

Desarrollo mono-bifolicular en la inducción de la ovulación en condiciones asistenciales habituales con folitropina alfa dosificada en masa. Estudio multicéntrico, observacional, prospectivo

Mono-bifollicular development in the ovulation induction in the standard clinical care with follitropin alfa filled by mass. Multicenter, observational, longitudinal study

I. Romero, Hospital de Jerez / Cádiz, J.L. García-Benítez, Hospital Virgen del Rocío / Sevilla, M. Aragón, Clínica Alborán / Málaga, I. Cohen, Centro Malagueño de Reproducción / Málaga, M. Martínez-Moya, Centro Gutemberg /Málaga, R. Molina, Centro de Reproducción R.Molina / Granada, L. Martínez-Navarro, Hospital Virgen de las Nieves / Granada, N. Mendoza, Clínica Márgen / Granada, F. González, Clínica Inmaculada Concepción / Granada, M. Muñoz, Instituto Valenciano de Infertilidad / Almería, M. García, Clínica Avicena / Jaén, J. Khouri, Hospital de Torrecárdenas / Almería, J.A. Duque, Hospital Miguel Servet / Zaragoza, I. Arnott, Hospital Central / Oviedo, J. Agüera, Hospital de Manacor / Mallorca, A. Bodegas, Hospital General Yagüe / Burgos, C. Jiménez, Hospital Ntra. Sra. de Sonsoles / Ávila, A. Martínez, Hospital Rio Hortega / Valladolid, J. Hernández, Hospital de San Millán / Logroño, J.I. Sánchez-Elvira, Hospital La Paz / Madrid, G. Folgueira, Hospital de Getafe / Madrid, B. Juliá, Hospital Severo Ochoa de Leganés / Madrid, J.M. González-Casbas, Hospital Ramón y Cajal / Madrid, J.J. Aramburu, Hospital Reina Sofía de Tudela / Navarra

Resumen

Objetivo: *Determinar las tasa de desarrollo mono-bifolicular en condiciones asistenciales habituales cuando se induce la ovulación con folitropina alfa dosificada en masa. Diseño: Estudio observacional prospectivo de una cohorte de 208 ciclos en 24 centros públicos o privados, representativos de la práctica clínica habitual en el tratamiento de la infertilidad mediante inducción de la ovulación. Ámbito: Nueve Comunidades Autónomas de España. Población del estudio: Mujeres infértiles por oligo-anovulación del grupo II de la OMS, incluidas en un protocolo de inducción de la ovulación. Intervención: Ninguna distinta de la práctica asistencial habitual. Variables: Desarrollo mono-bifollicular y embarazos. Resultado: Con una duración media de $10,5 \pm 4,5$ días y una dosis media acumulada de 814 ± 458 UI de folitropina alfa para finalizar la inducción de la ovulación, el 81,7% de los ciclos iniciados desarrollaron 1-2 folículos y el 12,5% de los mismos lograron el embarazo, de los*

Correspondencia: Dr. D. Vicente López-Villaverde
Servicio de Obstetricia y Ginecología
Hospital de Valme
41014 Sevilla
e-mail: vlopezvilla@wanadoo.es

Colaboración: El Departamento Médico de Serono España, S.A. ha colaborado en la obtención de las autorizaciones de las Comunidades Autónomas y Comités de Ética implicados, así como en el manejo de datos y preparación del manuscrito.

que el 84,6% fueron únicos y el resto gemelares. Se cancelaron el 9,6% de los ciclos; 5,3% por riesgo de síndrome de hiperestimulación ovárica. No ocurrieron acontecimientos adversos graves.

Conclusiones: La inducción de la ovulación con folitropina alfa dosificada en masa logra, en la práctica clínica habitual, una tasa de desarrollo mono-bifolicular similar a la documentada en los estudios clínicos y minimiza la tasa de embarazos múltiples.

Palabras clave: Inducción de la ovulación. Dosificación en masa. Monovulación.

