función del tipo de tratamiento.

	Análogos de GnRH (n=96)		HCG (n=89)		P valor
	Media + DT	IC 95%	Media + DT	IC 95%	
Dolor 24h	4,78 ± 3,30	[4.08—5.48]	4,62 ± 2,77	[3.99—5.25]	0.74
Dolor 24-48h	3,70 ± 2,82	[3.12—4.28]	3,99 ± 2,79	[3.39—4.59]	0.49
Dolor 48-72h	2,14 ± 2,38	[1.65—2.63]	2,76 ± 2,63	[2.20—3.32]	0.10
Dolor 72-96h	1,25 ± 1,99	[0.84—1.66]	1,87 ± 2,18	[1.40—2.34]	0.05

Tabla 19 a. Comparación de medias de diferentes variables según el fármaco

	FÁRMACO	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
DOLOR_0	Análogo de la GnRH	87	4,78	3,307	,355
	HCG	75	4,62	2,771	,320
DOLOR_1	Análogo de la GnRH	91	3,70	2,824	,296
	HCG	84	3,99	2,796	,305
DOLOR_2	Análogo de la GnRH	92	2,14	2,389	,249
	HCG	84	2,76	2,631	,287
DOLOR_3	Análogo de la GnRH	92	1,25	1,990	,207
	HCG	83	1,87	2,184	,240
ovario_dcho_m m_diam mayor	Análogo de la GnRH	86	49,385	11,5139	1,2416
	HCG	86	66,385	14,0710	1,5173
ovario_izdo_m m_diam mayor	Análogo de la GnRH	86	49,531	11,7125	1,2630
	HCG	86	65,488	12,9555	1,3970

Tabla 19 B- Comparación de medias de diferentes variables según el fármaco: t Test

	Prueba de Levene	Prueba T para la igualdad de medias								
		Para varianzas		t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia	95% IC para la diferencia	
	F	Sig.						Inferior	Superior	
Dolor < 24 hr	Iguales	6,26	,013	,321	160	,749	,155	,484	-,800	1,111
	No iguales			,325	159,880	,745	,155	,478	-,788	1,099
Dolor 24-48 hr	Iguales	,367	,546	-,686	173	,494	-,292	,425	-1,131	,548
	No iguales			-,686	172,144	,494	-,292	,425	-1,131	,547
Dolor 48-72 hr	Iguales	1,66	,199	-1,63	174	,105	-,617	,378	-1,364	,130
	No iguales			-1,62	168,101	,106	-,617	,380	-1,368	,133
Dolor >72 hr	Iguales	2,62	,107	-1,96	173	,051	-,621	,316	-1,244	,002
	No iguales			-1,95	166,607	,052	-,621	,317	-1,247	,005
Ovario dcho (mm)	Iguales	6,27	,013	-8,67	170	,000	-17,000	1,9605	-20,870	-13,129
	No iguales			-8,67	163,592	,000	-17,000	1,9605	-20,871	-13,128
Ovario izdo (mm)	Iguales	,876	,351	-8,47	170	,000	-15,957	1,8833	-19,674	-12,239
	No iguales			-8,47	168,299	,000	-15,957	1,8833	-19,674	-12,239

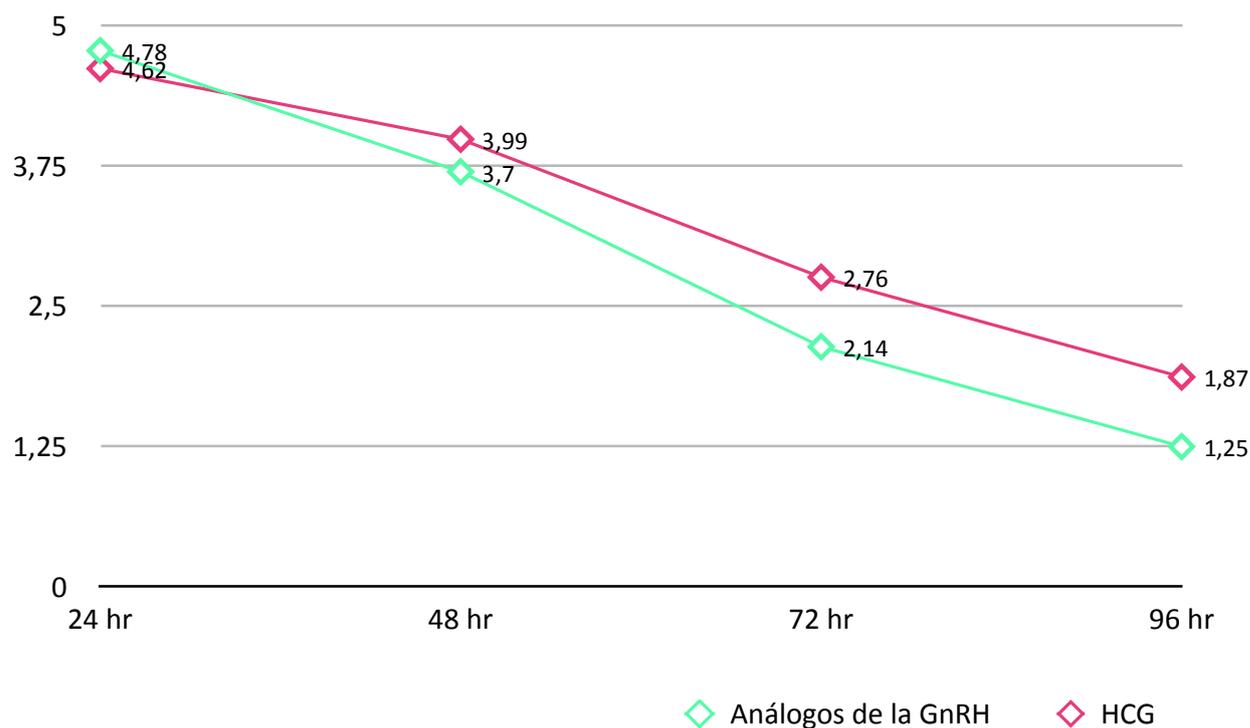


Gráfico 5. Evolución comparativa escala analógica-visual dolor

Comparacion de proporciones: ji cuadrado

Crosstabs

Se realiza otro análisis bivariante en este caso comparando parejas de variables: cualitativas (Fármaco A ó B) respecto a diferentes variables cualitativas (se emplea la variables cuyos resultados son 0,1,2 como cualitativa). No se observan diferencias entre ambos fármacos en cuanto a su impacto en la calidad de vida medida mediante una escala de 3 categorías ni tampoco al agruparlas en dos categorías. Sin embargo se observa que la proporción de mujeres que vieron alterada su vida habitual fue el doble con el fármaco B (HCG) (20.2 vs 10.1%) a las 48 horas.

Lo mismo ocurre con la necesidad de toma de analgésico que aunque no se observa significación estadística a las 72 horas (17,4 vs 29,4%) y 96 horas (9.8 vs 16.5%) la proporción de mujeres que precisaron analgesia fue casi el doble.

Puede afirmarse que el análogo de la GnRH (fármaco A) presentó menor afectación de las actividades diarias de las pacientes durante los 3 días siguientes a la administración del fármaco que la HCG (fármaco B) aunque no de forma significativa.

Tabla 19 (a, b y c). Comparación de calidad de vida a las 24 horas según tratamiento con análogo de la GnRH o HCG: Ji cuadrado

	CALIDAD DE VIDA A LAS 24 HR.			Total
	Vida habitual	Actividad reducida	Reposo domiciliario	
Análogo de la GnRH	30	28	33	91
	33,0%	30,8%	36,3%	100,0%
	49,2%	48,3%	58,9%	52,0%
HCG	31	30	23	84
	36,9%	35,7%	27,4%	100,0%
	50,8%	51,7%	41,1%	48,0%
Total	61	58	56	175
	34,9%	33,1%	32,0%	100,0%
	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Tabla 19a

Pruebas de chi-cuadrado			
	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	1,594 ^a	2	,451
Razón de verosimilitudes	1,601	2	,449
N de casos válidos	175		

a. 0 casillas (,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 26,88.

Tabla 19b

	Análogos de GnRH (n=91)		HCG (n=84)		P - Valor
	n	%	n	%	
Realiza Vida Habitual	30	33,0	31	36,9	0,451
Realiza Actividad Reducida	28	30,8	30	35,7	
Precisa Reposo Domiciliario	33	36,3	23	27,4	
Total	91	100,0	84	100,0	

Tabla 19c

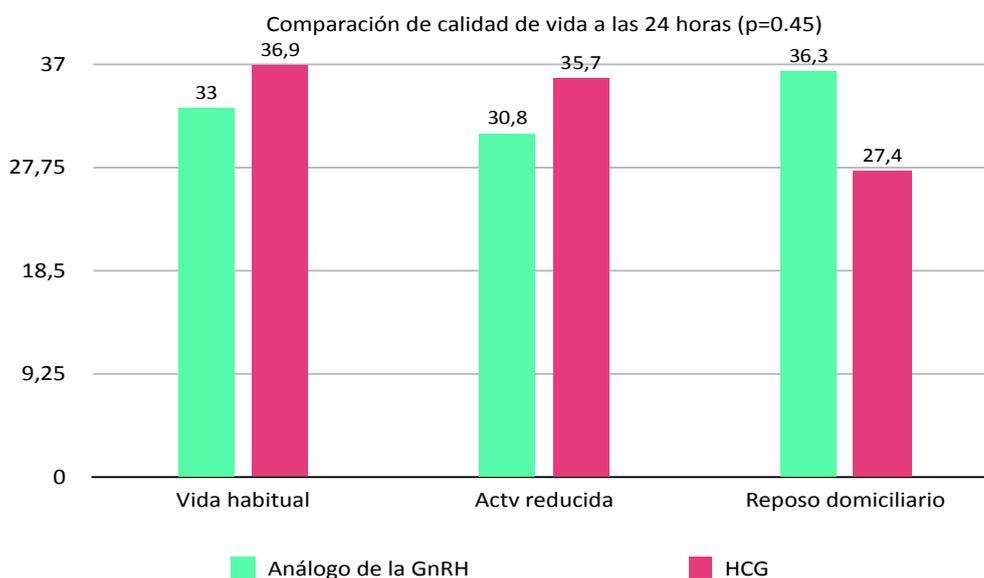


Gráfico 6: Comparación de calidad de vida a las 24 horas.

Tabla 20 (a, b, c). Comparación de calidad de vida a las 48h según tratamiento con análogo de la GnRH o HCG : Ji cuadrado

	CALIDAD DE VIDA A LAS 48 HR			Total
	Vida habitual	Actividad reducida	Reposo domiciliario	
Análogo de la GnRH	57	25	9	91
	62,6%	27,5%	9,9%	100,0%
	48,7%	67,6%	42,9%	52,0%
HCG	60	12	12	84
	71,4%	14,3%	14,3%	100,0%
	51,3%	32,4%	57,1%	48,0%
Total	117	37	21	175
	66,9%	21,1%	12,0%	100,0%
	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Tabla 20a

Pruebas de chi-cuadrado			
	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	4,801 ^a	2	,091
Razón de verosimilitudes	4,893	2	,087
N de casos válidos	175		

a. 0 casillas (,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 10,08.

Tabla 20b

	Análogos de GnRH (n=91)		HCG (n=84)		P - Valor
	n	%	n	%	
Realiza Vida Habitual	57	62,6	60	71,4	0,091
Realiza Actividad Reducida	25	27,5	12	14,3	
Precisa Reposo Domiciliario	9	9,9	12	14,3	
Total	91	100	84	100	

Tabla 20c

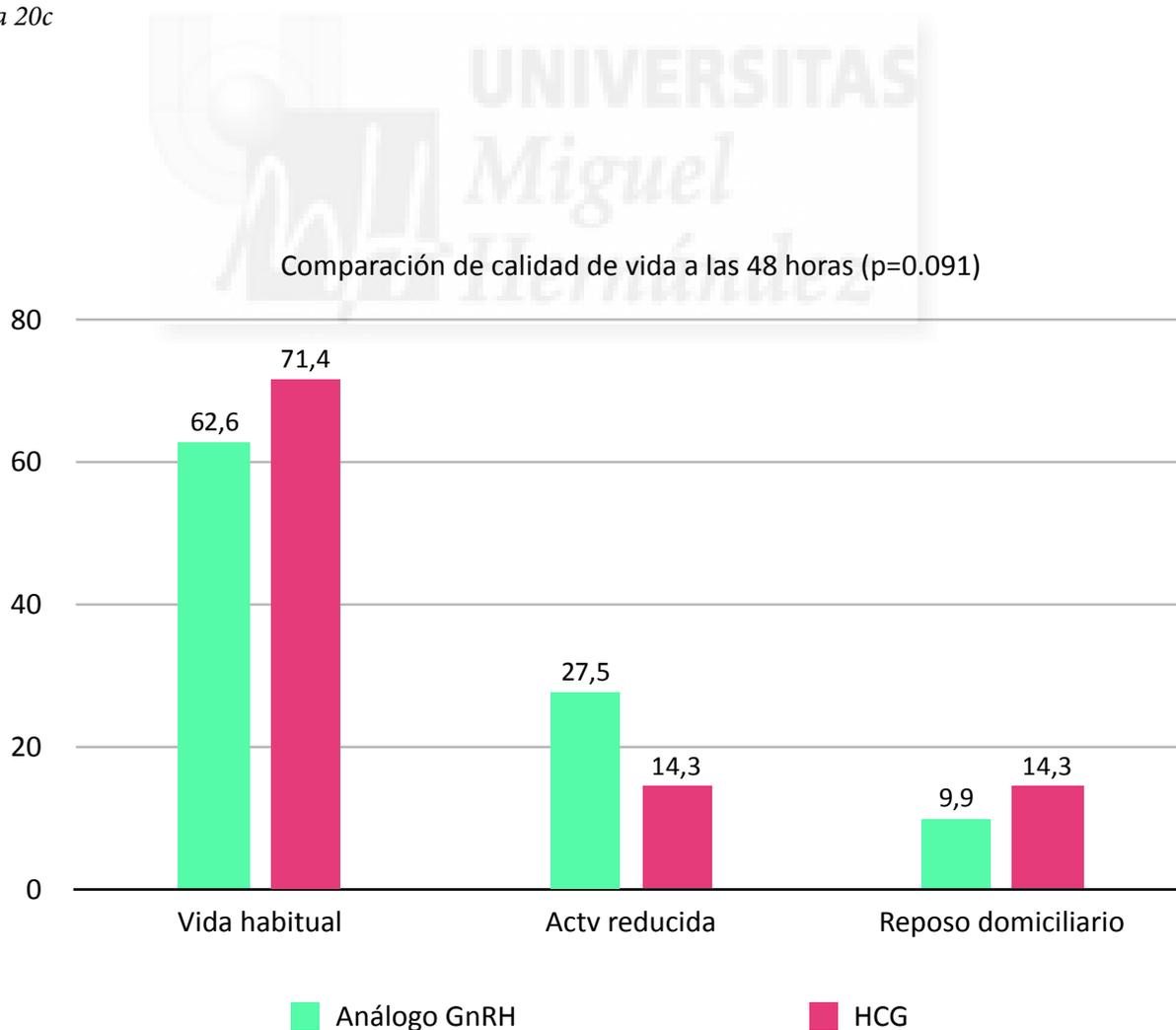


Gráfico 7: Comparación de calidad de vida a las 48 horas.

