

# Controversias en Endocrinología Reproductiva

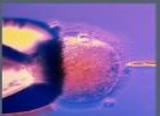
## Inductores de ovulación en baja complejidad: Gonadotropinas vs Citrato de Clomifeno y Letrozole

CARACAS, 18 DE JULIO DE 2014

[www.cevalfes.com.ve](http://www.cevalfes.com.ve)  
[cevalfes@cantv.net](mailto:cevalfes@cantv.net)

 @cevalfes

*Dr. Antonio Sanoja Breña*  
*DIRECTOR MÉDICO CEVALFES*  
*VALENCIA, VENEZUELA*

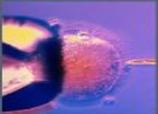


# TRA de Baja Complejidad con estimulación ovárica controlada: Gonadotropinas, Citrato de Clomifeno (CC) y Letrozole (LZ)



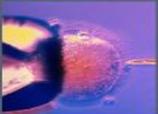
Relaciones dirigidas

Inseminación artificial (IIU)



# Relaciones dirigidas

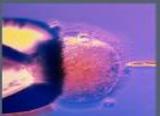
- Edad
- Tiempo de infertilidad
- Permeabilidad tubárica de al menos una trompa de Falopio
- Cavity uterina adecuada
- Reserva ovárica normal
- Ausencia del factor masculino
- Infertilidad inexplicada.
- Ausencia de contraindicaciones (CA de mama, entre otras)



# Inseminación artificial (IIU)

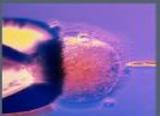
- Edad
- Tiempo de infertilidad
- Permeabilidad tubárica de al menos una trompa de Falopio
- Cavity uterina adecuada
- Reserva ovárica normal
- Factor masculino moderado/Banco de semen
- Infertilidad de causa desconocida.
- Endometriosis leve a moderada (ESRHE Capri Workshop Group 2009)
- Ausencia de contraindicaciones (CA de mama, entre otras)

*“La IIU se indica en una amplia variedad de diagnósticos presuntivos, aún cuando en alguno de ellos la justificación para su indicación pudiera ser debatida”. (ESRHE Capri Workshop Group 2009, p 217).*

