

Evaluación de la efectividad y seguridad clínica de Menopur® en la estimulación de la ovulación en ciclos de FIV-ICSI

Evaluation of the effectiveness and clinical security of Menopur® in the ovarian stimulation in IVF-ICSI.

Requena A¹, García-Velasco J.A¹, *Coroleu B², Alarcón M³, Alberto-Bethencourt JC⁴, Báez D⁴, Balasch J⁵, Bernabeu R⁶, Brassesco M⁷, Caballero-Peregrín P⁸, Calderón MA⁹, Carrera M¹⁰, Cuadrado C¹¹, Domingo J¹², Elbaile M¹³, Fábregas F⁵, Fernández-Sánchez M¹⁴, Flóres A¹⁵, Fontes J⁹, Galera F³, García-Gimeno T¹⁶, Izquierdo M⁸, Landeras J¹⁷, Llácer J⁶, López-Teijón M.L¹³, Maldonado V⁹, Martínez Moya M¹⁵, Martínez Navarro L⁹, Monzó A¹⁶, Nadal J⁸, Polo A¹⁹, Remohí J¹², Ricciarelli E²⁰, Romeu A¹⁶, Ruiz-Balda JA¹⁰, Sánchez F²¹, Sánchez P²¹, Serna J², Viscasillas P¹⁹, González E²², Fernández-Nistal A²², Arias E²², Calvo-Tomero S²², Seco C²², Martínez V²².

Contribución por igual de todos los investigadores en el estudio.

¹Clínica IVI Madrid. ²Instituto Dexeus Barcelona. ³Clínica Ginefiv de Madrid. ⁴Hospital Universitario de Canarias ⁵Hospital Clínico de Barcelona. ⁶Instituto Bernabeu de Alicante. ⁷C.I.R.H. de Barcelona. ⁸Clínica Tambre de Madrid. ⁹H. Virgen de las Nieves de Granada ¹⁰H. 12 de Octubre de Madrid. ¹¹H. La Paz de Madrid. ¹²Clínica IVI Valencia. ¹³Instituto Marqués de Barcelona. ¹⁴Clínica IVI Sevilla. ¹⁵Clínica Gutemberg de Málaga. ¹⁶H. La Fe de Valencia. ¹⁷Clínica IVI Murcia. ¹⁸Clínica Teknon de Barcelona. ¹⁹H. S. Pau de Barcelona. ²⁰Clínica FIV Madrid. ²¹Clínica Ginemed Sevilla. ²²Departamento médico Laboratorios Ferring. *En representación de la Sociedad Española de Fertilidad.

Correspondencia: Dr. Vicente Martínez Fernández
Director Médico Laboratorios Ferring
C/ Gobelás, 11
28023 Aravaca (Madrid)

Resumen

Objetivo: *Evaluar la efectividad clínica de Menopur® basada en la tasa de gestación clínica por punción, confirmada por ecografía transvaginal, en las condiciones de la práctica clínica habitual para FIV-ICSI.*

Diseño del estudio: *Estudio Fase IV, observacional, prospectivo, abierto, multicéntrico en las condiciones de uso autorizadas y según la práctica clínica habitual.*

Ámbito de desarrollo del estudio: *21 centros especialistas en Reproducción Asistida del territorio nacional, bajo condiciones de práctica médica habitual y de acuerdo a la práctica clínica. El protocolo aceptado incluyó 1 ciclo/paciente. El estudio fue autorizado por los respectivos CEICs regionales y locales y se prolongó a lo largo de los años 2004, 2005 y 2006.*

Resultados: *Se incluyeron un total de 301 pacientes en el estudio de los cuales 274 llegaron a punción. La tasa de gestación clínica confirmada mediante ecografía transvaginal fue 35,8%. Respecto a los datos de seguridad la tasa de embarazo múltiple fue del 37,8%, la de SHO leve del 1,5% y de SHO moderado de un 0,7%. La tasa de abortos fue del 2,8%.*

Conclusiones: *Tendencia favorable a Menopur® en tasa de gestación clínica con respecto a los registros publicados por las sociedades científicas (SEF 2001 y ESHRE 2002) sobre el tratamiento con gonadotropinas en FIV-ICSI, vigentes durante la redacción del informe final de este estudio.*

El tratamiento con hMG-HP se asoció con unos buenos parámetros de calidad ovocitaria (74,2% ovocitos meta-II) y embrionaria (55% embriones 2PN + 2CP y 81,2% embriones fragmentación 1 -2)

Palabras Clave: FIV. ICSI. Antagonistas GnRH. Agonistas GnRH. Técnicas de reproducción asistida (TRA). hMG de alta pureza. Menopur®.

Summary

Objective: *To assess the clinical effectiveness of Menopur(r) based on the clinical pregnancy rate by initiated cycle, confirmed by transvaginal ultrasonography under daily clinical practice condition for IVF.*

Design of the study: *Study Phase IV, postauthorisation, prospective, opened, multicentric in the conditions of authorized use and under daily clinical practice.*

Scope of development of the study: *21 centres specialist in Assisted Reproduction of the national territory, under daily medical practice conditions and according to the clinical practice. The accepted protocol included 1 patient/cycle. The study extended throughout years 2004, 2005 and 2006.*

Results: *A total of 301 patients in the study were included from which 274 achieved at oocyte recovering. The clinical pregnancy rate confirmed by transvaginal ultrasonography was 35.8%. Regarding to the security data, the rate of multiple pregnancy was 37.8%, mild SHO 1.5% and moderate SHO 0.7%. The rate of miscarriages was 2.8%.*

Conclusions: *Favourable tendency to Menopur(r) in clinical pregnancy rate regarding to the last registries published by the scientific societies (SEF 2001 and ESHRE 2002) on the treatment with gonadotropins in IVF-ICSI. The treatment with hMG-HP was associated with good parameters of oocyte quality (74.2% oocytes meta-II) and embryo quality (55% embryos 2PN + 2PC and 81.2% embryos with fragmentation 1 -2)*

Key words: IV., ICSI. Antagonist GnRH. Agonist GnRH. Assisted reproduction techniques (ART). hMG highly purified. Menopur®.