Tabla 21 (a, b, c). Comparación de calidad de vida a las 72 h según tratamiento con análogo de la GnRH o HCG : Ji cuadrado

		CALIDAD DE VIDA (CV) A LAS 72 HR.			Total
		Vida habitual	Actividad reducida	Reposo domiciliario	
Análogo de la GnRH	Recuento	80	7	2	89
	% dentro de FÁRMACO	89,9%	7,9%	2,2%	100,0%
	% dentro de CV 72 hr	54,4%	43,8%	20,0%	51,4%
HCG	Recuento	67	9	8	84
	% dentro de FÁRMACO	79,8%	10,7%	9,5%	100,0%
	% dentro de CV 72 hr	45,6%	56,3%	80,0%	48,6%
Total	Recuento	147	16	10	173
	% dentro de FÁRMACO	85,0%	9,2%	5,8%	100,0%
	% dentro de CV 72 hr	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Tabla 21a

Pruebas de chi-cuadrado			
	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	4,859 ^a	2	,088
Razón de verosimilitudes	5,112	2	,078
N de casos válidos	173		

a. 1 casillas (16,7%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 4,86.

Tabla 21b

	Análogos de GnRH (n=96)		HCG (n=89)		P - Valor
	n	%	n	%	
Realiza Vida Habitual	80	89,9	67	79,8	0,08
Realiza Actividad Reducida	7	7,9	9	10,7	
Precisa Reposo Domiciliario	2	2,2	8	9,5	
Total	89	100	84	100	

Tabla 21c

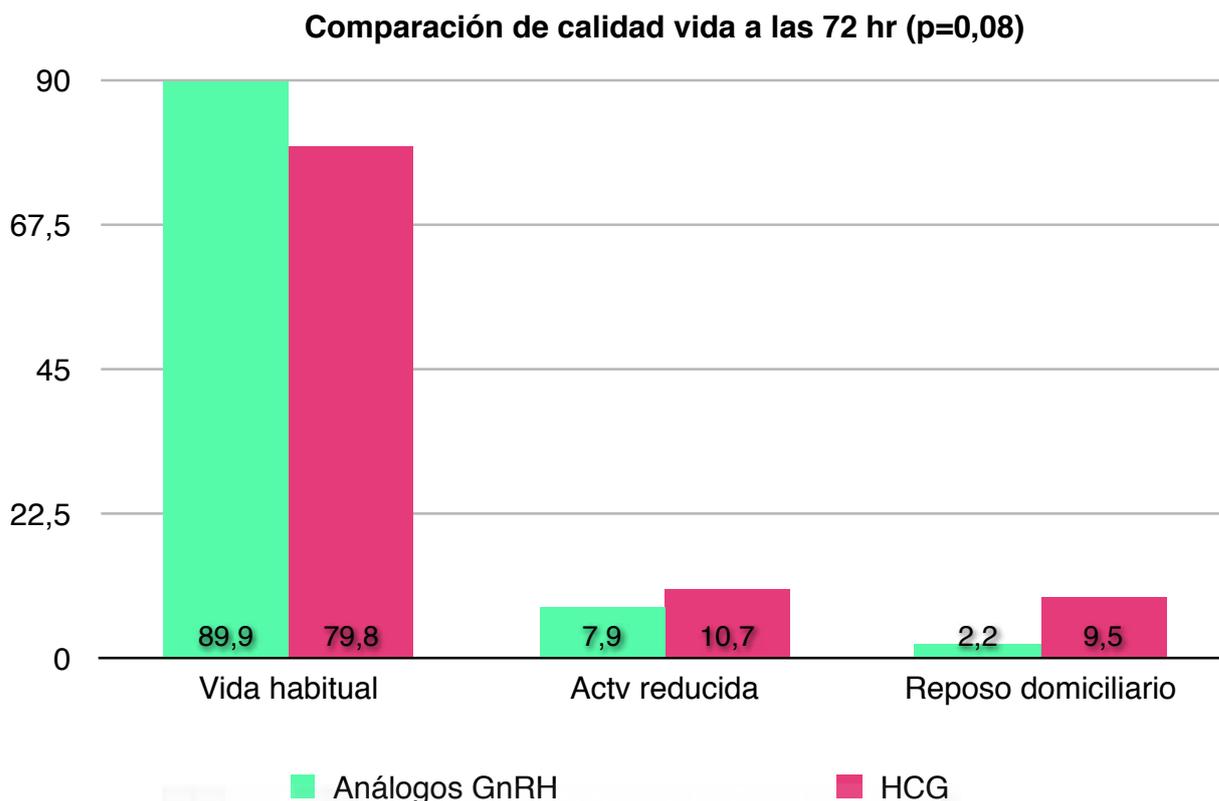


Gráfico 8: Comparación de calidad de vida a las 72 horas.

Tabla 22 (a, b). Comparación de calidad de vida a las 96h según el tratamiento con análogos de GnRH o HCG: Ji cuadrado.

		CALIDAD DE VIDA (CV) A LAS 96 HORAS			Total
		Vida habitual	Actividad reducida	Reposo domiciliario	
Análogo de la GnRH	Recuento	88	3	1	92
	% dentro de FÁRMACO	95,7%	3,3%	1,1%	100,0%
	% dentro de CV 96 hr	54,7%	33,3%	20,0%	52,6%
HCG	Recuento	73	6	4	83
	% dentro de FÁRMACO	88,0%	7,2%	4,8%	100,0%
	% dentro de CV 96 hr	45,3%	66,7%	80,0%	47,4%
Total	Recuento	161	9	5	175
	% dentro de FÁRMACO	92,0%	5,1%	2,9%	100,0%
	% dentro de CV 96 hr	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Tabla 22a

Tabla 22 (a, b). Comparación de calidad de vida a las 96h según el tratamiento con análogos de GnRH o HCG: Ji cuadrado.

	Análogos de GnRH (n=92)		HCG (n=83)		P - Valor
	n	%	n	%	
Realiza Vida Habitual	88	95,7	73	88	0,08
Realiza Actividad Reducida	3	3,3	6	7,2	
Precisa Reposo Domiciliario	1	1,1	4	4,8	
Total	92	100	83	100	

Tabla 22b

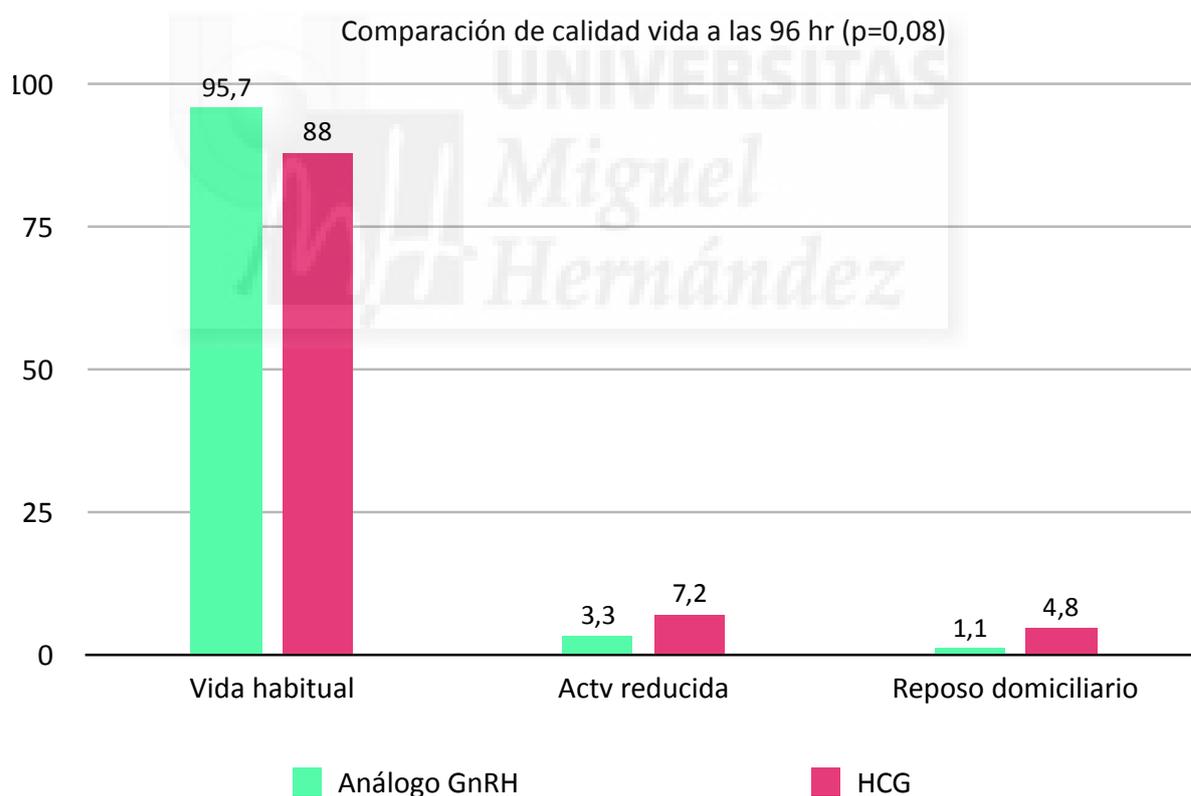


Gráfico 9: Comparación de calidad de vida a las 96 horas.

Tabla 23 (a,b, c y d): Comparación de calidad de vida en dos categorías a las 24 h según el tratamiento con análogo de GnRH o HCG: Ji cuadrado.

		CALIDAD DE VIDA (CV) 24 HR		Total
		Vida habitual	Actividad reducida o reposo	
Análogo de la GnRH	Recuento	30	61	91
	% dentro de FÁRMACO	33,0%	67,0%	100,0%
	% dentro de CV 24 hr	49,2%	53,5%	52,0%
HCG	Recuento	31	53	84
	% dentro de FÁRMACO	36,9%	63,1%	100,0%
	% dentro de CV 24 hr	50,8%	46,5%	48,0%
Total	Recuento	61	114	175
	% dentro de FÁRMACO	34,9%	65,1%	100,0%
	% dentro de CV 24 hr	100,0%	100,0%	100,0%

Tabla 23a

Pruebas de chi-cuadrado					
	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,298 ^a	1	,585		
Corrección por continuidad ^b	,150	1	,698		
Razón de verosimilitudes	,298	1	,585		
Estadístico exacto de Fisher				,635	,349
N de casos válidos	175				

a. 0 casillas (,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 29,28.

b. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

Tabla 23b

Estimación de riesgo			
	Valor	Intervalo de confianza al 95%	
		Inferior	Superior
Razón de las ventajas para FÁRMACO (Decapeptyl/ovitrelle)	,841	,451	1,567
Para la cohorte CV 24hr-actvs Vida habitual	,893	,596	1,339
Para la cohorte CV 24 hr-Actv reducida o reposo	1,062	,854	1,321
N de casos válidos	175		

Tabla 23c

	Análogos de GnRH (n=91)		HCG (n=84)		P - Valor
	n	%	n	%	
Realiza Vida Habitual	30	33	31	36,9	0,58
Realiza Actividad Reducida o Precisa Reposo	61	67	53	63,1	
Total	91	100	84	100	

Tabla 23d

Tabla 24 (a, b, c y d): Comparación de calidad de vida en dos categorías a las 48 h según el tratamiento con análogo de la GnRh o HCG: Ji cuadrado.!

		CV 48 hr- actv reducida o reposo		
		Vida habitual	Actividad reducida o reposo	Total
Análogo GnRH	Recuento	57	34	91
	% CV 48 hr. y actvs vida diaria	62,6%	37,4%	100,0%
	% CV 48 hr. y actvs vida diaria	48,7%	58,6%	52,0%
HCG	Recuento	60	24	84
	% dentro de FÁRMACO	71,4%	28,6%	100,0%
	% CV 48 hr. y actvs vida diaria	51,3%	41,4%	48,0%
Total	Recuento	117	58	175
	% dentro de FÁRMACO	66,9%	33,1%	100,0%
	% CV 48 hr. y actvs vida diaria	100,0%	100,0%	100,0%

Tabla 24a

Pruebas de chi-cuadrado					
	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	1,523 ^a	1	,217		
Corrección por continuidad ^b	1,153	1	,283		
Razón de verosimilitudes	1,530	1	,216		
Estadístico exacto de Fisher				,261	,141
N de casos válidos	175				

a. 0 casillas (,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 27,84.

b. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

Tabla 24b

Estimación de riesgo			
		Intervalo de confianza al 95%	
	Valor	Inferior	Superior
Razón de las ventajas para FÁRMACO (Decapeptyl/ovitrelle)	,671	,355	1,267
Para la cohorte CV 48 hr-Vida habitual	,877	,712	1,080
Para la cohorte CV 48 hr-Actividad reducida o reposo	1,308	,850	2,011
N de casos válidos	175		

Tabla 24c

	Análogos de GnRH (n=91)		HCG (n=84)		P - Valor
	n	%	n	%	
Realiza Vida Habitual	57	62,6	60	71,4	0,21
Realiza Actividad Reducida o Precisa Reposo	34	37,4	24	28,6	
Total	91	100	84	100	

Tabla 24d

Tabla 25 (a, b, c y d): Comparación de calidad de vida en dos categorías a las 72 h según en tratamiento con análogos de la GnRH o HCG: Ji cuadrado!

