

INDUCTORES DE LA OVULACIÓN BAJA COMPLEJIDAD

Dr. Juan Carlos Álvarez

*Coordinador Jefe Postgrado **Ginecología y Obstetricia**
Universidad de Oriente -Ciudad Hospitalaria Dr. Luís Razetti -Barcelona
*Director fundador **PROFERTIL**; Clínica de Fertilidad - **Puerto la Cruz**
*Coordinador sección Medicina Reproductiva **SOGV.** @docjcalvarez



“VERSUS”



JC
Vamos
a
debatir!



¿Vamos
a
debatir?



¡Tranquilo
...te tocó el
lomito!

F S H



¡Houston...
tenemos
un
problema!







JORNADAS 2014
I. Controversias
en Reproducción
Medicina basada en la evidencia

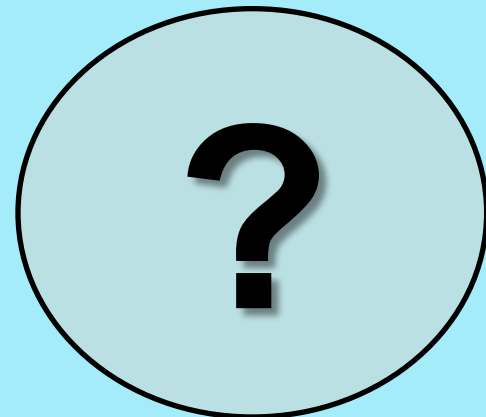
Asociación Venezolana de
Medicina Reproductiva y Embriología
AVEMERE

8:30 am Tromboembolismo venoso y anticoncepción
Coordinador: Dra Indira Centeno

**“Inductores de ovulación
baja complejidad”...**

ò CC/Inhibidores Aromatasa...
ò Gonadotropinas...

Especialistas: 2 días Bs 3000/1 día: 1800 Residentes: 2días Bs 2000/ 1 día: 1200 Almuerzo incluido
Teléfono: 0212-2612835 avemere2008@gmail.com



Introducción...

¿Para que inducir
la ovulación?