INTRODUCCIÓN

Entre un 10-15% de las parejas padece infertilidad y puesto que cada vez es más frecuente que las parejas decidan tener hijos después de los 30 años, esta cifra puede aumentar hasta un 25% en el grupo de edad de 35-39 años (1) ya que entre los múltiples factores que influyen sobre la tasa de embarazos se incluye la edad de la mujer. La función ovárica y la calidad ovocitaria disminuyen con la edad tanto en los ciclos espontáneos como en los de las técnicas de reproducción asistida. Battaglia y colaboradores, observaron que el 17% de los ovocitos producidos por mujeres de 20 a 25 años presentaban anomalías genéticas en cuanto a la orientación de los cromosomas dentro de la célula. En mujeres entre 40-45 años llegaba hasta el 79% (2), lo que disminuye las posibilidades de concebir y aumenta las de sufrir un aborto espontáneo.

Afortunadamente los avances diagnósticos y terapéuticos de las últimas décadas han contribuido a incrementar las posibilidades de descendencia para muchas personas con problemas de fertilidad.

Dentro de las técnicas de reproducción humana asistida (TRA), la inseminación artificial es la primera opción en aquellos casos en los que los tratamientos de inducción de la ovulación (tratamientos con gonadotropinas o con citrato de clomifeno) seguidos de cualquier inseminación no intrauterina hayan fracasado.

La fecundación in vitro (FIV) y la inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI) son otras de las técnicas más extendidas. La tasa de embarazo por punción es del 28,3% en la FIV y del 29,0% en la ICSI y en el caso de embarazo por transferencia del 32,3% y 32,9% respectivamente según datos presentados por la Sociedad Española de Fertilidad. (datos del registro de FIV-ICSI proporcionados por 39 centros del año 2001 y correspondientes a 10968 ciclos de FIV/ICSI.(3)

La FIV esta indicada tras el fracaso de tratamientos menos invasivos como la inseminación artificial, en casos de esterilidad debido a factor masculino severo y factor tuboperitoneal determinante o coadyuvante de la esterilidad.

En cuanto a la ICSI su uso se ha generalizado en situaciones de factor masculino severo y fallo previo de fecundación en FIV convencional. También, aunque más discutida, está indicada su utilización en pacientes con baja respuesta a la estimulación ovárica, existencia de factor inmunológico, edad avanzada o esterilidad de causa desconocida (4, 5).

La mayoría de las técnicas de reproducción asistida se basan en la producción de ovulaciones múltiples para aumentar las posibilidades de embarazo. Esta técnica se conoce como hiperestimulación ovárica (HOC) (6).

Sin embargo, la hiperestimulación ovárica presenta algunos riesgos como el síndrome de hiperestimulación ovárica y la luteinización prematura del ovario, entre otros (7).

Son varios los fármacos de los que se dispone para lograr la estimulación ovárica aunque actualmente los más usados son las gonadotropinas.

Las gonadotropinas han sido empleadas en el tratamiento de la esterilidad desde los años 60, cuando se obtuvo del filtrado de orina de mujeres menopáusicas una combinación a partes iguales de hormona foliculo estimulante (FSH) y hormona luteinizante (LH) (8). Tras esta primera generación, las técnicas inmunológicas dieron lugar a gonadotropinas purificadas y altamente purificadas que contenían únicamente FSH.

Por último, los avances en las técnicas de recombinación genética han desarrollado nuevos agentes farmacológicos entre los que se encuentran las FSH y LH recombinantes. Estas se caracterizan por su gran pureza y por una fácil administración (vía subcutánea) (9).

La eficacia y seguridad de la hMG están bien documentadas y han sido firmemente establecidas a lo largo de varias décadas de uso clínico. Además, un creciente número de estudios demuestra que un cierto grado de actividad LH en las preparaciones con gonadotropinas exógenas optimiza la inducción de la ovulación en pacientes con trastornos ovulatorios y en aquellas que desean someterse a inducción-estimulación (10). En consecuencia, los productos de hMG pueden ofrecer ventajas cuando se comparan con los productos que sólo tienen FSH.

Menopur® es una nueva gonadotropina (hMG) de alta pureza para el tratamiento de la esterilidad, que contiene hormona foliculoestimulante (FSH) y hormona luteinizante (LH) en una relación de uno a uno. Esta menotropina contiene 75 UI de actividad FSH y 75 UI de actividad LH.

Como gonadotropina de alta pureza, Menopur® se puede auto-administrar mediante inyección subcutánea. Se trata de la primera formulación de hMG que permite esta vía de administración.

Además, Menopur® contiene una concentración mucho más baja de compuestos inertes que la hMG habitual, lo que aumenta considerablemente la seguridad del producto en relación con posibles reacciones en lugar de la inyección.

Las características de los ensayos clínicos no

siempre permiten estimar la efectividad y seguridad de los fármacos en determinados contextos. Por todo esto, se decidió realizar este estudio para confirmar la efectividad de Menopur® en la práctica clínica habitual y obtener datos adicionales sobre su administración en las condiciones reales de utilización.

El objetivo primario del estudio fue evaluar la efectividad clínica de Menopur®, basada en la tasa de gestación clínica confirmada mediante ecografía transvaginal, en las condiciones de la práctica clínica habitual en estimulación de la ovulación para ciclos de FIV-ICSI.

Los objetivos secundarios del estudio fueron evaluar la seguridad de Menopur® mediante la tasa de embarazos múltiples, frecuencia de complicaciones durante embarazo (aborto, embarazo ectópico...etc) y frecuencia de aparición del Síndrome de Hiperestimulación Ovárica (SHO).