		CV 72 hr		Total
		Vida habitual	Actividad reducida o reposo	
Análogo GnRH	Recuento	80	9	89
	% dentro de FÁRMACO	89,9%	10,1%	100,0%
	% dentro de CV 72 hr- actvs vida diaria	54,4%	34,6%	51,4%
HCG	Recuento	67	17	84
	% dentro de FÁRMACO	79,8%	20,2%	100,0%
	% dentro de CV 72 hr- actvs vida diaria	45,6%	65,4%	48,6%
Total	Recuento	147	26	173
	% dentro de FÁRMACO	85,0%	15,0%	100,0%
	% dentro de CV 72 hr- actvs vida diaria	100,0%	100,0%	100,0%

Tabla 25a

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	3,470 ^a	1	,063		
Corrección por continuidad ^b	2,722	1	,099		
Razón de verosimilitudes	3,509	1	,061		
Estadístico exacto de Fisher				,088	,049
N de casos válidos	173				

a. 0 casillas (,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 12,62.

b. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

Tabla 25b

Estimación de riesgo			
		Intervalo de confianza al 95%	
	Valor	Inferior	Superior
Razón de las ventajas para Decapeptyl/ovitrele	2,255	,944	5,387
Para la cohorte CV72 hr = Vida habitual	1,127	,991	1,281
Para la cohorte CV 72 hr = Actividad reducida o reposo	,500	,236	1,059
N de casos válidos	173		

Tabla 25c

	Análogos de GnRH (n=89)		HCG (n=84)		P - Valor
	n	%	n	%	
Realiza Vida Habitual	80	89,9	67	79,8	0,06
Realiza Actividad Reducida o Precisa Reposo	9	10,1	17	20,2	
Total	89	100	84	100	

Tabla 26 (a, b, c y d): Comparación de calidad de vida en dos categorías a las 96 horas (CV 96 hr) según el tratamiento con análogos de la GnRH o HCG: Ji cuadrado

		CV 96 HR		Total
		Vida habitual	Actividad reducida o reposo	
Análogo GnRH	Recuento	88	4	92
	% dentro de FÁRMACO	95,7%	4,3%	100,0%
	% dentro de CV96 hr- actvs vida diaria	54,7%	28,6%	52,6%
HCG	Recuento	73	10	83
	% dentro de FÁRMACO	88,0%	12,0%	100,0%
	% dentro de CV96 hr- actvs vida diaria	45,3%	71,4%	47,4%
Total	Recuento	161	14	175
	% dentro de FÁRMACO	92,0%	8,0%	100,0%
	% dentro de CV96 hr- actvs vida diaria	100,0%	100,0%	100,0%

Tabla 26a

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	3,515 ^a	1	,061		
Corrección por continuidad ^b	2,547	1	,111		
Razón de verosimilitudes	3,593	1	,058		
Estadístico exacto de Fisher				,092	,055
N de casos válidos	175				

a. 0 casillas (,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 6,64.

b. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

Tabla 26b

Estimación de riesgo			
		Intervalo de confianza al 95%	
	Valor	Inferior	Superior
Razón de las ventajas para decapeptyl/ovitrelle	3,014	,907	10,009
Para la cohorte CV 96 hr = Vida habitual	1,088	,993	1,191
Para la cohorte CV96 hr = Actividad reducida o reposo	,361	,118	1,107
N de casos válidos	175		

Tabla 26c

	Análogos de GnRH (n=92)		HCG (n=83)		P - Valor
	n	%	n	%	
Realiza Vida Habitual	88	95,7	73	88	0,061
Realiza Actividad Reducida o Precisa Reposo	4	4,3	10	12	
Total	92	100	83	100	

Tabla 26d

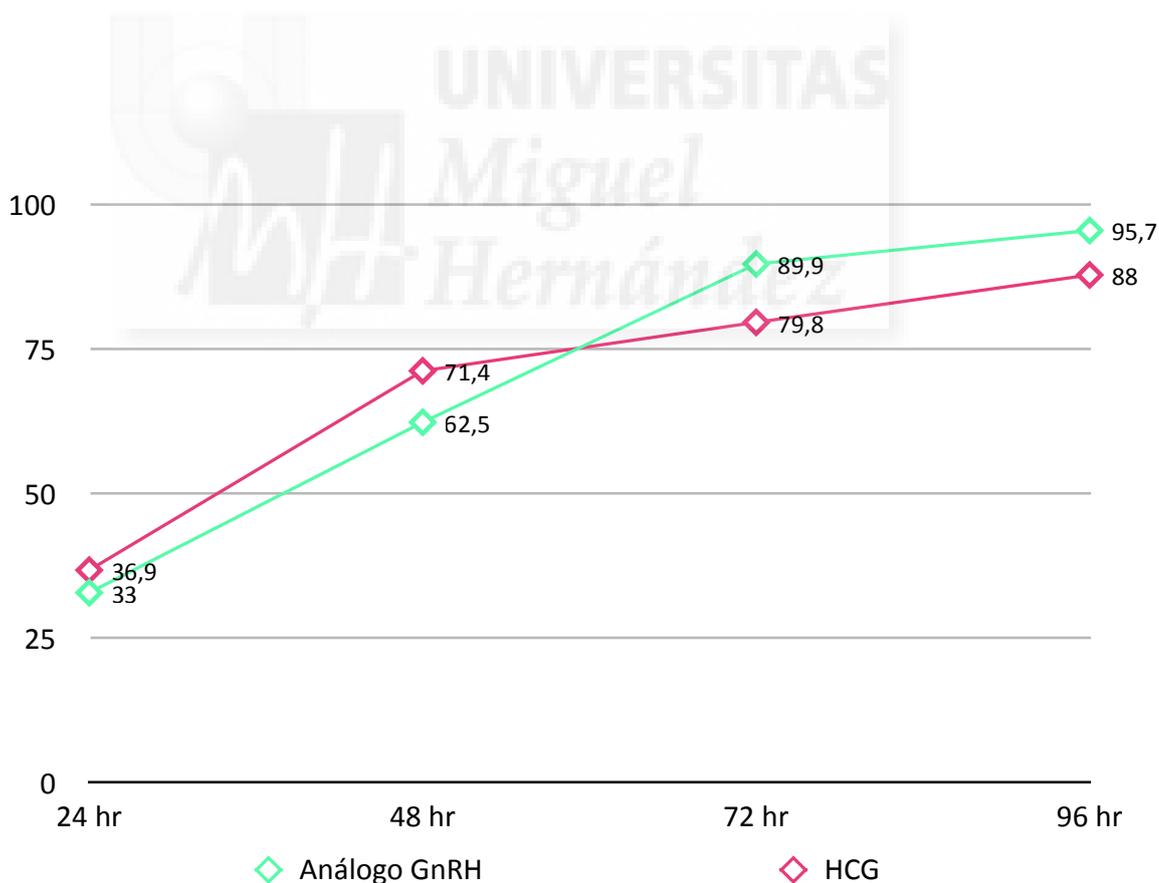


Gráfico 10: Evolución comparativa de calidad de vida (Vida habitual)

Tabla 27 (a, b, c y d): Comparación de los requerimientos de analgesia en tres categorías a las 24 horas según el fármaco (análogos de la GnRH o HCG): Ji cuadrado.

		ANALGESIA 24 HR.			Total
		NO precisó analgésicos	SI precisó analgésicos y SI alivió	SI precisó analgésicos y NO alivió	
Análogo GnRH	Recuento	36	42	14	92
	% dentro de analgesia 24 h	50,7%	54,5%	48,3%	52,0%
HCG	Recuento	35	35	15	85
	% dentro de FÁRMACO	41,2%	41,2%	17,6%	100,0%
	% dentro de analgesia 24 h	49,3%	45,5%	51,7%	48,0%
Total	Recuento	71	77	29	177
	% dentro de FÁRMACO	40,1%	43,5%	16,4%	100,0%
	% dentro de analgesia 24 h	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Tabla 27a

Pruebas de chi-cuadrado			
	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,409 ^a	2	,815
Razón de verosimilitudes	,409	2	,815
N de casos válidos	177		

a. 0 casillas (,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 13,93.

Tabla 27b

	Análogos de GnRH (n=92)		HCG (n=85)		P - Valor
	n	%	n	%	
NO precisó analgésicos	36	39,1	35	41,2	0,815
SI precisó analgésicos y SI alivió	42	45,7	35	41,2	
SI precisó analgésicos y NO alivió	14	15,2	15	17,6	
Total	92	100	85	100	

Tabla 27c

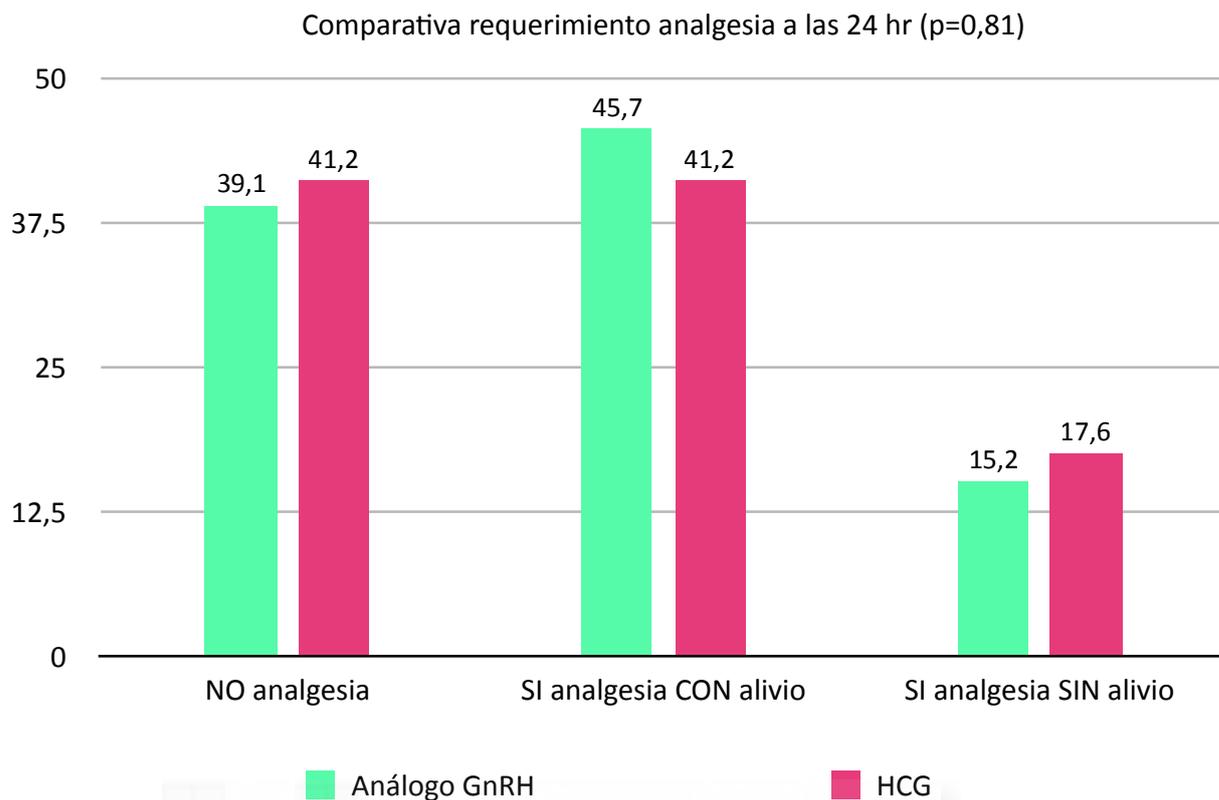


Gráfico 11: Comparativa del requerimiento de analgesia a las 24 horas.

Tabla 28 (a,b y c): Comparación de requerimientos de analgesia en tres categorías a las 48 h oras según el fármaco (análogos de la GnRH o HCG): Ji cuadrado

		ANALGESIA 48 HR			Total
		NO precisó analgésicos	SI precisó analgésicos y SI alivió	SI precisó analgésicos y NO alivió	
Análogo GnRH	Recuento	51	30	11	92
	% dentro de FÁRMACO	55,4%	32,6%	12,0%	100,0%
	% dentro de ANALGESIA 24 H	51,5%	53,6%	50,0%	52,0%
HCG	Recuento	48	26	11	85
	% dentro de FÁRMACO	56,5%	30,6%	12,9%	100,0%
	% dentro de ANALGESIA 24 H	48,5%	46,4%	50,0%	48,0%
Total	Recuento	99	56	22	177
	% dentro de FÁRMACO	55,9%	31,6%	12,4%	100,0%
	% dentro de ANALGESIA24H	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Tabla 28a

Pruebas de chi-cuadrado			
	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,100 ^a	2	,951
Razón de verosimilitudes	,100	2	,951
N de casos válidos	177		

a. 0 casillas (,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 10,56.

Tabla 28b

	Análogos de GnRH (n=92)		HCG (n=85)		P - Valor
	n	%	n	%	
NO precisó analgésicos	51	55,4	48	56,5	0,951
SI precisó analgésicos y SI alivió	30	32,6	26	30,6	
SI precisó analgésicos y NO alivió	11	12,0	11	12,9	
Total	92	100	85	100	

Tabla 28c

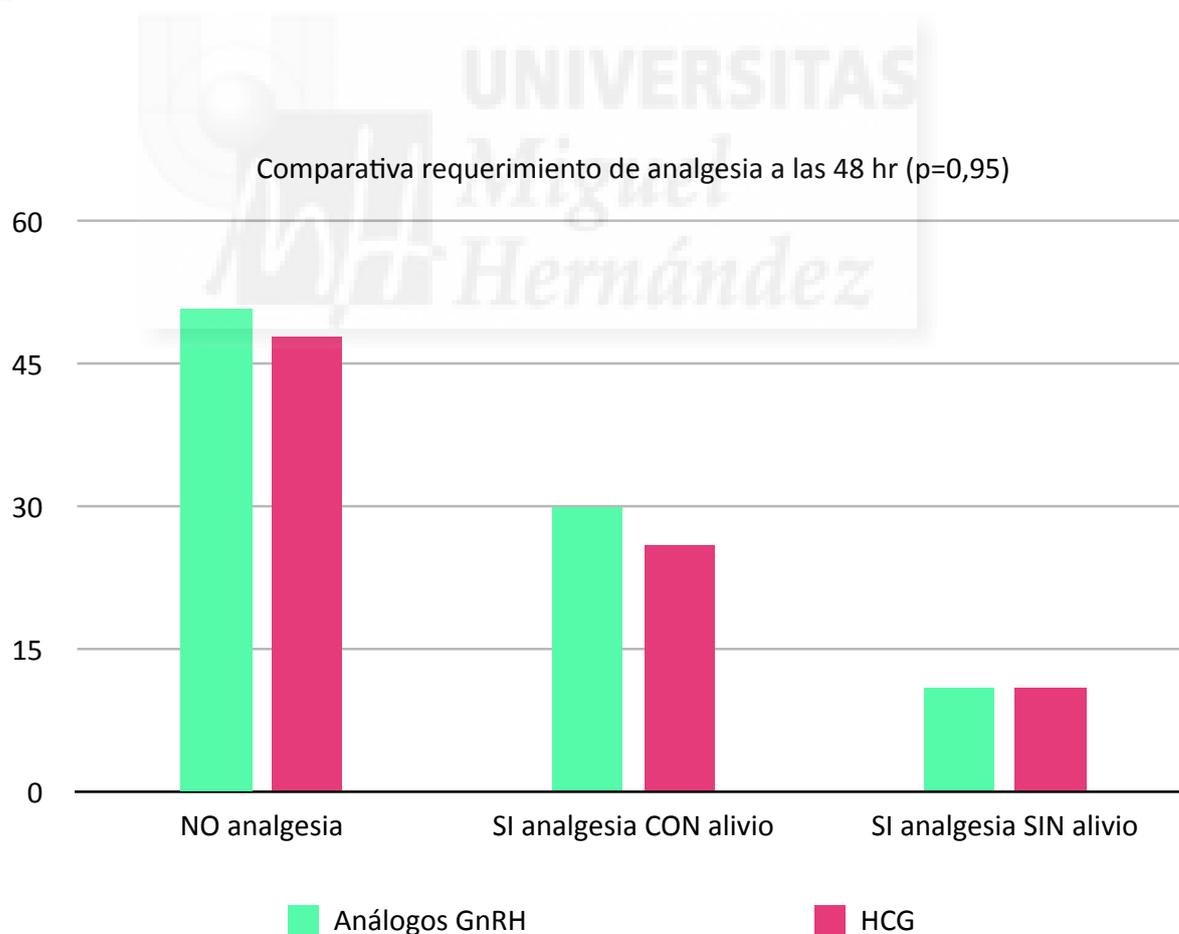


Gráfico 12: Comparativa del requerimiento de analgesia a las 48 horas.