Summary

Objective: *To determine the mono-bifollicular growth rate in standard clinical care when ovulation is induced with follitropin alfa filled by mass.* Design: *Prospective observational study of a cohort of 208 separate cycles from 24 public or private centers reflecting the standard clinical practice for infertility treatment by means of ovulation induction.* Area: *Nine Spanish Regions.* Study Population: *Infertile women due to WHO II group oligo-anovulation undergoing ovulation induction treatment.* Intervention: *None, carried out according to standard clinical care.* Variables: *Mono-bifollicular development and pregnancies.* Results: *Mean ovulation induction duration of $10,5 \pm 4,5$ days with a mean accumulated dose of 814 ± 458 IU of follitropin alfa. An 81.7% of the cycles initiated were mono-bifollicular and clinical pregnancy resulted in 12.5% of them (84.6% single and twins the rest). Overall cancellation rate was 9,6% including 5,3% due to risk of ovarian hyperstimulation syndrome. No severe adverse events were reported.* Conclusion: *Ovulation induction with follitropin alfa filled by mass used in standard clinical care results in a mono-bifollicular development rate similar to that documented in clinical trials thus minimizing the risk of multiple pregnancies.*

Key words: Ovulation induction. Filled by mass. Monovulation.

INTRODUCCIÓN

La infertilidad, primaria o secundaria, afecta al 10-15% de las parejas y la anovulación del grupo II de la OMS, en su mayoría síndrome del ovario poliquístico (SOP), es la causa del 20-25% de los casos de infertilidad (1-3). La inducción de la ovulación (IO) con hormona estimulante del folículo (FSH) es el tratamiento más eficaz de la oligo-anovulación. La ventaja de la IO es que se trata de un método no invasivo y relativamente barato para lograr embarazo, en comparación con la fertilización in vitro (FIV). Como el objetivo de la IO es lograr el desarrollo de un solo folículo, su inconveniente principal es el desarrollo multifolicular, porque éste exceso de respuesta conlleva los riesgos asociados de embarazo múltiple (EM) y del síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO), que suponen la cancelación del ciclo de IO, salvo que se reconvierta en un ciclo de FIV (4). La tasa de embarazos múltiples y la incidencia de SHO están disminuyendo progresivamente a medida que se amplía el uso de pautas de estimulación lentas con dosis bajas de FSH. Los preparados de FSH recombinante, con un perfil constante de sus isoformas y dosificada en unidades de masa, permiten la administración exacta y consistente de la dosis deseada. La precisión posológica dentro de una pauta lenta de es-

timulación puede ser el mejor protocolo terapéutico para el desarrollo de sólo uno o dos folículos, con la reducción consiguiente del riesgo de EM y SHO, que es suficiente justificación de dicho protocolo.

La práctica asistencial estándar mejora con los resultados de los estudios clínicos experimentales de calidad y, aunque así debe estar sucediendo en el manejo clínico de la IO, tal circunstancia todavía es una incógnita. Para averiguar en qué medida la eficacia obtenida en los estudios clínicos con los nuevos productos y los esquemas terapéuticos mejorados es comparable a la efectividad en la IO cuando se realiza como parte de la rutina asistencial, se realizó un estudio observacional, prospectivo y multicéntrico para determinar la efectividad de la IO con FSH recombinante dosificada en unidades de masa. Como el desarrollo de más de dos folículos de un tamaño apropiado marca el límite a evitar en la IO, se eligió como objetivo principal del estudio la determinación de la tasa de desarrollo mono-bifolicular.

MATERIAL Y MÉTODOS

Este estudio observacional prospectivo se realizó entre marzo de 2004 y marzo de 2005 en centros públicos y privados. Los 24 centros participantes perte-

necían a nueve Comunidades Autónomas e iniciaron la aportación de casos a medida que se obtenía la autorización de las Comunidades Autónomas y la aprobación del Comité Ético de Investigación Clínica de cada centro. Las pacientes autorizaron por escrito el acceso a su historia clínica para verificar y procesar sus datos. Cada centro aportó los primeros ciclos tras completar la tramitación administrativa correspondiente o incluyó los ciclos coincidentes con la llamada telefónica del monitor del estudio. Sólo se incluyeron ciclos de IO por oligo-anovulación del grupo II de la OMS programados para tratamiento con folitropina alfa (r-hFSH de Serono) dosificada en unidades de masa. Cada centro realizó la IO y la inseminación, artificial o no, según su protocolo estándar. Cada paciente contribuyó con los datos de un solo ciclo de IO y cada centro debía aportar datos de 10 ciclos. Se recogieron las características basales de las pacientes y sus antecedentes ginecológicos y obstétricos para definir la población a estudio. Para contraste visual de los datos recogidos con los publicados de los estudios clínicos, se recogieron los datos de la inducción de la ovulación, como son las dosis diarias de FSH recombinante en UI, duración de la IO, número y tamaño de los folículos al completar o cancelar la estimulación ovárica, motivo de la cancelación de los ciclos no completados, método de inseminación, presencia de embarazo clínico y número de sacos embrionarios, así como acontecimientos adversos, incluyendo SHO. Los datos se incluyeron en la base de datos del estudio al finalizar la recogida de datos y seguidamente se procedió a su análisis con el paquete estadístico SPSS y se obtuvieron y presentaron en tablas los porcentajes con sus intervalos de confianza del 95% de las variables discretas y las medias con su desviación estándar de las variables continuas.