Asimismo, se valoró la tolerabilidad del tratamiento con Menopur® mediante la incidencia de reacciones adversas.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio Fase IV, observacional, prospectivo, abierto, multicéntrico en las condiciones de uso autorizadas y según la práctica clínica habitual. El protocolo aceptado incluía 1 ciclo/paciente, pudiendo al finalizar el mismo, variar el protocolo o incluso el producto a emplear si el centro lo consideraba oportuno, en función de las respuestas obtenidas.

Se incluyeron en el estudio un total de 301 pacientes, de ellos 3 se consideraron pérdidas post-inclusión pre-tratamiento, por lo que el número de pacientes que iniciaron la estimulación fue de 298. Una vez iniciada la estimulación 24 pacientes fueron canceladas produciéndose, por tanto, un total de 274 punciones.

Las variables cuantitativas que se distribuyeron de acuerdo a una curva normal (test de Kolmogorov-Smirnov) son expresadas mediante su media y desviación estándar mientras que las que no se distribuyeron de esta manera se expresan mediante su mediana y rango intercuartílico. Las variables cualitativas se representan con su distribución de frecuencias.

Se comparan con el test de comparación de medias (t de Student) las variables cuantitativas que siguen una distribución normal. Cuando no fue posible asumir una distribución normal se utilizaron métodos no paramétricos (test U- de Mann Whitney).

Las variables cualitativas se compararon con el test X^2 o test de Fisher. Se ajustaron modelos de re-

gresión logística para controlar los factores de confusión.

Se rechazó la hipótesis nula de igualdad de grupos cuando la p fue menor de 0,05.

CENTROS PARTICIPANTES

CENTRO	INVESTIGADORES
Hospital Universitario de Canarias	Dr. J.C. Alberto Bethencourt Dra. D. Baez
Hospital Clinico Barcelona	Dr. J. Balasch Dr. F. Fábregas
Instituto Dexeus Barcelona	Dr. B. Coroleu
Hospital de Sant Pau de Barcelona	Dr. P. Viscasillas Dra. A. Polo
Instituto Marques de Barcelona	Dra. M ^a L. López-Tejón Dr. M. Elbaile
C.I.R.H. de Barcelona	Dr. M. Brassesco
Clínica Teknon de Barcelona	Dr. J. Nadal
Hospital 12 de Octubre de Madrid	Dr. J. A. Ruiz Balda Dra. M. Carrera
Hospital La Paz de Madrid	Dra. C. Cuadrado
Ginefiv Madrid	Dr. F. Galera Dra. M. Alarcón
Clinica Tambre de Madrid	Dr. P. Caballero Dr. M. Izquierdo
FIV Madrid	Dra. E. Ricciarelli
IVI Madrid	Dr. A. Requena Dr. J.A. García Velasco Dr. J. Serna
Clínica Gutemberg de Malaga	Dr. M. Martínez Moya Dr. A. Flores
Hospital Virgen de las Nieves de Granada	Dr. L. Martínez Navarro Dr. V. Maldonado Dr. J. Fontes Dra. M.A. Calderón
IVI Sevilla	Dr. M. Fernández
Ginemed Sevilla	Dr. F. Sánchez Dr. P. Sánchez
IVI Murcia	Dr. J. Landeras
IVI Valencia	Dr. J. Remohí Dr. J. Domingo
Hospital La Fe de Valencia	Dr. A. Romeu Dra A. Monzó Dra T. Garcia
Instituto Bernabeu de Alicante	Dr. R. Bernabeu Dr. J. Llácer

ÁRBOL DE TRATAMIENTO

De las 301 pacientes incluidas (3 pérdidas pre-tratamiento), 298 iniciaron la estimulación y 274 llegaron hasta la punción. 18 pacientes fueron canceladas por respuesta anómala, 4 por incumplimiento de tratamiento y 2 por otras causas no especificadas en el CRD.

A continuación presentamos el árbol de tratamiento final: (Figura 1)

2. Perfil endocrino basal

Los datos basales que se determinaron fueron la FSH, con un valor de 7 UI/L, la LH con 5 UI/L y el estradiol basal, con 38 UI/L. (Tabla 3)

3. Número de ciclos

El número de ciclos efectuado fue de 298, alcanzando la punción un total de 274 pacientes.