Incremento posibilidad
embarazo



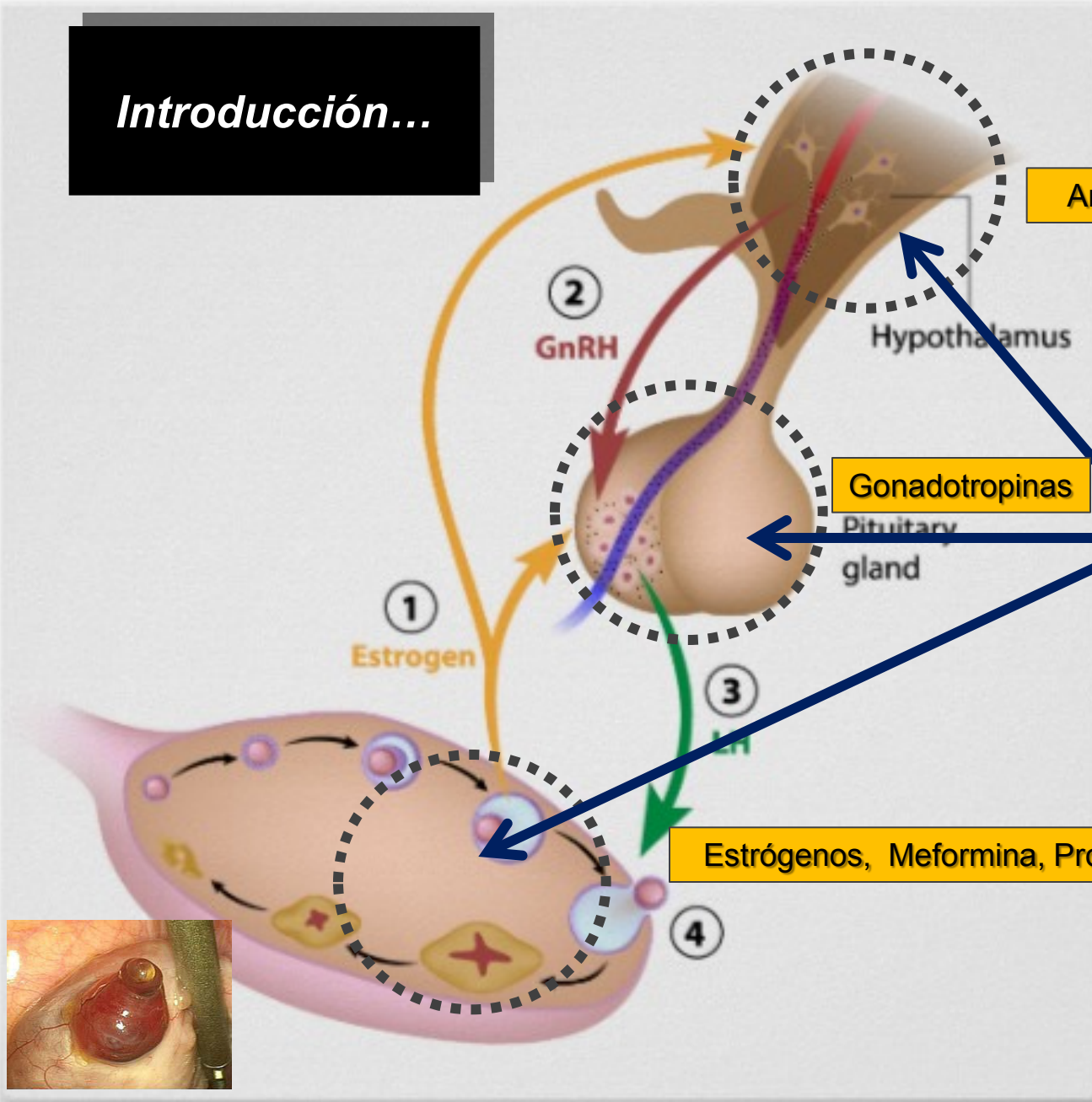
Control fiable del
momento ovulatorio

**CP
IAH**

Reclutamiento y estimulación
simultánea de varios ovocitos...

¿Superovulación controlada?...

Introducción...



Análogos GnRh, CC, Letrozol

Gonadotropinas

Estrógenos, Meformina, Progesterona

Inductores



Introducción...



Citrato Clomifeno



1962



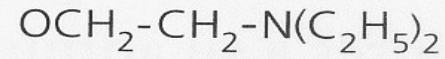
2014



Ocupa receptores estrogénicos en...

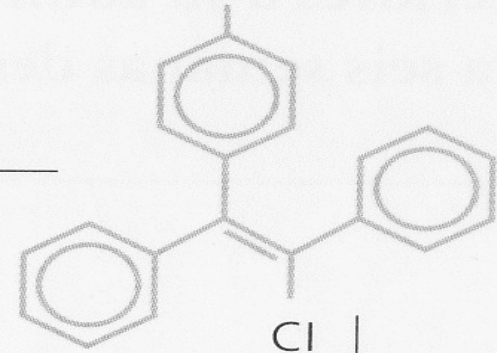
Citrato de clomifeno

(+)



Hipófisis

(+)



Incremento
secreción
pulsátil
GnRh ...

LH/FSH

Aumento
plasmático
Gonadotropinas...

Bloquea retroalimentación
negativa Estrógenos ...

(-)

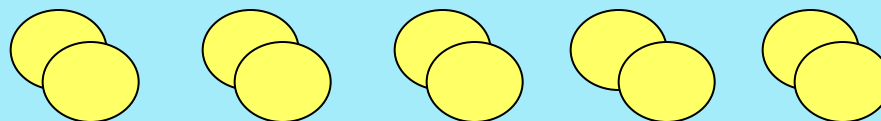
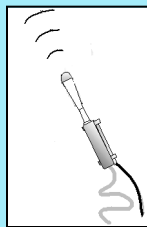
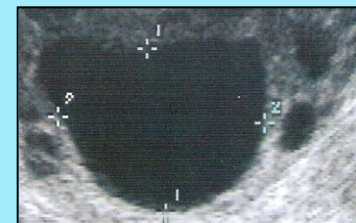
(+)

“Cis”: Zuclomifeno
“Trans”: Enclomifeno

Útero y ovarios

**Antagonista
estrogénico...**

**Citrato
Clomifeno**




¿Por cuánto Tiempo?