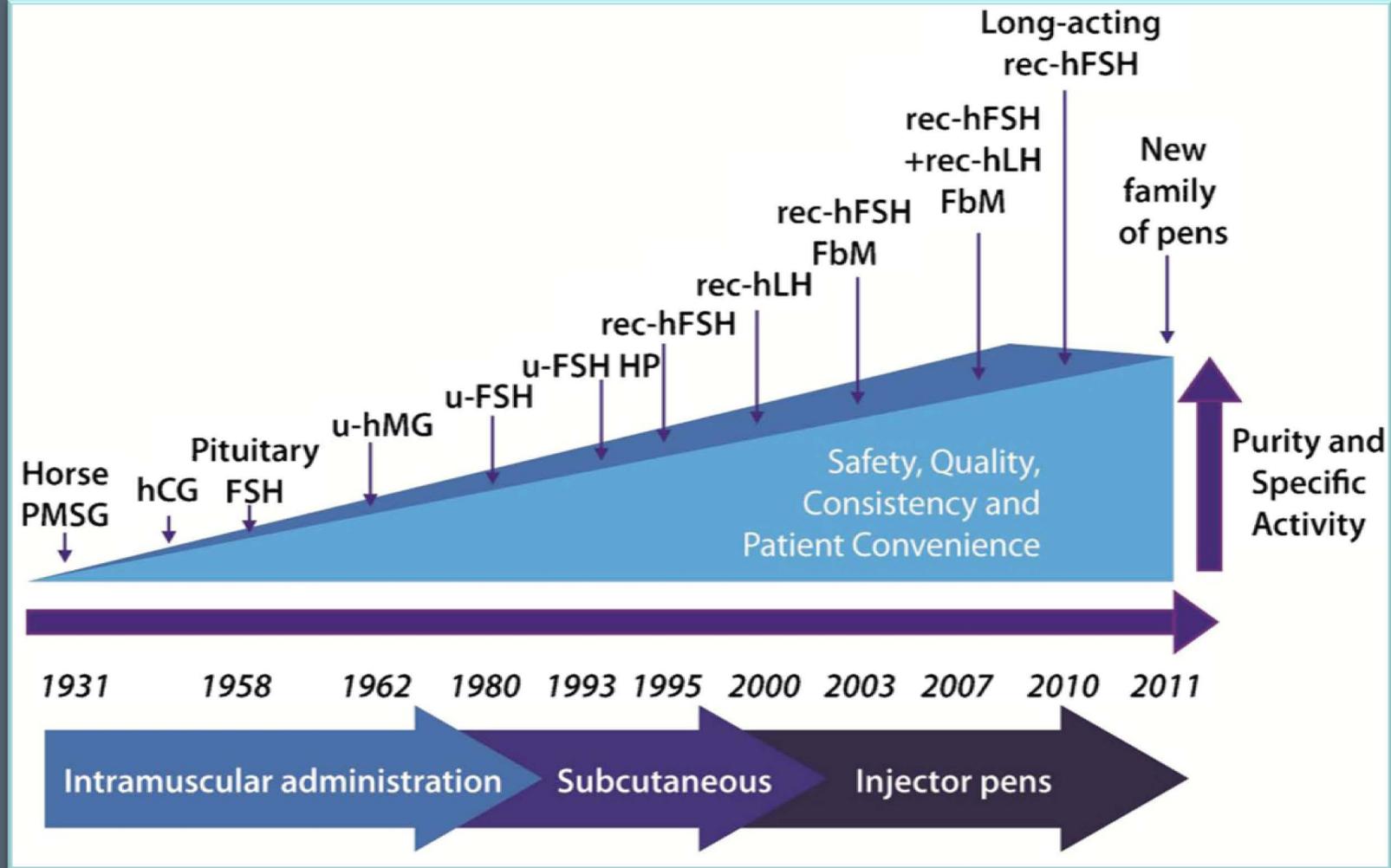


# Gonadotropinas

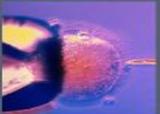
- Son hormonas glicoprotéicas producidas por la glándula pituitaria anterior que tienen como objetivo la estimulación de las gónadas tanto femeninas como masculinas.
- Juegan un papel integral en la estimulación ovárica en los tratamientos de infertilidad. Se usaron por primera vez hace casi un siglo y en los últimos 25 años se han logrado avances significativos. (De Barros y Esteves, 2014).
- En tratamientos de fertilidad se usan básicamente dos tipos: urinarias (hMG y hCG) y recombinantes (FSHr, LHr y hCGr).