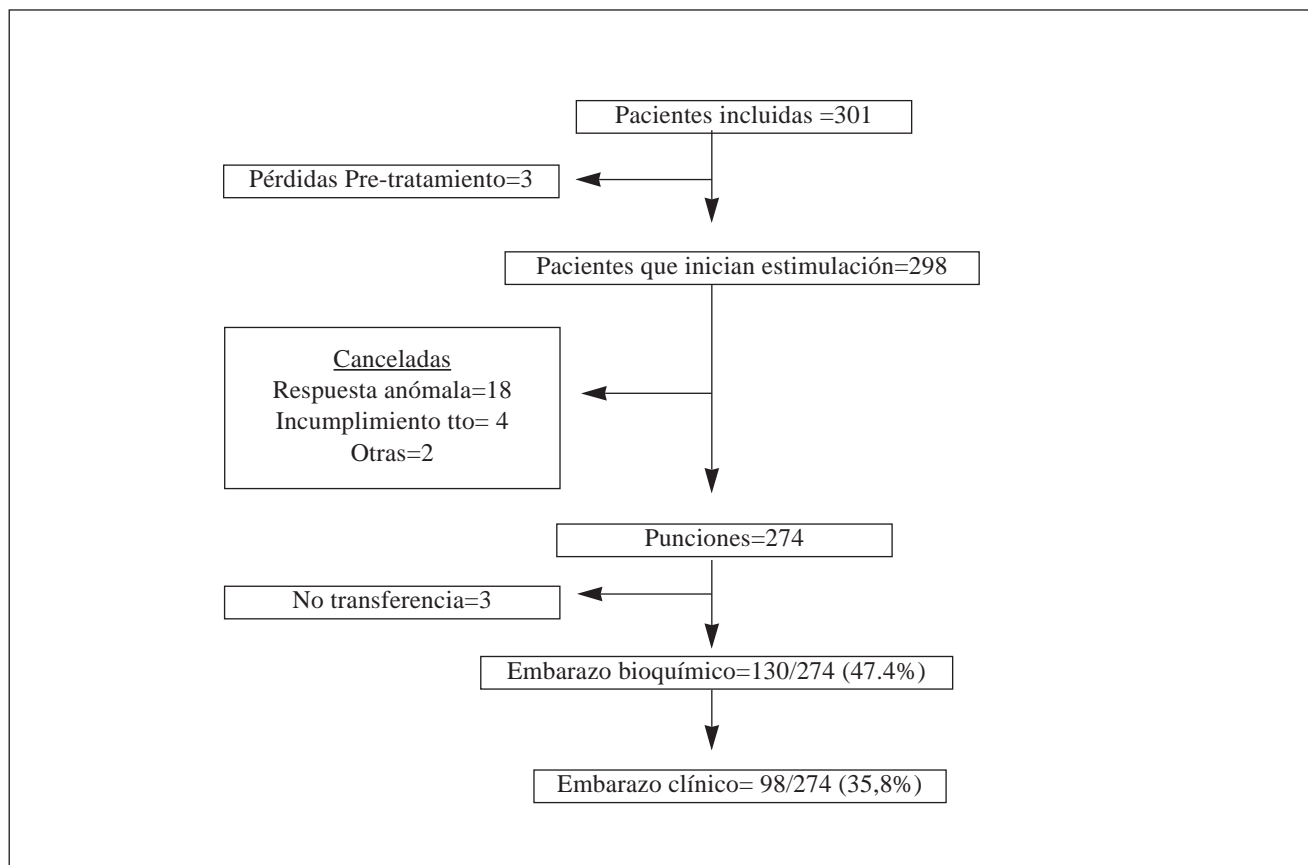


Figura 1

Árbol de tratamiento

1. Datos demográficos

Las características basales de las pacientes fueron similares entre las mujeres que iniciaron el estudio y aquellas que llegaron a la punción. Las pacientes incluidas en el estudio presentaban una edad media de 34 años, su IMC estaba entre los criterios de inclusión y el valor medio fue de 23. La duración del ciclo se situaba en torno a los 28 días, con una menarquia cercana a la edad media de 13 años. La pareja tenía una edad de 34 años de media. (Tabla 2)

3.1. Supresión Hipofisaria

En 296 ciclos se registró el tipo de protocolo con análogos que se había efectuado: en 165 (55,7%) estimulaciones, se usaron agonistas según protocolo largo, 26 (8,8%) protocolo corto y 105 (35,5%) se acompañaron de antagonista. (Figura 2)

Entre los agonistas utilizados destacamos que el más habitual fue leuprorelina con 82 ciclos (42,9%), seguido de triptorelina con 66 ciclos (34,6%) y por último nafarelina con 43 ciclos (22,4%) del total. (Tabla 4)

Tabla 2
Datos demográficos

VARIABLE	Media	DE
Edad (años)	34	4
Peso (kg)	61,85	9,31
Talla (cm)	164	6
IMC (kg/m2)	22,99	3,25
Menarquia (años)	13	2
Menstruación (días)	5	5
Duración ciclo (días)	28	5
Edad pareja (años)	36	5

Tabla 3
Perfil endocrino basal

	Mediana	Percentil 25	Percentil 75
FSH (UI)	7,00	5,7	8,7
LH(UI)	5,00	4,0	7,0
E2(pg/ml)	38,00	25,0	50,0

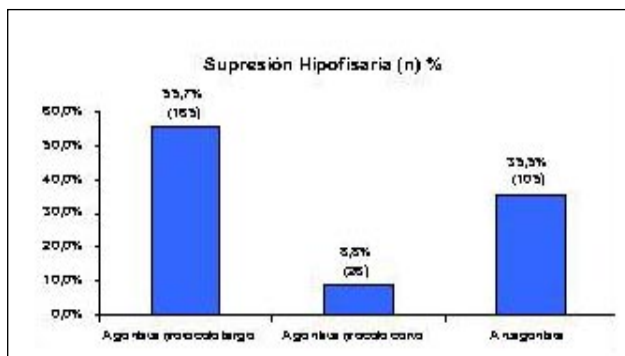


Figura 2

Supresión hipofisaria con agonista y antagonista

Tabla 4
Uso de agonistas

AGONISTA	PORCENTAJE
Leuprorelina	82 (42,9%)
Nafarelina	43 (22,4%)
Triptorelina	66 (34,6%)

Respecto a los antagonistas, se observa que el fármaco más utilizado fue el ganirelix, con 75 ciclos (71,4%), frente al cetrorelix que fue utilizado en 30 ciclos (28,60%). (Tabla 5)

4. Causas de esterilidad

El 47% de las causas de esterilidad fueron debidas a factor masculino, el 22,3% a femenino, el 16,4% registró una esterilidad mixta o de ambos miembros de la pareja y en el 14% la causa fue idiopática. (Figura 3)

Tabla 5
Uso de antagonistas

ANTAGONISTA	PORCENTAJE
Cetrorelix	30 (28,60%)
Ganirelix	75 (71,40%)