***Tasa acumulada
Embarazo 6 meses: 41%***

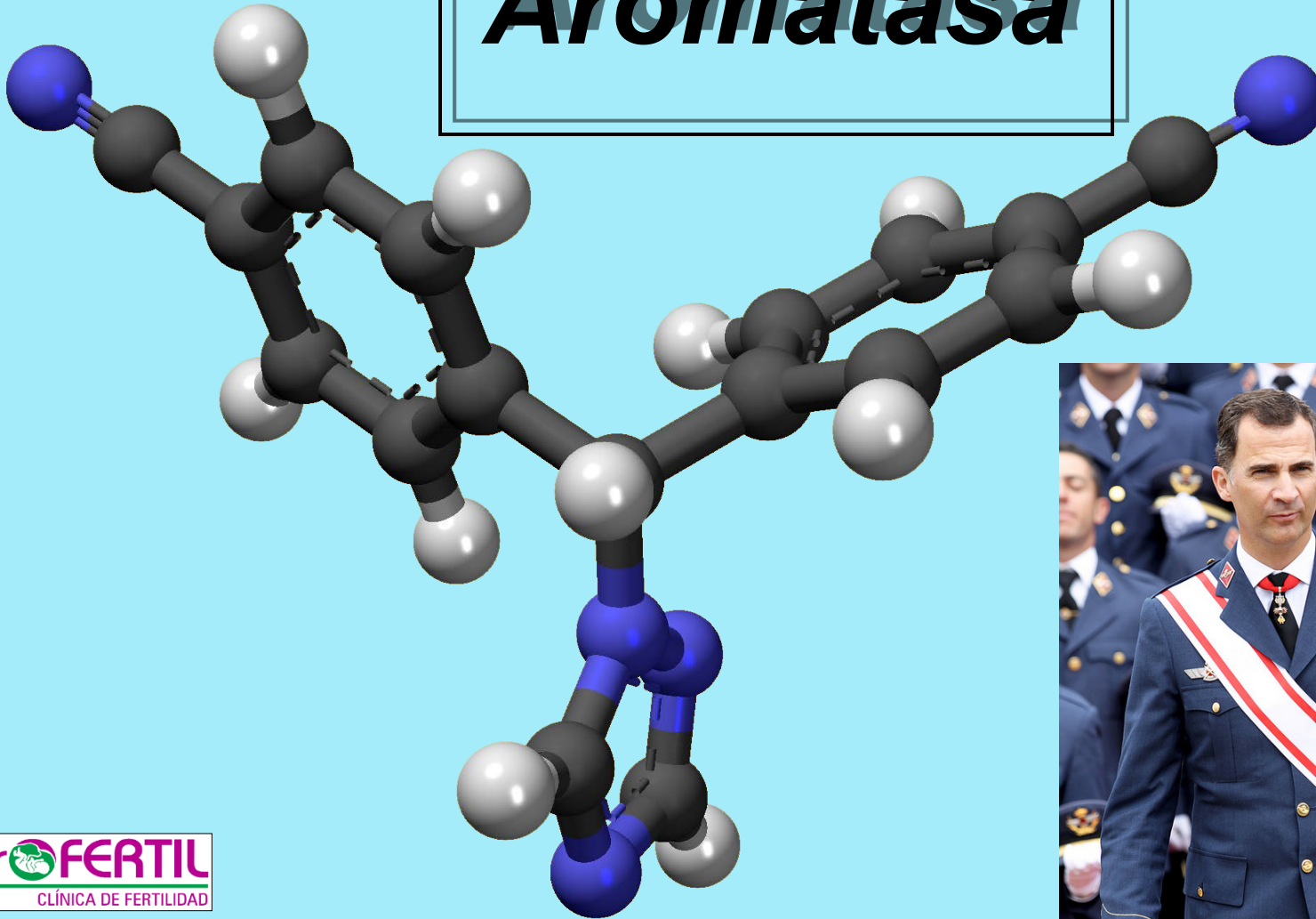
...Progesterona natural micronizada ...

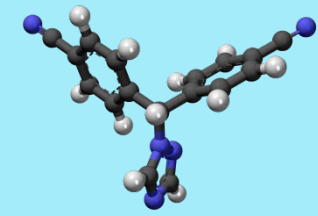
*Eijkemans MJ. Imani B. Mulders AG. High singleton live birth rate
Following classical ovulation induction in normogonadotrophic anovulatory
Infertility. (WHO 2) Hum Reprod 2003;18:2357-66.*

CONSIDERACIONES...