Tabla 29 (a, b y c): Comparación de los requerimientos de analgesia en tres categorías a las 72 horas según el fármaco (análogos de la GnRH o HCG): Ji cuadrado

		ANALGESIA_72 HORAS			Total
		NO precisó analgésicos	SI precisó analgésicos y SI alivió	SI precisó analgésicos y NO alivió	
Análogo GnRH	Recuento	76	13	3	92
	% dentro de FÁRMACO	82,6%	14,1%	3,3%	100,0%
	% dentro de ANALGESIA 72 H	55,9%	37,1%	50,0%	52,0%
HCG	Recuento	60	22	3	85
	% dentro de FÁRMACO	70,6%	25,9%	3,5%	100,0%
	% dentro de ANALGESIA 72 H	44,1%	62,9%	50,0%	48,0%
Total	Recuento	136	35	6	177
	% dentro de FÁRMACO	76,8%	19,8%	3,4%	100,0%
	% dentro de ANALGESIA 72 H	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Tabla 29a

Pruebas de chi-cuadrado			
	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	3,926 ^a	2	,140
Razón de verosimilitudes	3,950	2	,139
N de casos válidos	177		

a. 2 casillas (33,3%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 2,88.

Tabla 29b

	Análogos de GnRH (n=92)		HCG (n=85)		P - Valor
	n	%	n	%	
NO precisó analgésicos	76	82,6	60	70,6	0,14
SI precisó analgésicos y SI alivió	13	14,1	22	25,9	
SI precisó analgésicos y NO alivió	3	3,3	3	3,5	
Total	92	100	85	100	

Tabla 29c

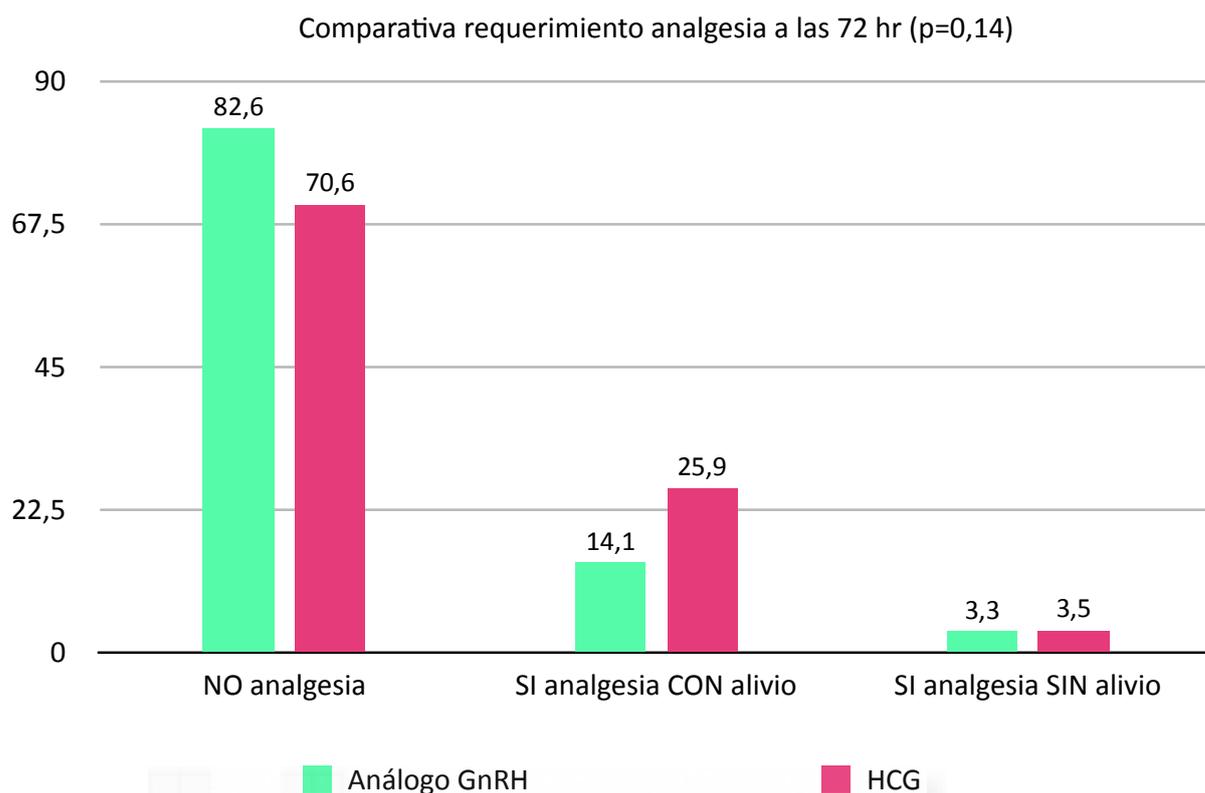


Gráfico 13: Comparativa del requerimiento de analgesia a las 72 horas.

Tabla 30 (a, b y c): Comparación de los requerimientos de analgesia en tres categorías a las 96 horas según el fármaco (análogos de la GnRH o HCG): Ji cuadrado

		ANALGESIA 96 HR			Total
		NO precisó analgésicos	SI precisó analgésicos y SI alivió	SI precisó analgésicos y NO alivió	
Análogo GnRh	Recuento	83	7	2	92
	% dentro de FÁRMACO	90,2%	7,6%	2,2%	100,0%
	% dentro de analgesia 96 hr.	53,9%	36,8%	50,0%	52,0%
HCG	Recuento	71	12	2	85
	% dentro de FÁRMACO	83,5%	14,1%	2,4%	100,0%
	% dentro de analgesia 96 hr.	46,1%	63,2%	50,0%	48,0%
Total	Recuento	154	19	4	177
	% dentro de FÁRMACO	87,0%	10,7%	2,3%	100,0%
	% dentro de analgesia 96 hr.	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Tabla 30a

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	1,977 ^a	2	,372
Razón de verosimilitudes	1,991	2	,370
N de casos válidos	177		

a. 2 casillas (33,3%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 1,92.

Tabla 30b

	Análogos de GnRH (n=92)		HCG (n=85)		P - Valor
	n	%	n	%	
NO precisó analgésicos	83	90,2	71	83,5	0,37
SI precisó analgésicos y SI alivió	7	7,6	12	14,1	
SI precisó analgésicos y NO alivió	2	2,2	2	2,4	
Total	92	100	85	100	

Tabla 30c

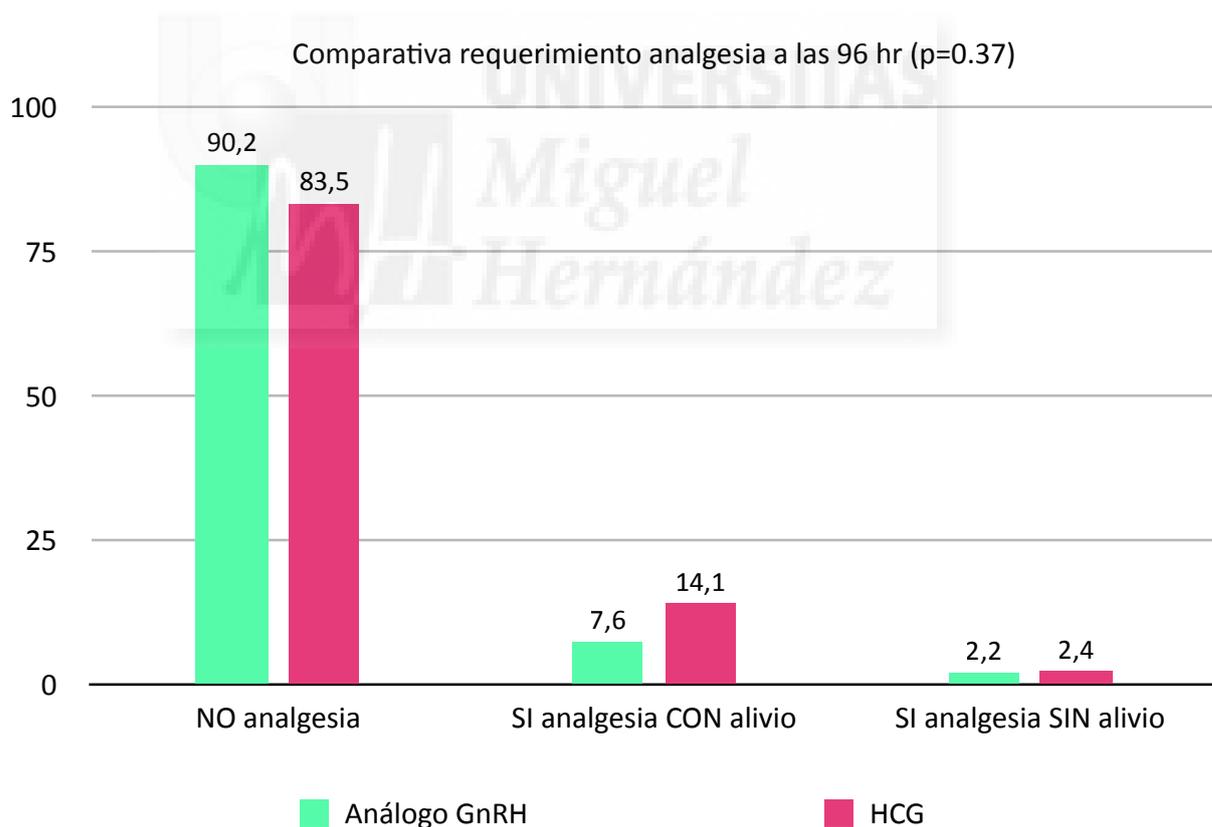


Gráfico 14: Comparativa del requerimiento de analgesia a las 96 horas.

Comparativa de la analgesia en dos categorías.

Tabla 31 (a, b, c y d): Comparación de la analgesia en dos categorías a las 24 horas según el fármaco análogo GnRH o HCG: Ji cuadrado

		NO precisó analgésicos	SI precisó analgésicos	Total
Análogo GnRH	Recuento	36	56	92
	% dentro de FÁRMACO	39,1%	60,9%	100,0%
	% dentro de ANALGESIA_0_2CAT	50,7%	52,8%	52,0%
HCG	Recuento	35	50	85
	% dentro de FÁRMACO	41,2%	58,8%	100,0%
	% dentro de ANALGESIA_0_2CAT	49,3%	47,2%	48,0%
Total	Recuento	71	106	177
	% dentro de FÁRMACO	40,1%	59,9%	100,0%
	% dentro de ANALGESIA_0_2CAT	100,0%	100,0%	100,0%

Tabla 31a

Pruebas de chi-cuadrado					
	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,077 ^a	1	,781		
Corrección por continuidad ^b	,015	1	,901		
Razón de verosimilitudes	,077	1	,781		
Estadístico exacto de Fisher				,878	,451
N de casos válidos	177				

a. 0 casillas (,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 34,10.

b. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

Tabla 31b

Estimación de riesgo			
	Valor	Intervalo de confianza al 95%	
		Inferior	Superior
Razón de las ventajas para FÁRMACO (A / B)	,918	,503	1,676
Para la cohorte ANALGESIA_0_2CAT = NO precisó analgésicos	,950	,663	1,362
Para la cohorte ANALGESIA_0_2CAT = SI precisó analgésicos	1,035	,813	1,318
N de casos válidos	177		

Tabla 31c

	Análogos de GnRH (n=92)		HCG (n=85)		P - Valor
	n	%	n	%	
NO precisó analgésicos	36	39,1	35	41,2	0,781
SI precisó analgésicos	56	60,9	50	58,8	
Total	92	100,0	85	100	

Tabla 31d

Tabla 32 (a, b, c y d): Comparación de analgesia en dos categorías a las 48 h según el fármaco análogo GnRH o HCG: Ji cuadrado

Tabla de contingencia				
		NO precisó analgésicos	SI precisó analgésicos	Total
Análogo GnRH	Recuento	51	41	92
	% dentro de FÁRMACO	55,4%	44,6%	100,0%
	% dentro de ANALGESIA_1_2CAT	51,5%	52,6%	52,0%
HCG	Recuento	48	37	85
	% dentro de FÁRMACO	56,5%	43,5%	100,0%
	% dentro de ANALGESIA_1_2CAT	48,5%	47,4%	48,0%
Total	Recuento	99	78	177
	% dentro de FÁRMACO	55,9%	44,1%	100,0%
	% dentro de ANALGESIA_1_2CAT	100,0%	100,0%	100,0%

Tabla 32a

Pruebas de chi-cuadrado					
	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,019 ^a	1	,890		
Corrección por continuidad ^b	,000	1	1,000		
Razón de verosimilitudes	,019	1	,890		
Estadístico exacto de Fisher				1,000	,505
N de casos válidos	177				

a. 0 casillas (,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 37,46.

b. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

Tabla 32b

Estimación de riesgo			
		Intervalo de confianza al 95%	
	Valor	Inferior	Superior
Razón de las ventajas para FÁRMACO (A / B)	,959	,529	1,737
Para la cohorte ANALGESIA_1_2CAT = NO precisó analgésicos	,982	,756	1,275
Para la cohorte ANALGESIA_1_2CAT = SI precisó analgésicos	1,024	,734	1,428
N de casos válidos	177		

Tabla 32c

	Análogos de GnRH (n=92)		HCG (n=85)		P - Valor
	n	%	n	%	
NO precisó analgésicos	51	55,4	48	56,5	0,89
SI precisó analgésicos	41	44,6	37	43,5	
Total	92	100,0	85	100	

Tabla 32d

Tabla 33 (a, b c y d): Comparación de analgesia en dos categorías a las 72 h según el fármaco análogo GnRH o HCG: Ji cuadrado

		NO precisó analgésicos	SI precisó analgésicos	Total
Análogo GnRH	Recuento	76	16	92
	% dentro de FÁRMACO	82,6%	17,4%	100,0%
	% dentro de ANALGESIA_2_2CAT	55,9%	39,0%	52,0%
HCG	Recuento	60	25	85
	% dentro de FÁRMACO	70,6%	29,4%	100,0%
	% dentro de ANALGESIA_2_2CAT	44,1%	61,0%	48,0%
Total	Recuento	136	41	177
	% dentro de FÁRMACO	76,8%	23,2%	100,0%
	% dentro de ANALGESIA_2_2CAT	100,0%	100,0%	100,0%