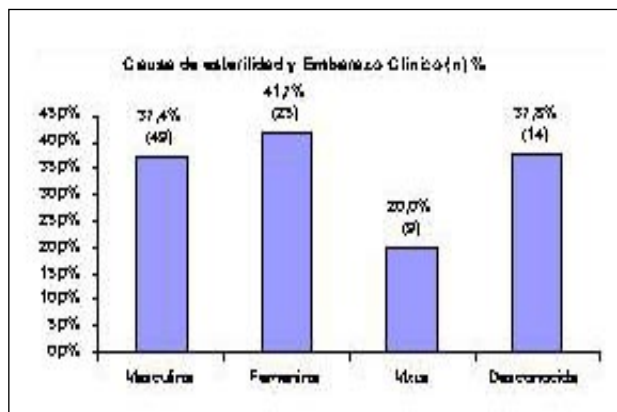


Figura 3

causa de esterilidad y embarazo clínico

4.1. Esterilidad femenina

El factor tuboperitoneal fue la causa más frecuente con un 42,3% de incidencia. La segunda causa de esterilidad femenina fue debida al factor ovárico con una prevalencia de un 29,7%. La endometriosis se coloca en tercer lugar con 22,5% de casos de esterilidad femenina. (Figura 4)

5. Procedencia del semen

El 92% de los ciclos fue realizado con semen propio y sólo el 7,3% resultó ser con semen de donante. La obtención del semen de pacientes fue en su mayoría por eyaculado (88,8%) y por biopsia en un 3,5%. (Figura 5)

6. Inducción de la ovulación

El 70% de los pacientes que llegaron a la inducción de la ovulación, utilizaron r-hCG con una dosis media de 328,7 UI/L. (Tabla 6)

7. Técnica utilizada

De las 274 pacientes que alcanzaron la punción para la recuperación de ovocitos un 69,2% fueron sometidas exclusivamente a inseminación mediante ICSI, un 10,4% sólo a FIV y un 19,7% a inseminación combinada mediante FIV-ICSI. (Figura 6)



Figura 4

Causa de esterilidad femenina

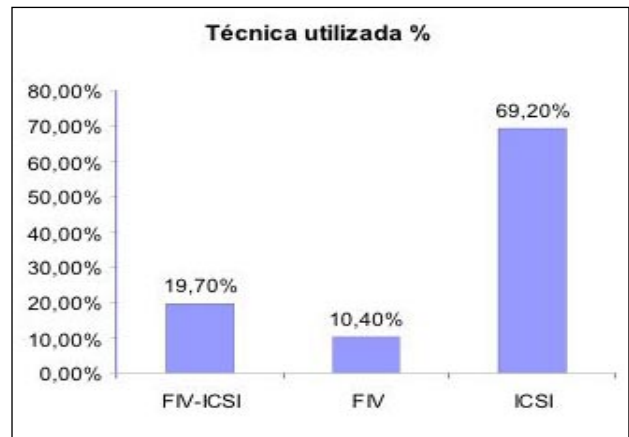


Figura 6

Técnicas utilizada

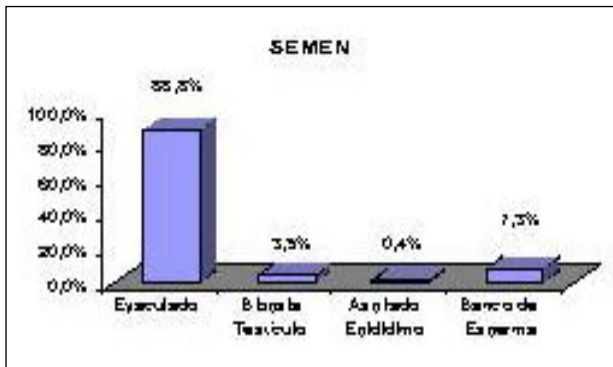


Figura 5

Procedencia del semen

Tabla 6

Inductores de la ovulación

Inducción de la Ovulación	Porcentaje	Dosis Media
r-hCG	70%	328,7
u-hCG	30%	8620,6

8. Variables principales y de laboratorio

En este estudio se obtuvo un 47,4% de tasa de embarazo bioquímico, un 35,8% de embarazo clínico, un 37,3% de embarazos múltiples. Respecto a los datos de laboratorio, el porcentaje de embarazo por embrión transferido fue del 16,5% y por ovocito recuperado del 2,1%. Se recuperaron un total de 2385 ovocitos, que por punción, resultaron ser una media de 8,7. El número total de embriones transferidos fue 601, siendo el número medio por paciente de 2,2 (0,6). El número de ovocitos con madurez nuclear en metafase II fue de 1770, es decir un 74,2% de los recuperados. El día 2 post-inseminación, el número de embriones con 2PN+2CP fue de 1319, un 55% del to-

tal de ovocitos recuperados. El grado de fragmentación 1 y 2 fue objetivado en día 3 en 610 embriones (81,2%).

9. Dosis y días de estimulación con hMG-HP

La duración media de hMG-HP en días de la fase de estimulación fue de 9,82 (1,96) días, utilizando una dosis media de 2541,43 (1749,87) UI, para poderla llevar a cabo.

10. Embarazo clínico

El objetivo o variable principal del estudio fue la tasa de gestación clínica por punción, confirmada por ecografía transvaginal. De 274 punciones el porcentaje de gestación clínica global llegó al 35,8%.