RESULTADOS

En total, se recogieron datos de 210 ciclos correspondientes a 210 pacientes. Dos casos fueron excluidos porque no se pudo obtener el número y tamaño folicular al finalizar la estimulación ovárica, por lo que la población de análisis fue de 208 ciclos/pacientes. El promedio de ciclos aportados fue de 8,4 por centro, con una mediana de 9 ciclos/centro.

Características basales

La media de edad de las pacientes fue de $32,1 \pm 3,6$ años y el índice de masa corporal medio de $25,1 \pm 5,6$. La duración media de la infertilidad de $30,7 \pm$

18,1 meses y los niveles plasmáticos basales de FSH eran $6,2 \pm 2,1$ UI/l de media y los de LH $7,1 \pm 4,1$ UI/l. El 81,3% de las pacientes presentaba infertilidad primaria y el 70,1% era la primera vez que se trataba con gonadotropinas.

Características de la inducción de la ovulación

La duración media de la estimulación ovárica de $10,5 \pm 4,5$ días y la dosis media acumulada de folitropina alfa fue de $813,7 \pm 457,7$ UI hasta finalizar la estimulación. Tres de cada cuatro ciclos (74,5%) finalizaron la estimulación ovárica con la misma dosis diaria con que la habían iniciado, que fue de 75 UI/día en la mayoría (68,8%) de los ciclos. En total se cancelaron 20 ciclos (9,6%), nueve (4,3%) por pobre respuesta y once (5,3%) por riesgo de SHO. Un ciclo con sobre-respuesta se transformó en FIV en lugar de cancelarlo por riesgo de SHO.

Desarrollo monofolicular y bifolicular

La ecografía previa a la administración de HCG detectó que el 60,6% (IC del 95%: 54,0 – 67,2%) de los ciclos iniciados y el 67,4% (IC del 95%: 61,0 – 73,8%) de los completados habían desarrollado un solo folículo > de 16 mm, en ausencia de otros folículos > de 14 mm. En el 21,1% de los ciclos iniciados y en el 23,5% de los completados habían crecido dos folículos > 16 mm. En conjunto, el 81,7% (IC del 95%: 76,5 – 89,6%) de los ciclos iniciados y el 91,9% (IC del 95%: 88,2 – 95,6%) de los completados desarrollaron uno o dos folículos > 16 mm. Un desarrollo multifolicular de tres o más folículos ocurrió en el 8,2% de los ciclos iniciados y en el 9,1% de los ciclos completados (Tabla 1).

Un 60% de las pacientes presentaban SOP. El crecimiento folicular en este subgrupo fue similar al del conjunto de pacientes. El desarrollo monofolicular > 16 mm por ciclo iniciado y por ciclo completado fue del 57,7% y del 67,6%, respectivamente. Ciclos bifoliculares > 16 mm fueron el 22,8% de los ciclos iniciados y el 26,7% de los completados. Crecieron tres o más folículos > 16 mm en el 2,4% de los ciclos iniciados y en el 5,8% de los ciclos completados (Tabla 2).