Tabla 33a

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	3,587 ^a	1	,058		
Corrección por continuidad ^b	2,943	1	,086		
Razón de verosimilitudes	3,602	1	,058		
Estadístico exacto de Fisher				,074	,043
N de casos válidos	177				

a. 0 casillas (,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 19,69.

b. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

Tabla 33b

Estimación de riesgo			
		Intervalo de confianza al 95%	
	Valor	Inferior	Superior
Razón de las ventajas para FÁRMACO (A / B)	1,979	,970	4,038
Para la cohorte ANALGESIA_2_2CAT = NO precisó analgésicos	1,170	,991	1,382
Para la cohorte ANALGESIA_2_2CAT = SI precisó analgésicos	,591	,340	1,029
N de casos válidos	177		

Tabla 33c

	Análogos de GnRH (n=92)		HCG (n=85)		P - Valor
	n	%	n	%	
NO precisó analgésicos	76	82,6	60	70,6	0,05
SI precisó analgésicos	16	17,4	25	29,4	
Total	92	100,0	85	100	

Tabla 33d

Tabla 34 (a, b c y d): Comparación de analgesia en dos categorías a las 96 h según el fármaco análogo GnRH o HCG: Ji cuadrado

		NO precisó analgésicos	SI precisó analgésicos	Total
Análogo GnRH	Recuento	83	9	92
	% dentro de FÁRMACO	90,2%	9,8%	100,0%
	% dentro de ANALGESIA_3_2CAT	53,9%	39,1%	52,0%
HCG	Recuento	71	14	85
	% dentro de FÁRMACO	83,5%	16,5%	100,0%
	% dentro de ANALGESIA_3_2CAT	46,1%	60,9%	48,0%
Total	Recuento	154	23	177
	% dentro de FÁRMACO	87,0%	13,0%	100,0%
	% dentro de ANALGESIA_3_2CAT	100,0%	100,0%	100,0%

Tabla 34a

Pruebas de chi-cuadrado					
	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	1,748 ^a	1	,186		
Corrección por continuidad ^b	1,206	1	,272		
Razón de verosimilitudes	1,755	1	,185		
Estadístico exacto de Fisher				,263	,136
N de casos válidos	177				

a. 0 casillas (,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 11,05.

b. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

Tabla 34b

Estimación de riesgo			
		Intervalo de confianza al 95%	
	Valor	Inferior	Superior
Razón de las ventajas para FÁRMACO (A / B)	1,818	,743	4,452
Para la cohorte ANALGESIA_3_2CAT = NO precisó analgésicos	1,080	,962	1,213
Para la cohorte ANALGESIA_3_2CAT = SI precisó analgésicos	,594	,271	1,301
N de casos válidos	177		

Tabla 34c

	Análogos de GnRH (n=92)		HCG (n=85)		P - Valor
	n	%	n	%	
NO precisó analgésicos	83	90,2	71	83,5	0,18
SI precisó analgésicos	9	9,8	14	16,5	
Total	92	100,0	85	100	

Tabla 34d

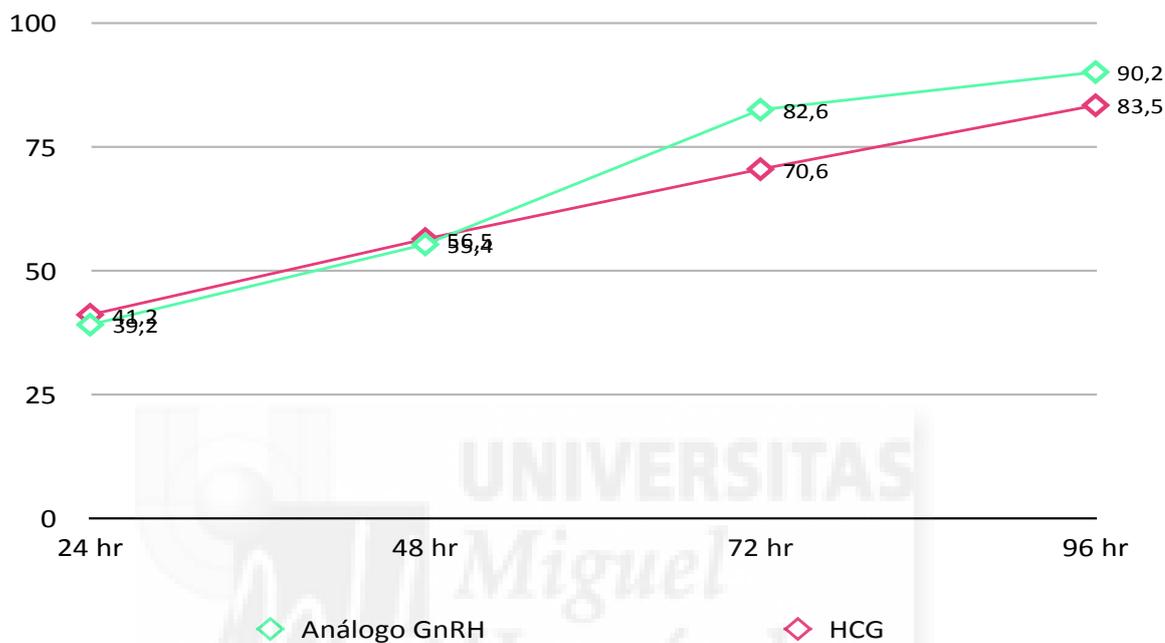


Gráfico 15: Evolución comparativa de requerimientos de analgesia (NO analgesia)

5.2.3 Numero de ovocitos en metafase ii

El número de ovocitos obtenidos en ambos tipos de tratamientos fueron semejantes, sin mostrar diferencias estadísticamente significativas (12, 46 vs 13, 38, $p=0,604$) (Tabla 28).

En cuanto al número de ovocitos en metafase II, no se observan diferencias entre los fármacos (9,4 vs 10,2, $p=0,16$) (tabla 36)

5.2.4 Tasa de fecundación

En la tasa de fecundación fue de 71% vs 85% siendo mayor de forma significativa con el fármaco B ($p=0,04$) (tabla 37).

5.2.5 Calidad embrionaria

En la tabla 31 se observa que no hubo diferencias entre los fármacos en el número medio de embriones de buena calidad A o B obtenidos (2,7 vs 3,4; $p=0,055$) aunque con una tendencia a una mayor número con el fármaco B, es decir, con la HCG. En la tabla 32 se observa que no hubo diferencias entre los fármacos en el número medio de embriones de mala calidad C o D obtenidos (3,3 vs 3,1; $p=0,7$) aunque con una tendencia a una mayor número de embriones de mala calidad con el fármaco A, es decir, con el análogo de la GnRH. No hubo diferencias en las técnicas de reproducción empleadas que fueron similares para ambos fármacos (tabla 33).

Tabla 35 (a, b y c): Comparación del número de ovocitos obtenidos según el fármaco (análogo GnRH o HCG): *t* *sTUDENT*

	N	Media ± Desviación típica	IC 95%	P - Valor
Análogo GnRH	76	12,43 ± 5,3	11,3-13,6	0,25
HCG	79	13,38 ± 5,1	12,3-14,5	

Tabla 35a

	Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias						
	F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia	95% Intervalo de confianza para la diferencia	
								Inferior	Superior
Se han asumido varianzas iguales	,447	,505	-1,140	153	,256	-,946	,829	-2,584	,693
No se han asumido varianzas iguales			-1,139	152,059	,256	-,946	,830	-2,585	,694

Tabla 35b

FÁRMACO	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
Análogo GnRH	76	12,43	5,265	,604
HCG	79	13,38	5,059	,569
Prueba de muestras independientes				

Tabla 35c

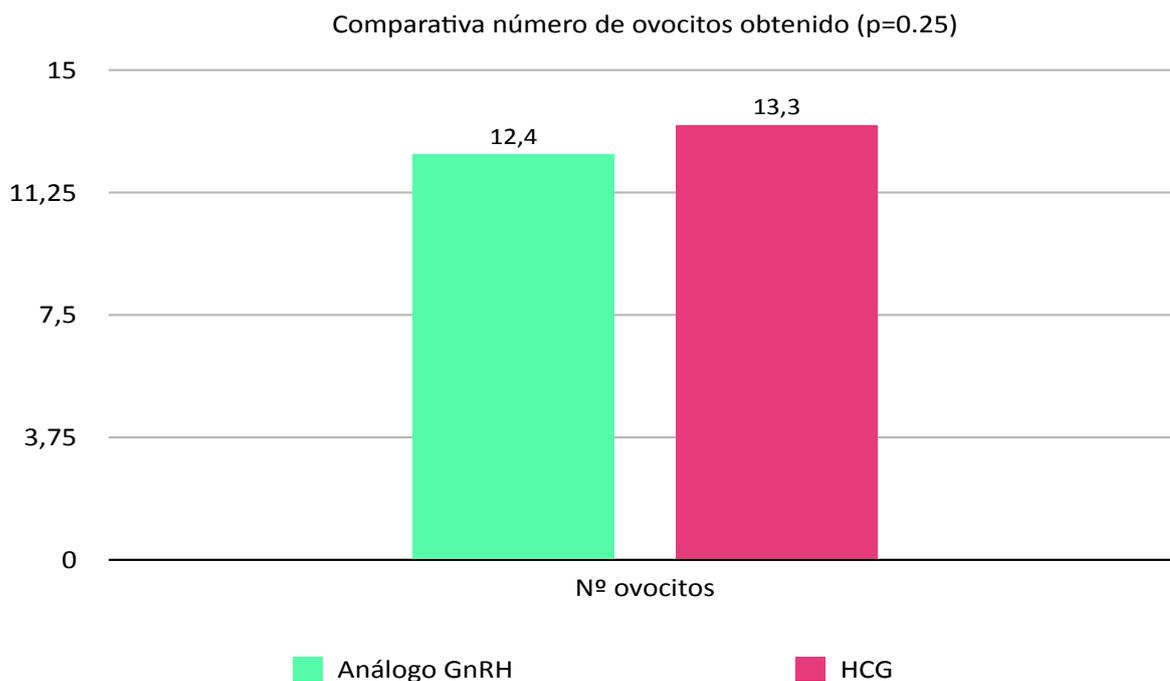


Gráfico 15: Comparativa número de ovocitos obtenidos

Tabla 36: Comparación del número de ovocitos en metafase II obtenidos según el fármaco (análogo de la GnRH o HCG): t STUDENT

	N	Media ± Desviación típica	IC 95%	P - Valor
Análogo GnRH	52	9,40 ± 3,4	8,5-10,3	0,16
HCG	53	10,26 ± 2,8	9,5-11,9	

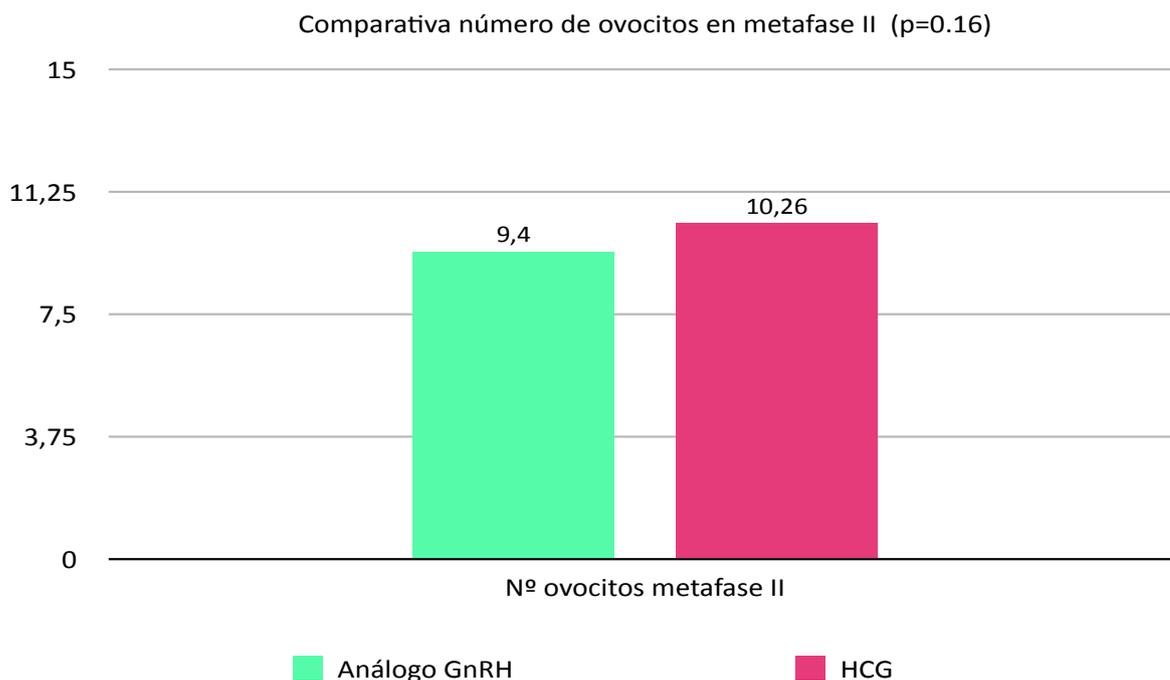


Gráfico 16: Comparativa número de ovocitos en metafase II

Tabla 37 (a,b y c): .Comparación de la tasa de fecundación obtenidos según el tipo de fármaco (análogo de la GnRH o HCG): T Student.

	N	Media ± Desviación típica	IC 95%	P - Valor
Análogo GnRH	72	72,50 ± 34,18	6,0-8,0	0,04
HCG	78	85,76 ± 44,50	8,0-10,0	

Tabla 37a

	FÁRMACO	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Tasa de fertilidad	Análogo GnRH	72	72.5000	34.18055	4.02822
	HCG	78	85.7692	44.50359	5.03904

Tabla 37b

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
									Lower	Upper
Tasa de fertilidad	Equal variances assumed	.275	.601	-2.036	148	.044	-13.26923	6.51860	-26.15078	-.38769
	Equal variances not assumed			-2.057	143.364	.042	-13.26923	6.45124	-26.02106	-.51740

Tabla 37c

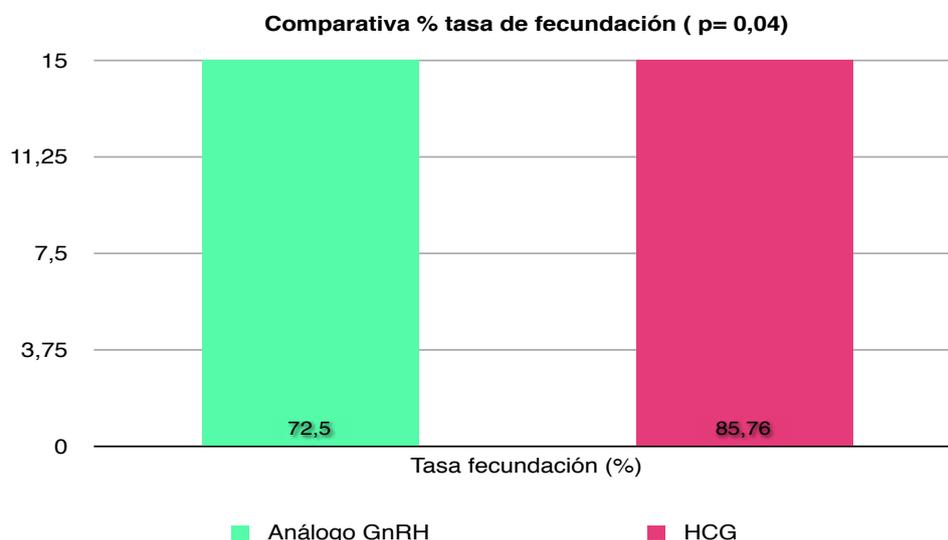


Gráfico 17: Comparativa % tasa de fecundación.