10.1. Embarazo clínico por técnica

De las 274 punciones 53 de ellas llegaron a gestación clínica, siguiendo la técnica FIV-ICSI lo que supone una tasa de 45,3%. En FIV la gestación clínica alcanzó el 39,3%, 28 punciones. En la técnica de ICSI, el 33% alcanzó el embarazo clínico, es decir en 191 punciones. (Figura 7)

10.2. Embarazo clínico por edades

La tasa de embarazo clínico parece ser mayor en las mujeres menores de 30 años con un 50% de éxito. El siguiente grupo de más éxito es el que corresponde a las mujeres entre 30 y 34 años en el que se alcanzó una tasa del 39,3%. Las mujeres de más de 34 años alcanzaron un 27,5% de embarazos clínicos. (Figura 8)

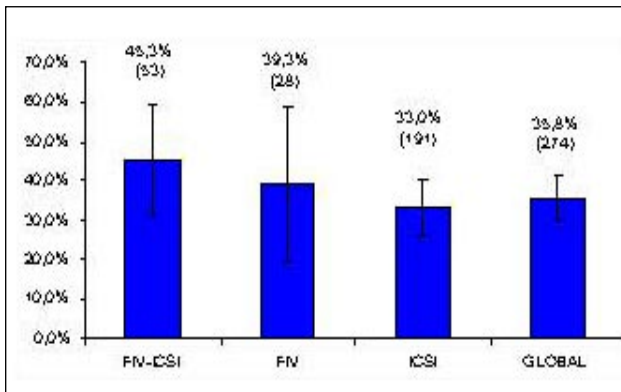


Figura 7
Gestación clínica por técnica

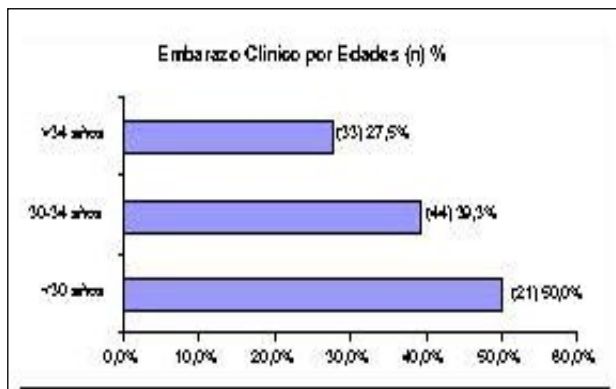


Figura 8
Embarazo clínico por edades

10.3. Embarazo clínico según niveles de estradiol basal (E2)

Se obtiene una mayor tasa de embarazo clínico en pacientes con un E2 basal menor de 60 pg/ml con un 37,1 % de éxito, frente al 25% de embarazo en mujeres con E2 basal mayor de 60 pg/ml. (Figura 9)

10.4. Embarazo clínico por causa de esterilidad

La tasa de embarazo clínico resultó ser mayor cuando la causa de esterilidad era femenina con un 47,5%, le siguieron la de origen desconocido y la masculina con un 37,8% y un 37,4% respectivamente. El menor porcentaje correspondió a la esterilidad mixta con un 20%. (Figura 10)

10.5. Embarazo clínico por edad y FSH basal menor de 10 pg/ml

Se observa una tasa de gestación clínica del 51,6% en las mujeres menores de 30 años. Siendo este grupo de edad las que tuvieron mayores probabilidades de

embarazo en nuestro estudio. En el estrato de edad entre los 30 y 34 años la tasa de gestación clínica fue de un 38,5% y de un 28,1% en mujeres mayores de 34 años. (Figura 11)

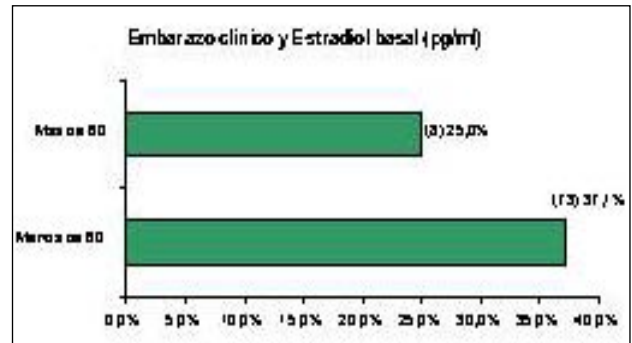


Figura 9
Embarazo clínico y E2 basal

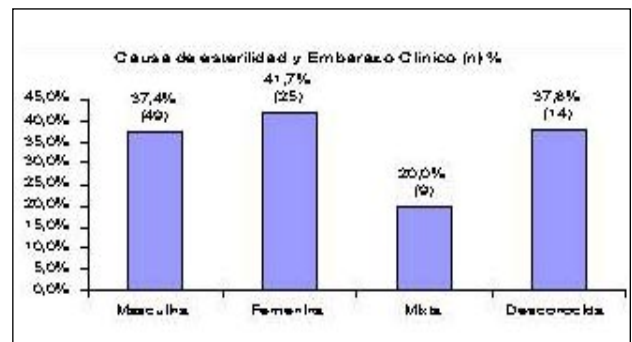


Figura 10
Embarazo clínico y causa de esterilidad

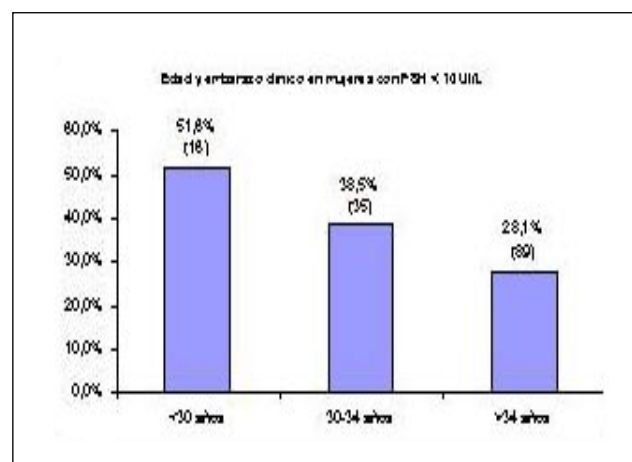


Figura 11
Edad y embarazo clínico en mujeres con FSH basal < 10 UI/L

10.6. Embarazo clínico por edad y LH basal menor de 10 pg/ml

A la vista de los resultados se deduce que las mujeres menores de 30 años consiguen tasas mayores de embarazo clínico, un 46,4%. Disminuyendo la tasa de embarazo a un 40,5% en el grupo de pacientes entre 30 y 34 años y a un 25,6% en el estrato de mujeres de más de 34 años. (Figura 12)