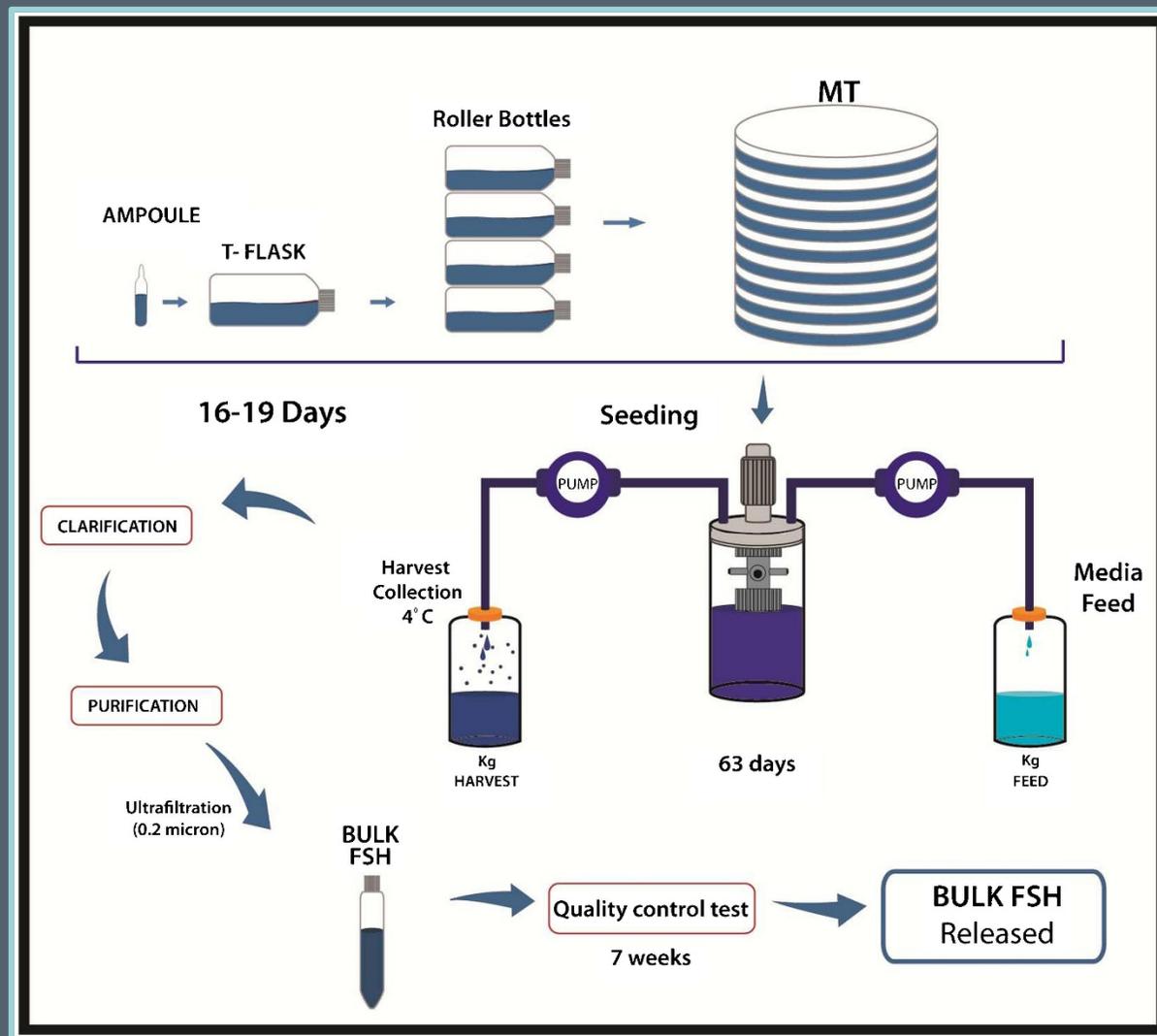
# PREPARACIÓN DE GONADOTROPINAS : HITOS



De Barros y Esteves, 2014



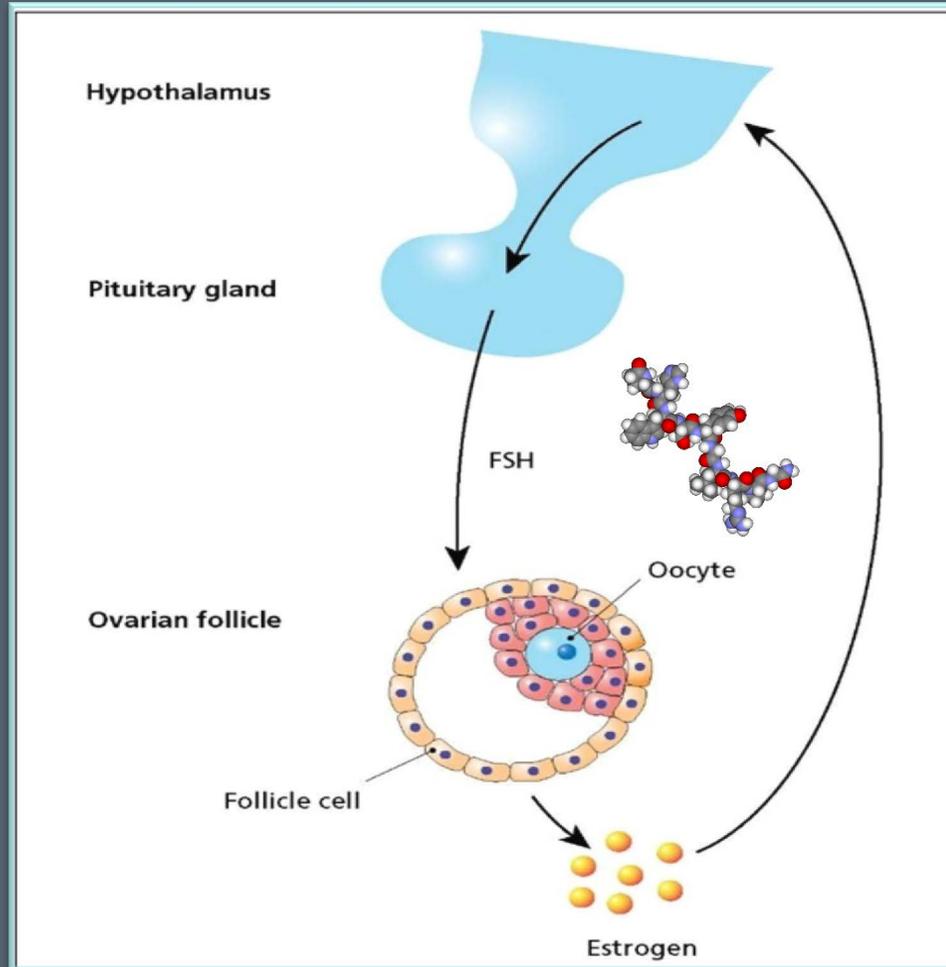
# LA TECNOLOGÍA DE LAS GONADOTROPINAS RECOMBINANTES



De Barros y Esteves, 2014



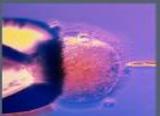
# Mecanismo de acción de las GONADOTROPINAS



La FSH estimula el reclutamiento y crecimiento de los folículos antrales tempranos (2-5 mm) de las células de la granulosa.

La LH, durante la fase folicular temprana, estimula la producción de andrógenos por las células de la teca.

En la fase folicular tardía, promueve la maduración folicular por efectos en las células de la granulosa.



# Estimulación ovárica en TRA de baja complejidad: ¿Gonadotropinas, CC o LZ?

## Toma de decisiones en la práctica clínica:

Paciente (edad, tiempo de infertilidad, creencias y necesidades)

Protocolos de estimulación ovárica

Recursos

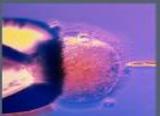
Riesgos

Probabilidades de éxito

Costos



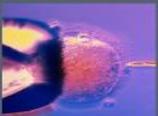
## Medicina Basada en Evidencia (MBE)



# Medicina Basada en Evidencia (MBE)

- *Uso consciente, explícito y ponderado de la mejor evidencia disponible para la toma de decisiones sobre los casos de pacientes individuales.*
- *Integra la experiencia clínica individual con la mejor evidencia clínica externa disponible proveniente de la investigación sistemática.*
- *La mejor evidencia externa disponible puede informar pero nunca reemplazar la experiencia del especialista.*
- *La mejor evidencia disponible no se limita sólo a ensayos aleatorios controlados y meta-análisis. Depende del tipo de pregunta clínica (¿Prueba diagnóstica? ¿Pronóstico? ¿Tratamiento?).*