Tabla 38 (a, b y c): Comparación de número de embriones de buena calidad (A y B) obtenidos según el fármaco (análogo de la GnRH o HCG): t STUDENT

FÁRMACO	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
Análogo GnRH	64	2,78	1,898	,237
HCG	74	3,46	2,172	,252

Tabla 38a

Prueba de muestras independientes									
	Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias					95% Intervalo de confianza para la diferencia	
	F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia	Inferior	Superior
Se han asumido varianzas iguales	2,869	,093	-1,938	136	,055	-,678	,350	-1,370	,014
No se han asumido varianzas iguales			-1,958	135,98	,052	-,678	,346	-1,363	,007

Tabla 38b

	N	Media ± Desviación típica	IC 95%	P - Valor
Análogo GnRH	64	2,78 ± 1,89	2,32-3,24	0,05
HCG	74	3,46 ± 2,17	2,97-3,95	

Tabla 38b

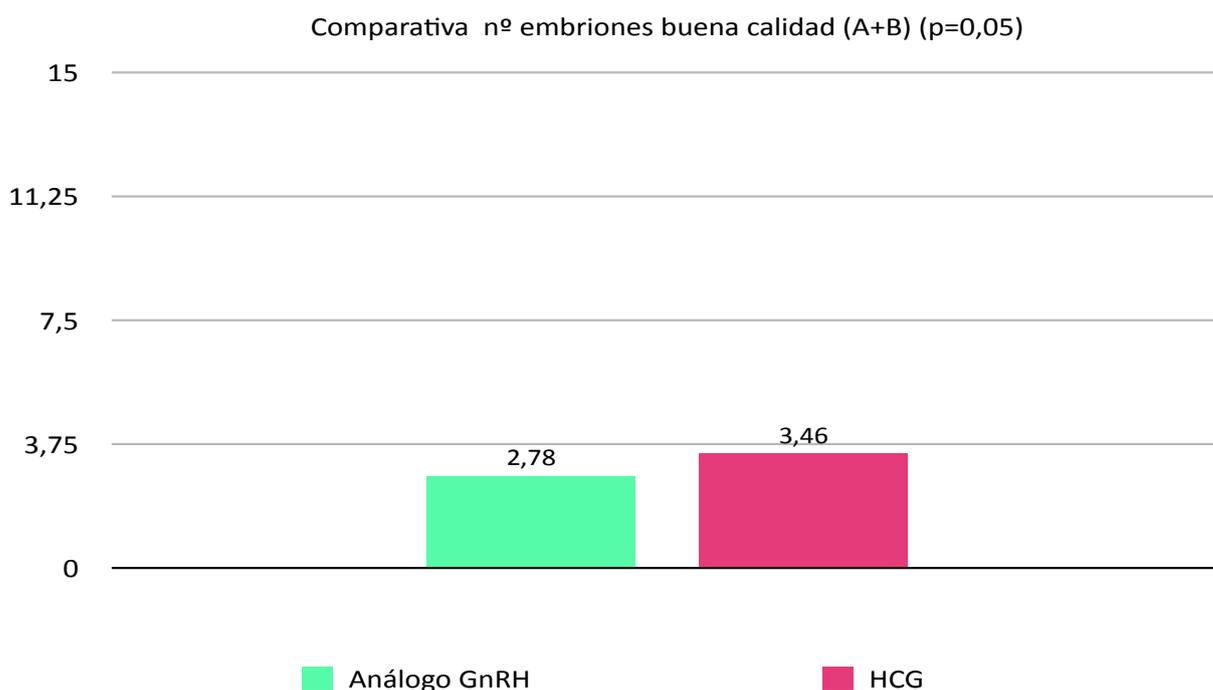


Gráfico 18: Comparativa número embriones buena calidad (A+B) (p=0,05)

Tabla 39 (a, b y c): Comparación de número de embriones de mala calidad (C y D) obtenidos según el fármaco (análogo de la GnRH o HCG): *t* STUDENT

	N	Media ± Desviación típica	IC 95%	P - Valor
Análogo GnRH	64	3,31 ± 2,26	2,67-3,95	0,071
HCG	73	3,16 ± 2,00	2,70-3,62	

Tabla 39a

Estadísticos de grupo				
FÁRMACO	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
Análogo GnRH	64	3,31	2,600	,325
HCG	73	3,16	2,014	,236

Tabla 39b

Prueba de muestras independientes									
	Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias						
	F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia	Inferior	Superior
Se han asumido varianzas iguales	5,240	,024	,375	135	,708	,148	,395	-,633	,929
No se han asumido varianzas iguales			,369	118,125	,713	,148	,401	-,647	,943

Tabla 39c

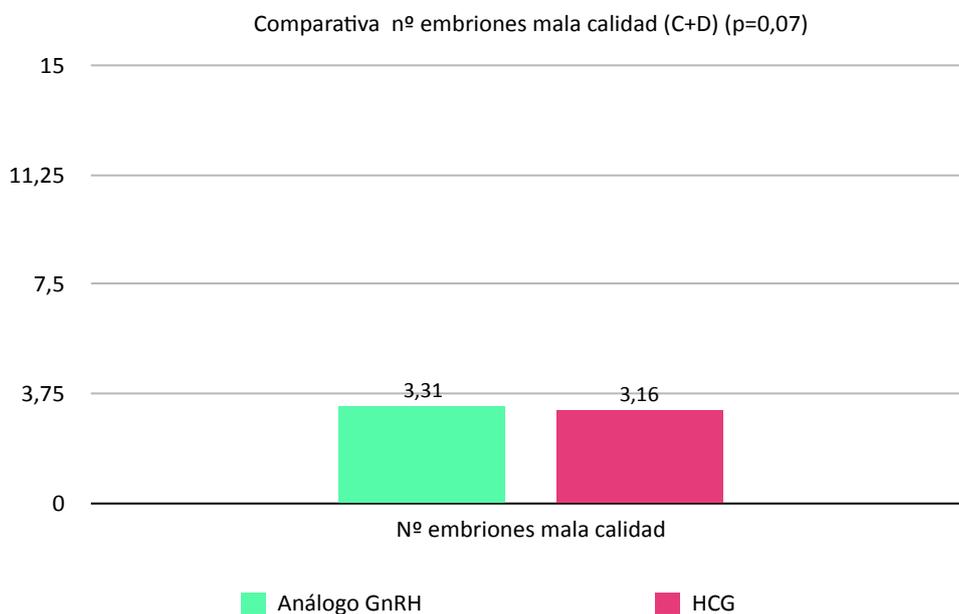


Gráfico 19: Comparativa número embriones mala calidad (C+D) (p=0,07)

Tabla 40 (a, b y c): Comparación de técnicas de Reproducción Asistida según el fármaco (análogo de la GnRH o HCG): Ji cuadrado.

			FIV	ICSI	MIXTA	Total
Análogo GnRH	Recuento	23	22	51	0	96
	% dentro de FÁRMACO	24,0%	22,9%	53,1%	,0%	100,0%
	% dentro de Técnica_RA	69,7%	45,8%	49,5%	,0%	51,9%
HCG	Recuento	10	26	52	1	89
	% dentro de FÁRMACO	11,2%	29,2%	58,4%	1,1%	100,0%
	% dentro de Técnica_RA	30,3%	54,2%	50,5%	100,0%	48,1%
Total	Recuento	33	48	103	1	185
	% dentro de FÁRMACO	17,8%	25,9%	55,7%	,5%	100,0%
	% dentro de Técnica_RA	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Tabla 40a

	Análogos de GnRH (n=96)		HCG (n=89)		P - Valor
	n	%	n	%	
No TRA	23	24,0	10	11,2	0,10
FIV	22	22,9	26	29,2	
ICSI	51	53,1	52	58,4	
Mixta	0	0,0	1	1,1	
Total	96	100,0	89	100,0	

Tabla 40b

Pruebas de chi-cuadrado			
	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	6,208 ^a	3	,102
Razón de verosimilitudes	6,727	3	,081
N de casos válidos	185		

a. 2 casillas (25,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es ,48.

Tabla 40c

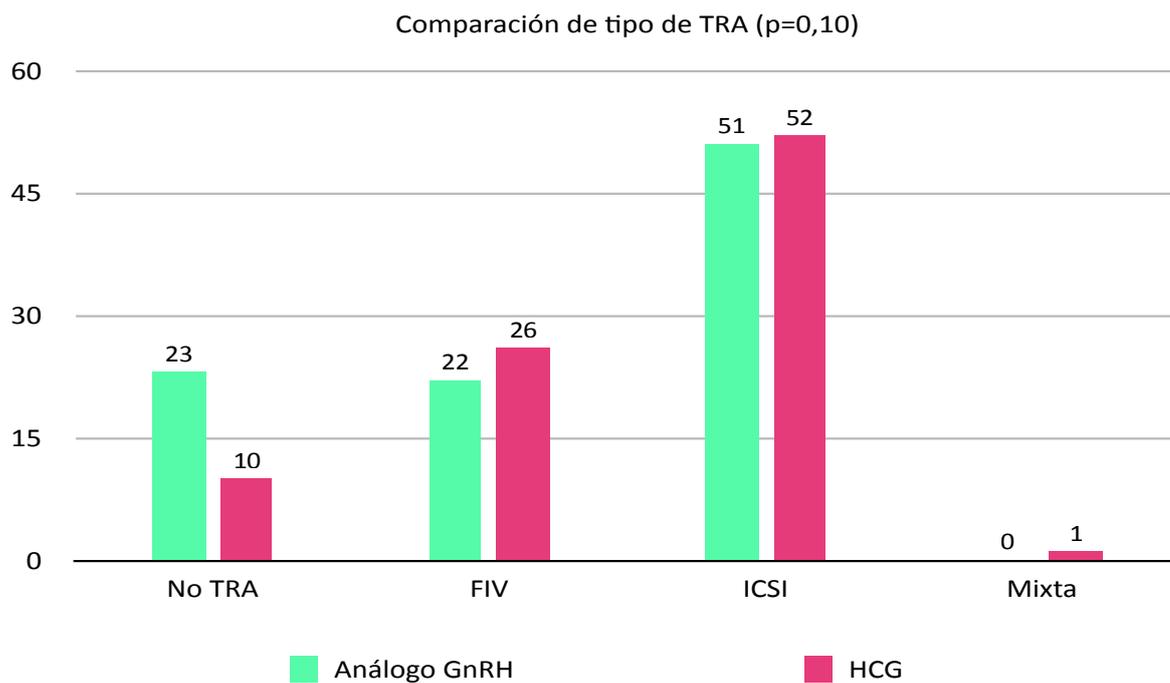


Gráfico 20: Comparación de tipo de Técnica de Reproducción Asistida (p=0,10)





Capítulo 6: Discusión





6.1 Analizar si los resultados obtenidos responden a la hipótesis

En nuestro estudio, rechazamos la hipótesis alternativa ya que los resultados observados demuestran una superioridad en el tratamiento con la HCG para el desencadenamiento de la ovulación con respecto a los análogos de la GnRH.

Dicha superioridad se demuestra en relación a una tasa de fecundación superior y mayor porcentaje de embriones de buena calidad con la HCG, a pesar de no existir diferencias ni en el número de ovocitos obtenidos, ni en el número de ovocitos en metafase II.

En relación a los efectos adversos, no hubo diferencias entre ambos hasta las 72 horas post-punción. A las 72-96 hr sí se observó en la escala de dolor una mayor puntuación en las pacientes en tratamiento con HCG, así como un mayor tamaño ovárico en dichas pacientes en el control post-punción.

6.2 Posibles limitaciones del estudio

Los puntos fuertes de nuestro estudio son el carácter prospectivo y estadístico al tratarse de un ensayo clínico aleatorizado triple ciego. De manera que el profesional sanitario, el paciente y el estadístico desconocían el fármaco que correspondía a cada grupo de tratamiento.

El tamaño muestral es igual o mayor en relación a los estudios previos. El hecho de que se haya realizado en el mismo centro clínico, permite que los resultados sean más congruentes, ya que el protocolo de actuación utilizado ha sido el mismo en todas las pacientes.

Con respecto a los posibles factores de confusión, se analizaron para discriminar el efecto de la intervención de otras posibles variables confusoras, como por la edad, IMC y paridad.

El estudio fue interrumpido antes de alcanzar el tamaño muestral previamente estimado, ya que se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos protocolos terapéuticos y no se consideró ético por dicho motivo reclutar más pacientes.

El número de pérdidas de seguimiento de pacientes fue pequeño, inferior al 5% (4,32%), lo que facilita la validez del análisis no siendo necesario aplicar estrategias por intención de tratar. El parámetro menos estudiado ha sido el tamaño ovárico, ya que varias pacientes no acudieron al control post-punción posiblemente por tratarse de una exploración añadida al protocolo de actuación clínico habitual. Es probable que las pacientes que no acudieron al control fueron las pacientes con pocos o ningún efecto adverso, por lo que es de esperar que en dichas pacientes el tamaño ovárico fuera menor, y por tanto, nuestros resultados en relación a este aspecto esté supervalorado.

En cuanto a la selección de las pacientes se realizó a partir de las pacientes que acuden habitualmente, por lo que sus características no difieren de las de cualquier otra consulta similar. Se ha de tener en cuenta que uno de los criterios de exclusión fue el riesgo de SHO en el ciclo de tratamiento, por lo que la muestra de las pacientes del estudio presentan bajo riesgo de SHO.

Como posibles sesgos cometidos: se decidió no estudiar la tasa de recién nacido vivo. Esta decisión la tomamos con el fin de no influenciar los resultados con características propias de la paciente receptora. La receptividad endometrial propia, así como el riesgo intrínseco de la paciente a un mayor riesgo de aborto (pacientes con trombofilias asociadas u otras patologías relacionados con un riesgo aumentado de aborto) influyen en la consecución de la gestación a término. A pesar de que esta decisión fue razonada previamente, no se debe dejar de tener en cuenta que el objetivo final de toda TRA es la obtención de un niño nacido sano, por lo que sería interesante incluir este parámetro en el futuro.