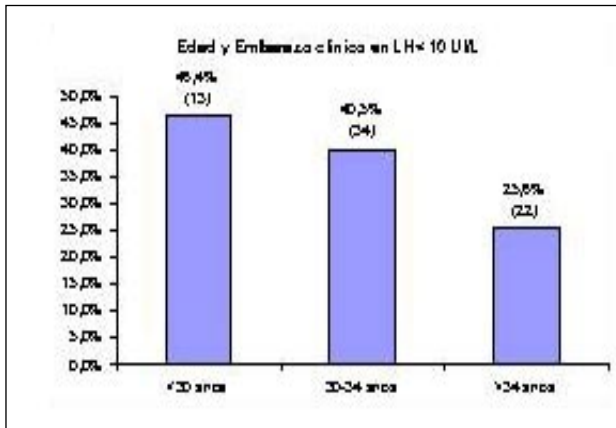


Figura 12

Edad y embarazo clínico en mujeres con LH basal <10 UI/L

10.7. Embarazo clínico por protocolo

El protocolo largo con agonista consiguió un porcentaje de embarazo clínico del 39% seguido por el protocolo con antagonista que alcanzó el 33,3%. Por último, en el protocolo corto con agonista dicha tasa se situó en un 25%. (Figura 13)

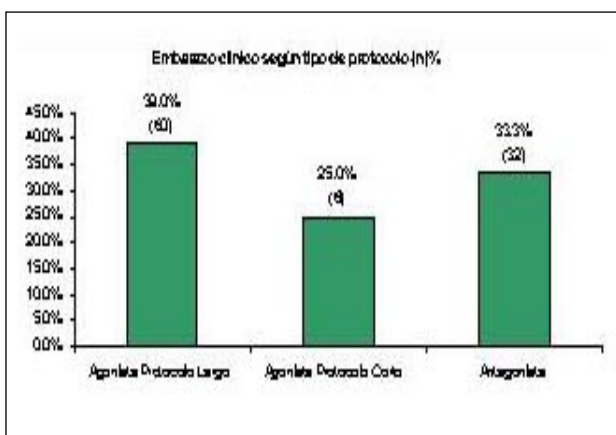


Figura 13

Embarazo clínico según tipo de protocolo

10.8. Modelo de regresión logística aplicado a la variable embarazo clínico

Se diseñó un modelo de regresión logística para ajustar posibles factores de confusión sobre la variable tasa de gestación clínica. Las conclusiones de este modelo fueron que la presencia de esterilidad femenina incrementa en un 60% la probabilidad de embarazo vs esterilidad masculina, sin llegar a la significación. A menor edad aumenta la probabilidad de embarazo (2,5 veces más las <30 vs >34). Además a mayor grosor endometrial después de la estimulación se incrementa la probabilidad de embarazo (20% más por cada mm de incremento). (Figura 14)

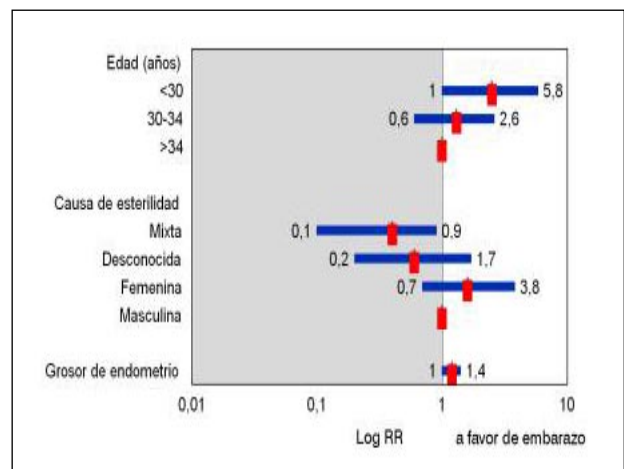


Figura 14

Modelo de regresión logística

11. Variables de seguridad

En el estudio la tasa de embarazos múltiples no registró ningún embarazo triple. Sin embargo la tasa de embarazos gemelares registrada fue de 37,8%. Respecto a la tasa de complicaciones durante el embarazo se describieron 8 abortos (2,6%) y 2 embarazos ectópicos (0,7%). En cuanto a la frecuencia de aparición de SHO, en el estudio se registraron 4 SHO leves (1,5%) y 2 SHO moderados (0,7%)

12. Costes

Del análisis coste-efectividad de este estudio se deduce que la dosis media en UI necesaria de hMG-HP para conseguir un embarazo fue de 5791 UI, lo que sitúa el coste por embarazo con esta gonadotropina en 2089,43 euros.

DISCUSIÓN

Se confirma la tendencia hacia una mayor utilización de la técnica ICSI (69,2%) vs FIV-ICSI (19,7%) y FIV (10,4%), no observándose diferencias significativas con respecto al comportamiento de Menopur® en cada una de ellas en cuanto a la tasa de embarazo clínico. No obstante, los resultados fueron favorables a Menopur® en los grupos FIV y FIV-ICSI.

El protocolo largo con agonista fue el más utilizado en este estudio, seguido en segundo lugar por el protocolo con antagonista. Así mismo, la tasa de embarazo clínico resultó más favorable al primero (39% vs 33,3%).

El tratamiento con hMG-HP se asoció con unos buenos parámetros de calidad ovocitaria (74,2% ovocitos meta-II) y embrionaria (55% embriones 2PN + 2CP y 81,2% embriones fragmentación 1 -2).

La menor edad de la paciente, la esterilidad femenina, así como el mayor grosor endometrial alcanzado después de la estimulación con Menopur® pueden ser factores asociados a embarazo clínico según los resultados aportados por este estudio.