Embarazos

La inseminación intrauterina fue el método de fertilización más empleado (50,5%) y en segundo lugar el coito programado (30,3%). En el resto de los ciclos no cancelados se emplearon ambos métodos. El apo-

Tabla 1
Folículos > 16 mm el día del HCG

	Por ciclo iniciado (208)	Por ciclo completado (N:187)
	N (%)	N (%)
1 folículo > 16 mm	126 (60,6)	126 (67,4)
2 folículos > 16 mm	44 (21,1)	44 (23,5)
≥ 3 folículos > 16	17 (8,2)	17 (9,1)

Tabla 2
Folículos > 16 mm el día del HCG en las mujeres con ovario poliquístico

	Por ciclo Iniciado (123)	Por ciclo Completado (N:105)
	N (%)	N (%)
1 folículo > 16 mm	71 (57,7)	71 (67,6)
2 folículos > 16 mm	28 (22,8)	28 (26,7)
> 3 folículos > 16	6 (2,4)	3 (5,8)

yo de la fase lútea se realizó con progesterona por vía vaginal a una dosis de 200-600 mg/día, salvo en 11 (5,3%) de los ciclos no cancelados en los que no se realizó apoyo lúteo. El 12,5% de los ciclos iniciados y el 13,9% de los completados lograron embarazo clínico, de los que el 84,6% fueron únicos y el resto gemelares, con ausencia de embarazos triples o superiores (Tabla 3).

Seguridad

Cuatro (1,9%) de los 208 ciclos iniciados desarrollaron un síndrome de hiperestimulación ovárica, todos ellos leves y con resolución espontánea. La administración s.c. de 75 UI de folitropina alfa en un volumen de inyección de 0,1 ml resultó en una buena tolerabilidad local, sin signos destacables de irritación local.

DISCUSIÓN

De cuanto conocemos, éste es el primer estudio sin intervención alguna, siendo el tratamiento el único factor de exposición, que ha determinado la tasa de desarrollo mono-bifolicular en las condiciones asistenciales habituales de nuestro entorno, cuando se emplea folitropina alfa en el tratamiento de la infertilidad por anovulación del grupo II de la OMS. Los resultados de este estudio observacional prospectivo, en una cohorte definida con criterios epidemiológicos y obtenida de 24 centros públicos y privados distri-

Tabla 3
Embarazos clínicos

	Por ciclo iniciado (208)	Por ciclo completado (N:187)
	N (%)	N (%)
Embarazos clínicos	26 (12,5)	26 (13,9)
Único	22 (84,6)	22 (84,6)
Gemelar	4 (15,4)	4 (15,4)

buidos en nueve Comunidades Autónomas, muestran que la IO con pauta lenta y empleando folitropina alfa dosificada en unidades de masa logra que más del 60% de los ciclos iniciados sean monofoliculares y más del 84% mono-bifoliculares, con una tasa de cancelación por cualquier motivo inferior al 10%. Excluyendo los ciclos cancelados, las tasas de desarrollo monofolicular o mono-bifolicular son del 67% y del 90% respectivamente. Con independencia del método de inseminación, la tasa de embarazo fue del 12,5% por ciclo iniciado y del 13,9% por ciclo completado. La mayoría (84,6%) de los embarazos fueron únicos y el resto (15,4%) gemelares, con ausencia de embarazos triples o superiores. Como resulta de las tablas 1 y 2, estos resultados son aplicables, tanto a la población con anovulación del grupo II de la OMS, como a la subpoblación con SOP. Este estudio también ha detectado que el protocolo de pauta lenta con dosis inicial baja de 75 UI o "chronic low-dose" ha desplazado al protocolo de pauta descendente o "step-down" con dosis inicial alta de 150 UI de FSH. Esta buena tasa de embarazos con ausencia de embarazos triples o superiores, junto con la ausencia de SHO graves, se atribuyen al efecto sumatorio de la combinación de la pauta "chronic low-dose" con la consistencia posológica de la folitropina alfa dosificada en unidades de masa. La presentación multidosis del producto con un volumen de administración mínimo es un factor que contribuye a la buena tolerabilidad local del tratamiento.

Una búsqueda en MEDLINE y EMBASE ha identificado tres publicaciones (6-8) sobre inducción de la ovulación en grupo II de la OMS con pauta "chronic low-dose" y dosis inicial baja de 75 UI de FSH, en las que se documenta el desarrollo mono-bifolicular o las tasas de embarazo único y múltiples. La primera de ellas (6) es un análisis conjunto de 11 estudios clínicos con un total de 1391 ciclos de 717 pacientes, en el que el 69% de los ciclos completados fueron monovulatorios, con una tasa de embarazo múltiple del 5,7% y una incidencia de SHO de 1,4%. La segunda (7) son datos de un solo centro que documenta una tasa de ciclos monovulatorios del 73% y de embarazo del 15,9% sobre un total de 810 ciclos completados,