*Sackett et al. BMJ 1996;312:7*



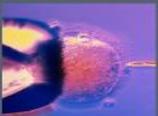
# Protocolos y recomendaciones de tratamientos para la estimulación ovárica en baja complejidad

- Gran Bretaña:

- *NICE Clinical Guideline. Fertility: Assessment and Treatment for people with fertility problems. Febrero 2013. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists.*

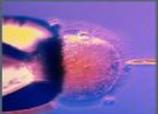
- Norteamérica:

- *Use of Clomiphene Citrate in infertile women: A committee opinion. 2013. ASRM. Fertil Steril 100(2).*



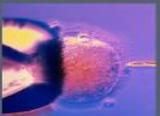
# IIU en la *NICE Clinical Guideline 2013*: Recomendaciones de tratamiento

- IIU sin estimulación como opción de tratamiento para parejas para quienes es prácticamente imposible tener relaciones sexuales, o necesitan consideraciones especiales (HIV) y para parejas del mismo sexo.
- Recomendar a este tipo de parejas, quienes no hayan concebido luego de 6 ciclos de IIU no estimulados, 6 ciclos similares adicionales antes de considerar IVF.
- Para las parejas con infertilidad inexplicada, endometriosis leve o factor masculino moderado, no ofrecer de manera rutinaria la IIU con o sin estimulación y aconsejarles tratar de concebir por un período de dos años.



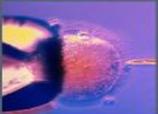
# IIU en la *NICE Clinical Guideline 2013*: Recomendaciones para la investigación

- ¿Cuál es la efectividad de la IIU (con y sin estimulación) comparada con la conducta expectante para parejas con endometriosis leve?
- ¿Cuál es la efectividad de la IIU (con y sin estimulación) comparada con la conducta expectante para parejas con factor masculino moderado?
- Definir los criterios de calidad de semen para la efectividad de las TRA en el manejo de la infertilidad masculina.



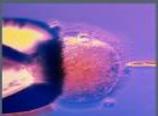
# IIU en la *NICE Clinical Guideline 2013*: Recomendaciones para la investigación

- DETERMINAR LA EFECTIVIDAD RELATIVA DE LAS HORMONAS ORALES (ANTI-ESTRÓGENOS) VS LAS INYECTADAS (GONADOTROPINAS) EN CICLOS ESTIMULADOS DE IIU EN PAREJAS CON INFERTILIDAD INEXPLICADA.



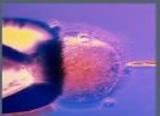
# *Use of Clomiphene Citrate in infertile women: A committee opinion. 2013. ASRM*

- CC es un tratamiento efectivo de primera línea para la mayoría de las mujeres con infertilidad anovulatoria.
- CC combinado con relaciones sexuales no aumenta la fecundidad en cada ciclo en las parejas con infertilidad inexplicada en comparación con la conducta expectante.
- CC combinado con IIU parece incrementar la fecundidad del ciclo en parejas con infertilidad inexplicada en comparación con la conducta expectante.
- Las mujeres resistentes al CC o con infertilidad inexplicada pueden beneficiarse con una estimulación secuencial de CC + hMG/FSH.



# Año 2014: ¿Qué sabemos?

- Protocolos de estimulación ovárica (antiestrógenos, gonadotropinas con y sin agonistas/antagonistas de la GnRH para la inseminación intrauterina IIU en mujeres con sub-fertilidad. Cantineau et al, 2008 (Revisión Sistemática Cochrane).
- *Intrauterine Insemination. The ESHRE Capri Workshop Group, 2009. Human Reproduction Update (Meta-análisis).*
- *Recombinant FSH vs clomiphene citrate for ovarian stimulation in couples with unexplained infertility and male sub-fertility undergoing intrauterine insemination: a randomized trial. Berker et al 2011. Arch Gynecol Obstet. (Ensayo aleatorio).*
- *Gonadotropin Therapy: A 20th Century Relic. Reindollar y Goldman 2012. Fertil Steril. (Revisión tradicional de la literatura con opinión de los autores).*
- *The M-OVIN study: does switching treatment to FSH and/or IUI lead to higher pregnancy rates in a subset of women with WHO type II anovulation not conceiving after six ovulatory cycles with CC a randomised controlled trial. Nahuis et al 2013. BMC Women's Health. (Ensayo aleatorio controlado).*