El estudio FER-MEN-02 ha sido un estudio destinado a medir la efectividad clínica de Menopur®, por lo que su objetivo no fue el de compararse con otros fármacos y no se diseñó para tal fin (no existe un brazo comparativo, ni control). Sin embargo si es posible comparar los resultados con los publicados por las sociedades científicas SEF 2001 y ESHRE 2002 vigentes durante la redacción del informe final de este estudio. En lo que se refiere a la tasa global de embarazo clínico, la SEF constata un 28,8% mientras que en el estudio FER-MEN se ha obtenido un 35,8%. Sin embargo el número de ciclos sobre los que se hizo el análisis fue 10968 en el primer caso y de 274 en el segundo. Si estratificamos estos datos teniendo en cuenta la técnica que se ha utilizado para la inseminación, el estudio FER-MEN ha obtenido en FIV una tasa de embarazo clínico superior a la que refiere la SEF 2001 (3), y la ESHRE 2002 (11) 39,3% frente a 28,3% y 27,8% respectivamente. El presente estudio también se ha mostrado superior en lo que respecta a la técnica de ICSI ya que se ha obtenido, con dicha técnica, una tasa de embarazo clínico del 33,0% por un 31,5% que ha publicado la ESHRE 2002 (11) en el año 2002 y por un 29% que publicó la SEF en el año 2001.

El estudio FER-MEN-2003-02 ha demostrado consistencia con los últimos registros oficiales publicados por las sociedades científicas (SEF, ESHRE) sobre ciclos de FIV-ICSI, vigentes durante la redac-

ción del informe final de este estudio. Parece existir una tendencia a obtener mejores resultados con hMG-HP en los dos tipos de técnicas, sin embargo, sería conveniente confirmar estos resultados con un número de ciclos que se aproximara más a los recogidos en los citados registros.

Se ha registrado una incidencia de embarazos múltiples (37,8%) mayor de la que cabía esperar para hMG-HP, a pesar de que las dosis de estimulación no fueron más elevadas que en otros estudios, quizá la alta frecuencia de transferencias de 3 embriones, la buena calidad embrionaria obtenida con Menopur® y las presumibles mayores tasas de implantación, podrían explicar la mayor incidencia de embarazo múltiple observada en este estudio.

La razón coste-efectividad en FIV-ICSI parece ser muy favorable para hMG-HP (2089,43 euros/embarazo) esto se debe fundamentalmente al menor coste/UI de Menopur® y a las buenas tasas de embarazo conseguidas en este estudio.

Los aspectos farmacoeconómicos son muy importantes hoy en día y cobran aun mayor interés en técnicas de reproducción asistida. Poder reducir el coste de este tipo de tratamientos mejorando incluso el número de embarazos obtenidos, resultan cuestiones de suma importancia dentro de la relevancia clínica que puede marcar este tipo de estudios.

AGRADECIMIENTOS

A los coordinadores del proyecto FER-MEN-02, Dr. Antonio Requena, Dr. Juan Antonio García Velasco y Dr. Buenaventura Coroleu, por su asesoría científica y su estrecha colaboración en este estudio. A la Dra. Cristina Fernández, responsable de la Unidad de Epidemiología Clínica del Hospital Clínico Universitario San Carlos de Madrid, que se ha encargado de la evaluación estadística independiente de este estudio. A la Sociedad Española de Fertilidad (SEF) que ha apoyado en todo momento la realización, presentación de resultados y publicación de este proyecto.

BIBLIOGRAFIA

1. **Soules MR.:** Prevention of infertility. *Fertil Steril* 1998; 49:582-4.
2. **D.E. Battaglia, et al.:** Influence of maternal age on meiotic spindle assembly in oocytes from naturally cycling women. *Human Reproduction* October, 1996; (Vol. 11): Pages 2217-2222.
3. **Marqueta J, Hernández J, Coroleu B, Simon C,**

- Pérez-Milán F, Arnott I, Blanes R, Monzó A, Cabello Y, Matorral R.:** Registro FIV-ICSI-Sociedad Española de Fertilidad. Año 2001. Revista Iberoamericana de Fertilidad 2005; 22 (3): 237-248.
4. **Gosden R, Finch C.:** Definition and character of reproductive aging and senescence. In: Te Velde E, Pearson P, Broekmans F, eds. Female reproductive aging. New York: The Parthenon Publishing Group, 2000; 11-25
5. **Hiller S.:** Current concepts of the roles of follicle stimulating hormone and luteinizing hormone in folliculogenesis. Hum Reprod 1994; 9: 188-191.
6. **Pellicer A, Gaitan P, Neuspiller F, Ardiles G, Albert C, Remoji J et al.:** Ovarian follicular dynamics: from basic science to clinical practice. J Reprod Immunol 1998; 39 (1-2): 29-61.
7. **Shoham Z, Schacter M, Loumaye E, Weissman A, MacNamee M, Insler V.:** The luteinizing hormone surge- the final stage in ovulation induction: modern aspects of ovulation triggering. Fertil Steril 1995; 64(2): 237-251.
8. **Jennings JC, Moreland K, Peterson CM.:** In vitro fertilisation. A review of drug therapy and clinical management. Drugs 1996; 52(3): 313-343.
9. **Shoham Z, Insler V.:** Recombinant technique and gonadotropins production: new era in reproductive medicine. Fertil Steril 1996; 66(2): 187-201.
10. **Fillicori M, Cognini E, Taraborelli S, Spettoli D, Ciampaglia W, Tabarelli de Fatis C, Pocognoli P.:** Luteinizing hormone activity supplementation enhances follicle-Stimulating Hormone efficacy and improves ovulation induction outcome. J Clin Endocrinol Metab 1999; 84:2659-2663.
11. **The 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. Hum Reprod 2006 Jul; 21(7):1680-97.