con un 5% de embarazos múltiple. La tercera (8) informa de 334 (10%) embarazos en 3219 ciclos iniciados en 1256 mujeres, con 28 (8%) embarazos gemelares. Destaca la coincidencia entre los estudios publicados y el presente estudio, con una tasa de desarrollo monofolicular por ciclo completado o de ciclos monovulatorios entre el 67% y el 73% y una tasa de embarazo por ciclo completado entre el 13,9% y el 15,9%. La diferencia de embarazos múltiples del 5,7-8% de los estudios publicados frente al 15,4% del presente estudio no es relevante porque éstos últimos fueron todos gemelares. La semejanza de resultados entre los estudios clínicos y los obtenidos en la práctica clínica estándar muestra cómo los esquemas terapéuticos experimentales de los estudios clínicos se van adoptando en la rutina asistencial.

La estimulación ovárica con folitropina alfa dosificada en unidades de masa, dentro de un protocolo de pauta lenta, parece ser el protocolo terapéutico de elección para inducir el crecimiento de un solo folículo y prevenir los embarazos múltiple y los síndromes de hiperestimulación ovárica, sin tener que recurrir a la FIV, que aunque es más eficaz porque aumenta la probabilidad de embarazo y reduce el riesgo de embarazo múltiple y de SHO, es un procedimiento más complejo, molesto y costoso (9, 10). Es interesante notar que la simplicidad del protocolo y la consistencia de la dosificación en unidades de masa permite obtener resultados similares en la práctica diaria que en los estudios clínicos. Con un consumo medio de 800-900 UI de folitropina alfa para completar un ciclo de tratamiento, las presentaciones de 900 UI parecen las más apropiadas y, además, por el escaso volumen de inyección, tienen una buena tolerabilidad, tal como desprende del presente estudio.

En conclusión, los nuevos esquemas terapéuticos, junto con la simplicidad y precisión de los nuevos preparados de folitropina alfa, aplicados a la práctica clínica habitual, optimizan la inducción de la ovulación y minimizan el riesgo de embarazo múltiple y de SHO.

BIBLIOGRAFÍA

1. **Evers JLH.:** Female subfertility. *Lancet* 2002; 360: 1521-159.
2. **World Health Organization WHO.** Manual for standardized investigation and diagnosis of the infertile couple. Cambridge, UK: Cambridge University Press, 1993.
3. **Balen AH, Mulders AG, Fauser BC, Schoot BC, Renier MA, Devroey P, Struijs MJ, and Mannaerts BM.:** *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 6297-6304.
4. **Bergh C, Bryman I, Nilsson L, and Janson PG.:** Results of gonadotrophin stimulation with the option to convert cycles to in vitro fertilization in cases of multifollicular development. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1998; 77(1): 68-73.
5. **Levi Setti PE.:** The importance of consistent FSH delivery in infertility treatment. *RBM Online* 2006; 12(4): 493-499.
6. **Homburg R, and Howles CM.:** Low-dose FSH therapy for anovulatory infertility associated with polycystic ovary syndrome: rationale, results, reflections, and refinements. *Hum Reprod Update* 1999; 5: 493-499.
7. **Frank S, and White D.:** Low-dose gonadotrophin treatment in polycystic ovary syndrome: the step-up protocol. In Tarlatzis B (ed) *Ovulation Induction*. Elsevier, Paris, 2002, pp 98-107.
8. **Papageorgiou TC, Guibert J, Savale M, Goffinet F, Fournier C, Merlet F, Janssens Y, and Zorn JR.:** Low dose recombinant FSH treatment may reduce multiple gestations caused by controlled ovarian hyperstimulation and intrauterine insemination. *BJOG* 2004; 111(1): 1277-1282.
9. **Gleicher N, Oleske DM, Tur-Kaspa I, Vidali A, and Karande V.:** Reducing the risk of high-order multiple pregnancy after ovarian stimulation with gonadotropins. *N Engl J Med* 2000; 343:2-7.
10. **Guzick DS, Carson SA, Coutifaris C, Overstreet JW, Factor-Litvak P, Steinkampf MP, Hill JA, Mastroiani L, Buster JE, Nakajima ST, Vogel DL, and Canfield RE.:** For the National Cooperative Reproductive Medicine Network. Efficacy of superovulation and intrauterine insemination in the treatment of infertility. *N Engl J Med* 1999; 340: 177-183.