# Protocolos de estimulación ovárica (antiestrógenos, gonadotropinas con y sin agonistas/antagonistas de la GnRH para la inseminación intrauterina IIU en mujeres con sub-fertilidad. Cantineau et al, 2008 (Revisión Sistemática Cochrane).

## • Gonadotropinas

- Probablemente sean los fármacos más efectivos cuando se combinan con IIU.
- Se recomiendan dosis bajas para ciclos de IIU ya que al parecer las tasas de embarazo no difieren significativamente de los ciclos de dosis altas, más disminuyen las probabilidades de riesgos (SHEO/embarazos múltiples)

## • CC/LZ

- Parecen ser mas efectivos en cuanto al costo-beneficio en la IIU, pero algo menos efectivos que las gonadotropinas.
- De los datos disponibles, no existen pruebas convincentes de la superioridad de uno sobre el otro.



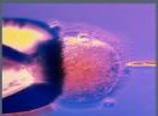
# Intrauterine Insemination. The ESHRE Capri Workshop Group, 2009. (Meta-análisis)

## • Gonadotropinas

- Refieren al lector a la revisión Cochrane 2007:
- Tasas de embarazos superiores con FSH que con anti-estrógenos (7 ensayos con 556 parejas).
- Diferencias no significativas al eliminar estudio llevado a cabo con semen de donante (6 ensayos con 456 parejas).
- El uso de la FSH aumenta de forma modesta las probabilidades de nacimientos vivos pero aumenta la frecuencia de embarazos múltiples.

## • CC/LZ

- Para la infertilidad inexplicada reportan los resultados de un estudio de manejo secuencial (Reindollar et al 2007) para indicar que las tasas de embarazo por ciclo son lo suficientemente altas como para ameritar ttos con CC/IIU, tomando en cuenta los riesgos asociados de embarazos múltiples.



# *Recombinant FSH vs clomiphene citrate for ovarian stimulation in couples with unexplained infertility and male sub-fertility undergoing intrauterine insemination: a randomized trial. Berker et al 2011. (Ensayo aleatorio)*

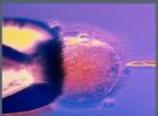
## • **Gonadotropinas**

- La tasa de embarazo en curso para parejas con infertilidad inexplicada es de 18,0% (9/50) P= .57
- La tasa de embarazo en curso para parejas con factor masculino moderado es de 13,0% (6/46) P= .51
- La tasa de SHEO es de 1% (1/96). P=.90

## • **CC/LZ**

- La tasa de embarazo en curso para parejas con infertilidad inexplicada es de 11,6% (5/43) P= .57
- La tasa de embarazo en curso para parejas con factor masculino moderado es de 8% (4/50) P= .51
- La tasa de SHEO es de 0%.

Nota: Los autores reportan que los resultados no son estadísticamente significativos por problemas de muestreo: Tamaño de la muestra del estudio: 189 parejas, 93 y 96 por brazo de tto.



# Gonadotropin Therapy: A 20th Century Relic. Reindollar y Goldman 2012. Fertil Steril.

(Revisión tradicional de la literatura con opinión de los autores).

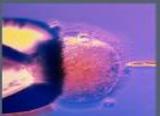
## • Gonadotropinas

- Los resultados de los ensayos FASTT (Ensayo de Tratamiento Estándar y Acelerado por sus siglas en inglés) y FORT-T (Ensayo de Tratamiento de Infertilidad de Cuarenta años y más, *idem*), ambos llevados cabo por el mismo autor, han demostrado que en realidad, hoy en día, no hay lugar para el uso rutinario de las gonadotropinas en los protocolos de estimulación ovárica en IIU aun cuando sean de baja estimulación.