6.3 Resultados propios con los de otros estudios

Como se introdujo en el apartado número 2 de Justificación del Estudio, el metaanálisis de la Cochrane 2010 en relación a la comparación de los análogos de la GnRH versus HCG para el desencadenamiento de la ovulación en los ciclos de estimulación ovárica con antagonistas de la GnRH en ciclos propios está indicado el uso de la HCG, reservándose únicamente los análogos de la GnRH para aquellos casos con alto riesgo de SHO, previa información a los pacientes.

De esta revisión, se pueden extraer varios resultados que pueden resultar interesantes para nuestro estudio.

En relación a la tasa de fecundación y recién nacidos vivos, la HCG presenta mejores resultados en comparación con los análogos de la GnRH. Las causas de estas diferencias pueden deberse o bien a distintas calidades embrionarias o al efecto lúteo insuficiente de los análogos de la GnRH, debido a que ésta presenta una semi vida más corta y por tanto un efecto deletéreo negativo sobre la receptividad endometrial.

La revisión de la Cochrane 2010 ⁽⁵⁵⁾ explica que posiblemente estas diferencias se deban más a la alteración endometrial que a la calidad embrionaria. Los estudios incluidos en el metaanálisis no evalúan la calidad embrionaria en función del tipo de fármaco empleado, sino en relación con ciclos con embriones frescos y congelados. Debido a que las tasas son semejantes entre estos ciclos, explicarían que la diferencia en la calidad embrionaria no debe ser tal.

Por otra parte, en algunos ciclos con estimulación de la ovulación con análogos de la GnRH se intentó compensar el defecto luteínico con diferentes regímenes asociados de tratamiento con progesterona. Independientemente del suplemento con progesterona, no se consiguió igualar las tasas de fecundación y recién nacidos con las tasas en los protocolos con HCG. Entendiéndose dichos resultados a que la suplementación con progesterona no resultaba suficiente para compensar el defecto luteínico de los análogos de la GnRH y por tanto, la causa fundamental de las diferencias entre ambos tratamientos para el desencadenamiento de la ovulación se debía a un defecto en la receptividad endometrial.

Este razonamiento de la revisión de la Cochrane ⁽⁵⁵⁾ podría entenderse justo del modo contrario, es decir, quizás no hay diferencias cuando se suplementa con progesterona porque la causa fundamental de estas diferencias se debe mayoritariamente a una peor calidad ovocitaria y no tanto al defecto endometrial.

En nuestro estudio, se observa que las pacientes en las que se desencadena la ovulación con HCG presentan una tasa de embriones de mayor calidad (A+B) que en las que se desencadena con análogos de la GnRH. Es conocido que la calidad embrionaria está relacionada de forma directa con la calidad ovocitaria. Esto podría explicar las mejores tasas de fecundación en las pacientes tratadas con HCG ya que a pesar de que no existan diferencias con el número de ovocitos recogidos y el número de ovocitos en metafase II, estos ovocitos serán de mejor calidad.

Según nuestro conocimiento, únicamente existe un estudio (Erb TM et al, 2010) ⁽⁶⁴⁾ que haya comparado la calidad embrionaria entre ambos protocolos de tratamiento en pacientes donantes de ovocitos, en el que indica que el grupo con mejor calidad embrionaria son las pacientes tratadas con análogos de la GnRH. Posteriormente analizaremos este estudio, ya que es el único que ha presentado resultados diferentes con los estudios publicados anteriormente.

Todos los estudios previos que comparan la HCG y análogos de la GnRH para el desencadenamiento de la ovulación en las pacientes donantes de ovocitos presentan tasas semejantes en relación al número de ovocitos reclutados, número de ovocitos en metafase II y tasa de fecundación a excepción, según nuestro conocimiento, del estudio de Erb TM. et al, 2010 ⁽⁶⁴⁾, en el que las pacientes tratadas con análogos de la GnRH presentan mejores resultado en dichos parámetros. Este trabajo se trata de un estudio retrospectivo con un tamaño muestral del 32 pacientes, por lo que presenta poca potencia estadística en relación a los otros estudios anteriormente publicados (prospectivos, mayor tamaño muestral). Otra característica a tener en cuenta, es que el análogo empleado en dicho estudio es el Leuprolide, mientras que en el resto, como en nuestro caso en la Triptorelina, por lo que quizás no son comparables estos resultados.

A diferencia de los estudios previos que no encuentran diferencias estadísticamente significativas en cuanto a las tasas de fecundación, en nuestro estudio se muestran mejores tasas de fecundación en los ciclos estimulados mediante HCG. Hay que tener en cuenta que en los ciclos con ovocitos propios y protocolo de antagonistas de la GnRH, la inducción de la ovulación con la HCG sí presentan mejores tasas de fecundación, siendo el tratamiento de elección para dichas pacientes, por lo que este resultado quedaría en consonancia con lo obtenido en los ciclos autólogos.

No se produjo ningún caso de SHO moderado-grave. En cuanto a los efectos adversos fueron bastante similares

desde el punto de vista clínico, si bien en algunos aspectos como el uso de analgésicos y calidad de vida se observaron algunas diferencias estadísticas a favor del análogo. Así por ejemplo, en el análisis de la proporción de pacientes que no precisaron analgésicos a las 72 hr, fue del 82,6% en los pacientes tratados con análogos de GnRH frente al 70,6% en las tratadas con HCG ($p=0,058$). No hubo diferencias en este mismo parámetro a las 24,48 y 96 hr. Respecto a la calidad de vida, la proporción de pacientes que realizó actividades de vida habitual fue de 89,9% en las tratadas con análogos de la GnRh y del 79,8% en las tratadas con HCG ($p=0,063$). No hubo diferencias ni a las 24,48 ni 96 hr. Estos datos nos inducen a pensar que hay pequeñas diferencias en el límite de la diferencia significativa que en muestras más grandes pudieran ser significativas, desde el punto de vista clínico tienen poca transcendencia, siendo ambos en general bien tolerados.

Dichos resultados quedan en consonancia a los obtenidos por otros estudios, si bien, nuestro estudio permite un mayor nivel de detalle, en cuanto a variables de seguridad analizadas.

Según nuestro conocimiento, no hay ningún estudio que valore el tamaño ovárico como variable independiente comparativa entre ambos protocolos terapéuticos. En nuestro caso, el grupo tratado con HCG presenta mayores diámetros ováricos, lo cual se relaciona con la mayor prevalencia de efectos adversos. El tamaño ovárico medido mediante ecografía transvaginal post-punción, podría ser un buen indicador objetivo en la paciente con mayores tasas de efectos adversos. Por lo que el uso seriado de la ecografía transvaginal podría utilizarse para la selección de aquellas pacientes subsidiarias a tratamiento analgésico y mayor control tras el procedimiento, con tal de evitar posibles complicaciones posteriores, como SHO tardíos.

6.4 Implicaciones teóricas y prácticas (aplicabilidad)

Desde el punto de vista teórico actualmente existe un debate entre los dos factores implicados en el éxito de las TRA: embrión versus endometrio. Nuestros resultados apoyan que las tasas de éxito superiores en ciclos autólogos con HCG podría ser debido a mejores calidad embrionarias y no tanto al efecto de éste sobre el endometrio.

Desde el punto práctico a nivel de eficacia, el tratamiento con HCG para el desencadenamiento de la ovulación es superior al análogo de la GnRH. En cuanto a nivel de seguridad, el análogo de la GnRH es más seguro, ya que presenta menores efectos adversos. Si bien, no hemos tenido ningún caso de SHO moderado-grave, por lo que ambos tratamientos se ajustan a un perfil de seguridad aceptable clínicamente.

Por todo ello, en nuestro estudio se considera que el protocolo óptimo de tratamiento para el desencadenamiento de la ovulación sería la HCG en las pacientes sometidas a donación de ovocitos en un ciclo con antagonistas de la GnRH. En aquellas mujeres con riesgo de SHO se debería individualizar el tratamiento, valorando el uso de análogos de la GnRH para el desencadenamiento de la ovulación. Esta recomendación es semejante a la realizada por Youssef M et al, en la Revisión de la Cochrane, 2010⁽⁵⁵⁾ en ciclos autólogos.

En cualquier caso para que una recomendación se acepte para modificar la práctica clínica habitual debe tener validez externa, es decir, ser avalada por diversos estudios coincidentes en las mismas conclusiones y realizado en poblaciones con características similares.

6.5 Futuras líneas de investigación

Dado que en nuestro estudio se decidió no incluir la tasa de recién nacido vivo, quizá este parámetro podría ser motivo de una futura línea de investigación, ya que el objetivo final de toda TRA es la obtención de un niño nacido sano.

Por otra parte, aumentar el número de estudios similares al nuestro permitiría aumentar la validez externa de los resultados obtenidos y poder generalizar la recomendaciones a la práctica clínica.



Capítulo 7: Conclusiones





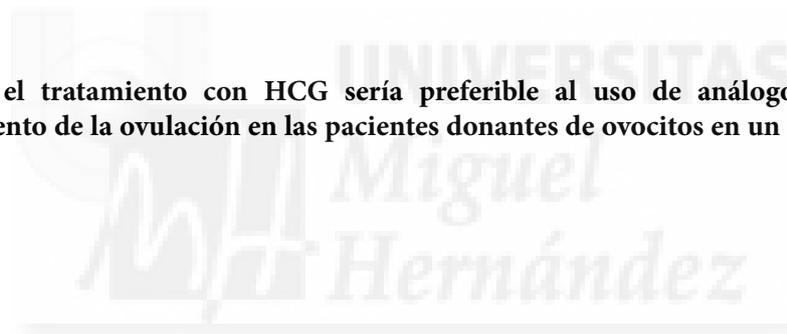
La HCG comparada con los análogos de la GnRH:

- Presentó una tasa de fecundación mayor, resultando estadísticamente significativa (85% vs 71%, $p= 0.004$).
- No existieron diferencias estadísticamente significativas entre ambos protocolos con respecto al número de ovocitos recogidos, ni en el número de ovocitos en metafase II.
- El porcentaje de embriones de buena calidad (A y B) fue mayor en el grupo de pacientes tratadas con HCG, acercándose dicha diferencia a la significación estadística (3,4% vs 2,7%, $p=0,05$).

En cuanto a los efectos adversos:

- Medido en una escala de 0 (poco) a 10 (mucho), el dolor a las 72 horas fue algo mayor en las pacientes con el HCG que con análogos de la GnRH (1,88 vs 1,20; $p= 0,03$). No hubo diferencias en la escala de dolor entre los dos fármacos en las primeras 24h, a las 48, ni tampoco a las 96 hr.
- El análogo de la GnRH presentó menor afectación de las actividades diarias de las pacientes a las 72 horas que el HCG, siendo el porcentaje de pacientes que hacían vida habitual del 89,9% vs 79,8%; $p=0,06$. No hubo diferencias entre los dos fármacos en las primeras 24h, a las 48, ni tampoco a las 96 hr.
- El diámetro ovárico fue menor de forma significativa con el análogo de la GnRH que con la HCG (49,88 mm vs 69,46 mm; $p=0,00$; y 50,5 vs 63,0; $p=0,00$) lo que podría asociarse a menor grado de afectación y por tanto menor probabilidad de efectos adversos.

Por todo ello, el tratamiento con HCG sería preferible al uso de análogos de la GnRH para el desencadenamiento de la ovulación en las pacientes donantes de ovocitos en un ciclo con antagonistas de la GnRH.





Capítulo 8: Bibliografía





- 1.-te Velde ER, Eijkemans R, Habbema HD. Variation in couple fecundity and time to pregnancy, an essential concept in human reproduction. *Lancet*. 2000 Jun 3;355(9219):1928-9. PubMed PMID: 10859034.
- 2.-Glujovsky D, Pesce R, Fiszbajn G, Sueldo C, Hart RJ, Ciapponi A. Endometrial preparation for women undergoing embryo transfer with frozen embryos or embryos derived from donor oocytes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Jan 20;(1):CD006359. doi: 10.1002/14651858.CD006359.pub2. Review. PubMed PMID: 20091592.
- 3.-Red Latinoamericana de Reproducción Asistida. Latin American Register of Assisted Reproduction [Registro Latinoamericano de Reproduccion Asistida]. Accesible en: http://www.redlara.com/ing/reg_2003.ASP (accessed 18 August 2006).
- 4.-National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion. Centers for Disease Control and Prevention. 2003 Assisted Reproductive Technology Success Rates. National Summary and Fertility Clinic Reports. Accesible en: <http://www.cdc.gov/ART/ART2003/index.htm> (accessed 18 August 2006).
- 5.- European IVF-monitoring programme (EIM) for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE), Andersen AN, Gianaroli L, Felberbaum R, de Mouzon J, Nygren KG. Assisted reproductive technology in Europe, 2002. Results generated from European registers by ESHRE. *Hum Reprod*. 2006 Jul;21(7):1680-97. Epub 2006 Apr 3. PubMed PMID: 16585126.
- 6.-Sociedad Española de Fertilidad. Recomendaciones sobre donación de ovocitos. Consensos SEF; Estudio y tratamiento de la pareja estéril. .Accesible en: <http://nuevo.sefertilidad.com/socios/consensos.php>
- 7.- Cabero-Roura, L. Tratado de Ginecología, Obstetricia y Medicina de la Reproducción. Ed. Panamericana, 2003. pp1441-1442.
- 8.-Sauer MV, Kavic SM. Oocyte and embryo donation 2006: reviewing two decades of innovation and controversy. *Reprod Biomed Online*. 2006; 12:153-62.
- 9.-Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine; Practice Committee of Society for Assisted Reproductive Technology. Recommendations for gamete and embryo donation: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2013 Jan; 99(1):47-62. doi: 10.1016/j.fertnstert.2012.09.037. Epub 2012 Oct 22. PubMed PMID: 23095142..
- 10.- Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Repetitive oocyte donation. *Fertil Steril*. 2008 Nov;90(5 Suppl):S194-5. doi: 10.1016/j.fertnstert.2008.08.032. Review. PubMed PMID: 19007628.
- 11.- National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion. Division of Reproductive Health. Fertility Clinic Success Rates Report. 2011. Assisted Reproductive Technology. Accesible en: http://www.cdc.gov/art/ART2011/PDFs/ART_2011_Clinic_Report-Full.pdf
- 12.- National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion. Division of Reproductive Health. A national public health action plan for the detection, prevention, and management of infertility. 2012. Accesible en: <http://www.cdc.gov/reproductivehealth/Infertility/PDF/CDC-2012-0004-0002.pdf>
- 13.- Sunde A. Europe's declining population and the contribution of ART. *Pharmaceutical Policy and Law*, 2007; 9: 97-89.
- 14.- Ferraretti AP, Goossens V, Kupka M, Bhattacharya S, de Mouzon J, Castilla JA, Erb K, Korsak V, Nyboe Andersen A; European IVF-monitoring (EIM); Consortium, for The European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). Assisted reproductive technology in Europe, 2009: results generated from European registers by ESHRE. *Hum Reprod*. 2013 Sep;28(9):2318-31.