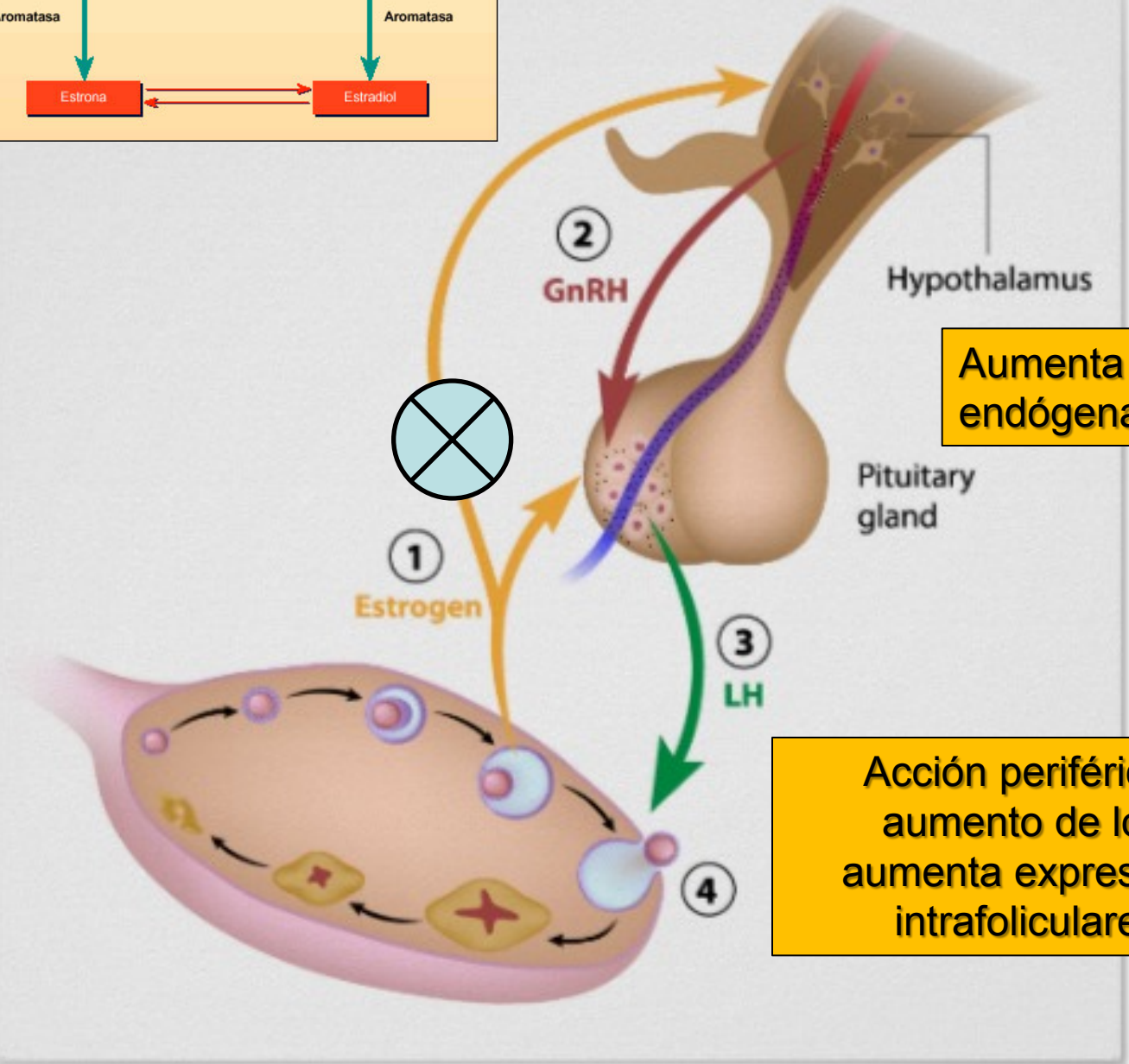
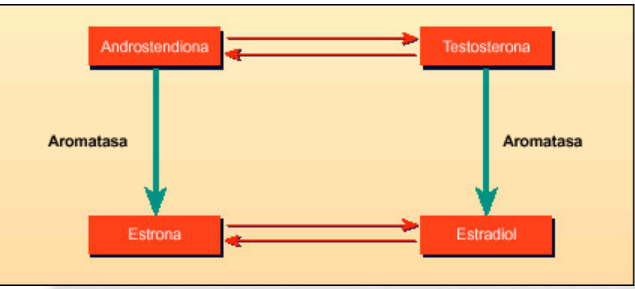
- .-Inductor de elección en SOP...
- .-Evalúa función eje hipotálamo - hipófisis...
- .-Efecto anti estrogénico...
- .-Carece de eficacia en casos de Hipogonadismo Hipogonadotrófico...
- .-Se asocia riesgo del SHO y Embarazo Múltiple...

Inhibidores Aromatasa





LETROZOL:
Femara®. Comp. 2.5 mg
ANASTROZOL:
Arimidex®. Comp. 1 mg



Aumenta secreción endógena FSH-LH

Acción periférica en el folículo, aumento de los andrógenos, aumenta expresión de receptores intrafoliculares para la FSH

CONSIDERACIONES...