## • CC/LZ

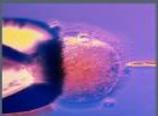
- Para las mujeres “reproductivamente más jóvenes” comenzar el tratamiento de infertilidad con 3 ciclos de CC/IIU permite que “más del 20%” de las parejas logren el embarazo.

Nota: El artículo solo reporta porcentajes simples. No reporta P. Las características de las parejas incluidas son: edad de la mujer (>38, tipo de infertilidad (infertilidad inexplicada).



*The M-OVIN study: does switching treatment to FSH and/or IUI lead to higher pregnancy rates in a subset of women with WHO type II anovulation not conceiving after six ovulatory cycles with CC: a randomised controlled trial. Nahuís et al 2013. BMC Women's Health. (Protocolo de estudio)*

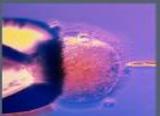
- En los momentos actuales aún no está claro cuántos ciclos de estimulación ovárica con CC deberían repetirse y cuando cambiar a inducción de la ovulación con gonadotropinas y/o IUI:
  - Ensayo aleatorio controlado en múltiples centros en Holanda.
  - Comparará: 1) 6 ciclos de CC + relaciones dirigidas. 2) 6 ciclos de gonadotropinas + relaciones dirigidas. 3) 6 ciclos de CC + IUI. 4) 6 ciclos de gonadotropinas + IUI.
  - Objetivos: Primario: Niños sanos en casa. Secundarios: Embarazos múltiples, embarazos clínicos, abortos, tasas de ovulación.
  - Tamaño de la muestra: 200 pacientes por c/brazo de estudio al inicio del mismo.



*The M-OVIN study: does switching treatment to FSH and/or IUI lead to higher pregnancy rates in a subset of women with WHO type II anovulation not conceiving after six ovulatory cycles with CC: a randomised controlled trial. Nahuis et al 2013. BMC Women's Health. (Protocolo de estudio)*

## Recomendaciones del cierre de la discusión:

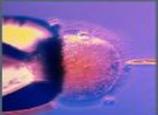
- Descontinuar el CC y comenzar la inducción de la ovulación con gonadotropinas y/o IUI debería llevarse a cabo si se mejora la probabilidad de embarazo o se reduce el tiempo de la concepción.
- Hay una gran necesidad de llevar a cabo un estudio grande aleatorizado que compare costos y beneficios de CC/gonadotropinas con o sin IUI.



# Interrogantes finales

Dado que las revisiones llevadas a cabo bajo los parámetros de la MBE apuntan al hecho de que no existe, hasta ahora, evidencia suficiente para establecer de manera clara y sin dudas los protocolos de estimulación ovárica en IIU para los diferentes tipos de pacientes, además de las sugerencias de investigación y de tratamiento de las instituciones consultadas

¿Cuáles serían los planteamientos necesarios para abordar las necesidades de parejas con indicación de TRA de baja complejidad al momento de la toma de decisiones clínicas?



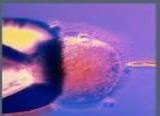
## Pacientes:

Informar exhaustivamente a las parejas acerca de las alternativas de tratamientos disponibles para su caso, en particular de acuerdo a la mejor evidencia disponible en la actualidad (MBE):

- Tipos de medicación (Gonadotropinas vs CC/LZ).
- Número de ciclos estimados para el logro del embarazo.
- Riesgos involucrados con cada tratamiento.
- Costo/beneficio.

## Médico tratante:

Evaluar cada caso de acuerdo a la mejor evidencia disponible en la actualidad (MBE), la experiencia clínica individual, los recursos disponibles y las características y necesidades de la pareja.



# GRACIAS...