- 15.- Servei d'Informació i Estudis: FIVCAT.NET. Estadística de la Reproducció Humana Assistida a Catalunya, 2010 Barcelona, Departament de Salut, Generalitat de Catalunya, desembre de 2012. Disponible en: www20.gencat.cat/docs/salut/.../fivcat_2010.pdf
- 16.- Sociedad Española de Fertilidad. Registro SEF 2012. Disponible en: <https://www.registrosef.com>.
- 17.- Söderström-Anttila V. Pregnancy and child outcome after oocyte donation. *Hum Reprod Update*. 2001 Jan-Feb;7(1):28-32. Review. PubMed PMID: 11212070.
- 18.- Tranquilli AL, Biondini V, Talebi Chahvar S, Corradetti A, Tranquilli D, Giannubilo S. Perinatal outcomes in oocyte donor pregnancies. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2013 Sep; 26(13):1263-7. doi: 10.3109/14767058.2013.777422. Epub 2013 Mar 21.
- 19.- Pennings G, de Wert G, Shenfield F, Cohen J, Tarlatzis B, Devroey P. ESHRE task force on ethics and law 15: cross-border reproductive care. *Hum Reprod*. 2008 Oct;23(10):2182-4. doi: 10.1093/humrep/den184. Epub 2008 Jul 8. PubMed PMID: 18611918.
- 20.- Shenfield F, de Mouzon J, Pennings G, Ferraretti AP, Andersen AN, de Wert G, Goossens V. Cross border reproductive care in six European countries. *ESHRE Taskforce on Cross Border Reproductive Care*. *Hum Reprod*. 2010 Jun;25(6):1361-8. doi: 10.1093/humrep/deq057. Epub 2010 Mar 26.
- 21.- Pennings G, Autin C, Decler W, Delbaere A, Delbeke L, Delvigne A, De Neubourg D, Devroey P, Dhont M, D'Hooghe T, Gordts S, Lejeune B, Nijs M, Pauwels P, Perrad B, Pirard C, Vandekerckhove F. Cross-border reproductive care in Belgium. *Hum Reprod*. 2009 Dec;24(12):3108-18. doi: 10.1093/humrep/dep300. Epub 2009 Sep 2. PubMed PMID: 19726447.
- 22.- Shenfield F, Pennings G, De Mouzon J, Ferraretti AP, Goossens V; ESHRE Task Force 'Cross Border Reproductive Care' (CBRC). ESHRE's good practice guide for cross-border reproductive care for centers and practitioners. *Hum Reprod*. 2011 Jul;26(7):1625-7. doi: 10.1093/humrep/der090. Epub 2011 Apr 19. PubMed PMID: 21505043.
- 23.- Ethics Committee of American Society for Reproductive Medicine. Cross-border reproductive care: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2013 Sep;100(3):645-50. doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.02.051. Epub 2013 Mar 21. PubMed PMID: 23523262.
- 24.- Ferraretti AP, Pennings G, Gianaroli L, Natali F, Magli MC. Cross-border reproductive care: a phenomenon expressing the controversial aspects of reproductive technologies. *Reprod Biomed Online*. 2010 Feb;20(2):261-6. doi: 10.1016/j.rbmo.2009.11.009. Epub 2009 Nov 26. PubMed PMID: 20113964.
- 25.- Boada M. Registro Nacional de Donantes. Estado actual en el año 2010. En: Nadal-Pereña, J. Donación de ovocitos. Ed Momento Médico, 2010. p. 127-134
- 26.- Luk J, Arici A. Does the ovarian reserve decrease from repeated ovulation stimulations? *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2010 Jun;22(3):177-82. doi: 10.1097/GCO.0b013e328338c165. Review. PubMed PMID: 20386443.
- 27.- Lunenfeld B. Historical perspectives in gonadotrophin therapy. *Hum Reprod Update*. 2004 Nov-Dec;10(6):453-67. Epub 2004 Sep 23. Review. PubMed PMID: 15388674.
28. Brown P, Brandel JP, Sato T, Nakamura Y, MacKenzie J, Will RG, Ladogana A, Pocchiari M, Leschek EW, Schonberger LB. Iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease, final assessment. *Emerg Infect Dis*. 2012 Jun;18(6):901-7. doi:10.3201/eid1806.120116. PubMed PMID: 22607808; PubMed Central PMCID: PMC3358170.
- 29.- Zafeiriou S, Loutradis D, Michalas S. The role of gonadotropins in follicular development and their use in ovulation induction protocols for assisted reproduction. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2000 Jun;5(2):157-67. Review. PubMed PMID: 10943580.

- 30.- Olijve W, de Boer W, Mulders JW, van Wezenbeek PM. Molecular biology and biochemistry of human recombinant follicle stimulating hormone (Puregon). *Mol Hum Reprod*. 1996 May;2(5):371-82. Review. PubMed PMID: 9238705.
- 31.- European Medicines Agency. Accesible en: <http://www.emea.europa.eu>.
- 32.- Fares FA, Sukanuma N, Nishimori K, LaPolt PS, Hsueh AJ, Boime I. Design of a long-acting follitropin agonist by fusing the C-terminal sequence of the chorionic gonadotropin beta subunit to the follitropin beta subunit. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1992 May 15;89(10):4304-8. PubMed PMID: 1374895; PubMed Central. PMCID: PMC49070.
- 33.- Bouloux PM, Handelsman DJ, Jockenhövel F, Nieschlag E, Rabinovici J, Frasa WL, de Bie JJ, Voortman G, Itskovitz-Eldor J; FSH-CTP study group. First human exposure to FSH-CTP in hypogonadotrophic hypogonadal males. *Hum Reprod*. 2001 Aug;16(8):1592-7. Erratum in: *Hum Reprod* 2001 Dec;16(12):2727. PubMed PMID: 11473948.
- 34.- Olive DL. The role of gonadotropins in ovulation induction. *Am J Obstet Gynecol*. 1995 Feb;172(2 Pt 2):759-65. Review. PubMed PMID: 7872378.
- 35.- Alviggi C, Humaidan P, Ezcurra D. Hormonal, functional and genetic biomarkers in controlled ovarian stimulation: tools for matching patients and protocols. *Reprod Biol Endocrinol*. 2012 Feb 6;10:9. doi: 10.1186/1477-7827-10-9.
- 36.- Broekmans FJ, Kwee J, Hendriks DJ, Mol BW, Lambalk CB. A systematic review of tests predicting ovarian reserve and IVF outcome. *Hum Reprod Update*. 2006 Nov-Dec;12(6):685-718. Epub 2006 Aug 4.
- 37.- Streda R, Mardesic T, Sobotka V, Koryntova D, Hybnerova L, Jindra M. Comparison of different starting gonadotropin doses (50, 75 and 100 IU daily) for ovulation induction combined with intrauterine insemination. *Arch Gynecol Obstet*. 2012 October; 286(4): 1055–1059.
- 38.- La Marca A, Papaleo E, Grisendi V, Argento C, Giulini S, Volpe A. Development of a normogram based on markers of ovarian reserve for the individualization of the follicle-stimulating hormone starting dose in invitro fertilization cycles. *BJOG*. 2012 Sep;119(10):1171-9. doi: 10.1111/j.1471-0528.2012.03412.x. Epub 2012 Jul 17.
- 39.- Sykes D, Out HJ, Palmer SJ, van Loon J. The cost-effectiveness of IVF in the UK: a comparison of three gonadotrophin treatments. *Hum Reprod*. 2001 Dec;16(12):2557-62. PubMed PMID: 11726574.
- 40.- Daya S, Ledger W, Auray JP, Duru G, Silverberg K, Wikland M, Bouzayen R, Howles CM, Beresniak A. Cost-effectiveness modelling of recombinant FSH versus urinary FSH in assisted reproduction techniques in the UK. *Hum Reprod*. 2001 Dec;16(12):2563-9.
- 41.- van Wely M, Kwan I, Burt A, Thomas J, Vail A, Van der Veen F, Al-Inany H. Gonadotropina urinaria versus recombinante para la estimulación ovárica en los ciclos de tecnología reproductiva asistida. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012 Issue 12. Art. No.: CD005354. DOI: 10.1002/14651858.CD005354.
- 42.- Daya S, Gunby J. Recombinant versus urinary follicle stimulating hormone for ovarian stimulation in assisted reproduction. *Hum Reprod*. 1999 Sep;14(9):2207-15. PubMed PMID: 10469682.
- 43.- Daya S. Fertil Steril. Updated meta-analysis of recombinant follicle-stimulating hormone (FSH) versus urinary FSH for ovarian stimulation in assisted reproduction. 2002 Apr;77(4):711-4. PubMed PMID: 11937121
- 44.- Al-Inany H, Aboulghar M, Mansour R, Serour G. Meta-analysis of recombinant versus urinary-derived FSH: an update. *Hum Reprod*. 2003 Feb;18(2):305-13. PubMed: PMID: 12571166

- 45.-Van Wely M, Westergaard LG, Bossuyt PM, Van der Veen F. Human menopausal gonadotropin versus recombinant follicle stimulation hormone for ovarian stimulation in assisted reproductive cycles. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(1):CD003973.
- 46.-Coomarasamy A, Afnan M, Cheema D, van der Veen F, Bossuyt PM, van Wely M. Urinary hMG versus recombinant FSH for controlled ovarian hyperstimulation following an agonist long down-regulation protocol in IVF or ICSI treatment: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod.* 2008 Feb;23(2):310-5. Epub 2007 Dec 3.
- 47.- Maheshwari A, Gibreel A, Siristatidis C, Bhattacharya S. Protocolos con agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina para la supresión hipofisaria en la reproducción asistida. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011 Issue 8. Art. No.: CD006919. DOI: 10.1002/14651858.CD006919
- 48.- Al-Inany HG, Youssef MA, Aboulghar M, Broekmans F, Sterrenburg M, Smit J, Abou-Setta AM. Gonadotrophin-releasing hormone antagonists for assisted reproductive technology. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011 May 11;(5):CD001750. doi: 10.1002/14651858.CD001750.pub3. Review. PubMed PMID: 21563131.
- 49.- Erb TM, Wakim AN. GnRH agonist long protocol vs. a single 3-mg gnRH antagonist: a comparison of 2 protocols for pituitary down-regulation in oocyte donor-controlled ovarian hyperstimulation cycles. *J Reprod Med.* 2008 May;53(5):331-7. PubMed PMID: 18567278.
- 50.- Wei AY, Mijal KA, Christianson MS, Schouweiler CM, Lindheim SR. Comparison of GnRH antagonists and flareup GnRH agonists in donor oocyte cycles. *J Reprod Med.* 2008 Mar;53(3):147-50. PubMed PMID: 18441715.
- 51.- Bodri D, Vernaev V, Guillén JJ, Vidal R, Figueras F, Coll O. Comparison between a GnRH antagonist and a GnRH agonist flare-up protocol in oocyte donors: a randomized clinical trial. *Hum Reprod.* 2006 Sep;21(9):2246-51. Epub 2006 May 16. PubMed PMID: 16704995.
- 52.- Bodri D, Sunkara SK, Coomarasamy A. Gonadotropin-releasing hormone agonists versus antagonists for controlled ovarian hyperstimulation in oocyte donors: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril.* 2011 Jan;95(1):164-9. doi:10.1016/j.fertnstert.2010.06.068. Epub 2010 Aug 4. Review. PubMed PMID: 20684954.
- 53.- Cerrillo M, Rodríguez S, Mayoral M, Pacheco A, Martínez-Salazar J, Garcia-Velasco JA. Differential regulation of VEGF after final oocyte maturation with GnRH agonist versus hCG: a rationale for OHSS reduction. *Fertil Steril.* 2009 Apr;91(4 Suppl):1526-8. doi: 10.1016/j.fertnstert.2008.08.118. Epub 2008 Nov 5. PubMed PMID: 18990367.
- 54.- Tavaniotou A, Albano C, Smitz J, Devroey P. Effect of clomiphene citrate on follicular and luteal phase luteinizing hormone concentrations in in vitro fertilization cycles stimulated with gonadotropins and gonadotropin-releasing hormone antagonist. *Fertil Steril.* 2002 Apr;77(4):733-7.
- 55.- Gonen Y, Balakier H, Powell W, Casper RF. Use of gonadotropin-releasing hormone agonist to trigger follicular maturation for in vitro fertilization. *J Clin Endocrinol Metab.* 1990 Oct;71(4):918-22.
- 56.-Olivennes F, Fanchin R, Bouchard P, Taieb J, Frydman R. Triggering of ovulation by a gonadotropin-releasing hormone (GnRH) agonist in patients pretreated with a GnRH antagonist. *Fertil Steril.* 1996 Jul;66(1):151-3.
- 57.- Tay CC. Use of gonadotrophin-releasing hormone agonists to trigger ovulation. *Hum Fertil (Camb).* 2002 Feb;5(1):G35-7.
- 58.- Kol S. Luteolysis induced by a gonadotropin-releasing hormone agonist is the key to prevention of ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril.* 2004 Jan;81(1):1-5. Review.

- 59.- Humaidan P, Bungum L, Bungum M, Hald F, Agerholm I, Blaabjerg J, Yding Andersen C, Lindenberg S. Reproductive outcome using a GnRH antagonist (cetorelix) for luteolysis and follicular synchronization in poor responder IVF/ICSI patients treated with a flexible GnRH antagonist protocol. *Reprod Biomed Online*. 2005 Dec;11(6):679-84.
- 60.- Youssef MA, Van der Veen F, Al-Inany HG, Griesinger G, Mochtar MH, Aboulfoutouh I, Khattab SM, van Wely M. Gonadotropin-releasing hormone agonist versus HCG for oocyte triggering in antagonist assisted reproductive technology cycles. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Jan 19;(1):CD008046. doi: 10.1002/14651858.CD008046.pub3. Review. PubMed PMID: 21249699.
- 61.- Acevedo B, Sanchez M, Gomez JL, Cuadros J, Ricciarelli E, Hernández ER. Luteinizing hormone supplementation increases pregnancy rates in gonadotropin-releasing hormone antagonist donor cycles. *Fertil Steril*. 2004 Aug;82(2):343-7.
- 62.-Galindo A, Bodri D, Guillén JJ, Colodrón M, Vernaev V, Coll O. Triggering with HCG or GnRH agonist in GnRH antagonist treated oocyte donation cycles: a randomised clinical trial. *Gynecol Endocrinol*. 2009 Jan;25(1):60-6.
- 63.- Melo M, Busso CE, Bellver J, Alama P, Garrido N, Meseguer M, Pellicer A, Remohí J. GnRH agonist versus recombinant HCG in an oocyte donation programme: a randomized, prospective, controlled, assessor-blind study. *Reprod Biomed Online*. 2009 Oct;19(4):486-92.