.-No agotan los receptores estradiol periferia...

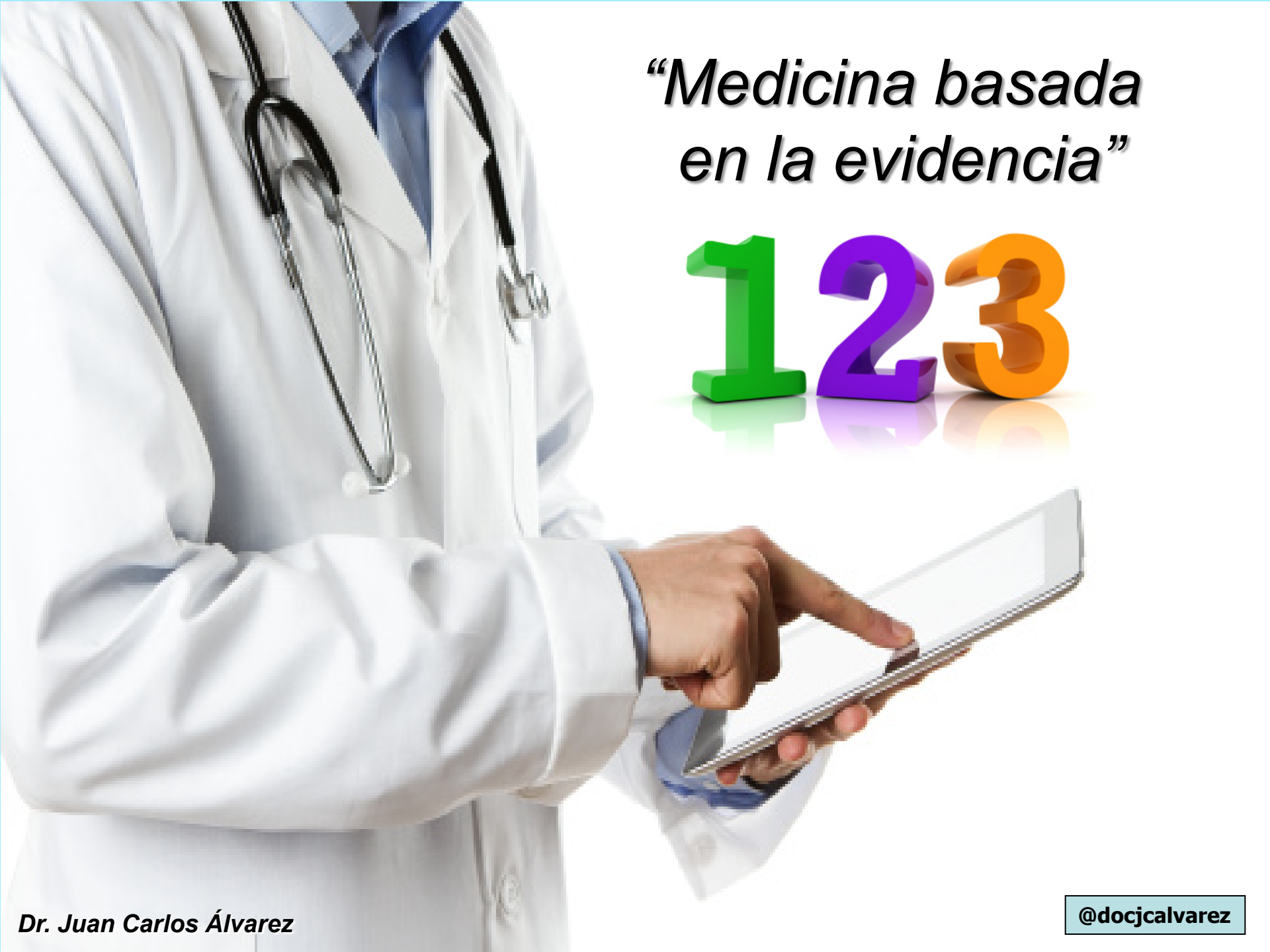
.-Sin efecto antiestrogénico...

.-Sin efecto negativo en endometrio y moco cervical...no precisa protección fase lútea.

.-Vida media corta...



.-Uso controversial...cuestionado seguridad en el embrión.



*“Medicina basada
en la evidencia”*

1 2 3



Objetivo estudio:

Determinar la seguridad y eficacia del *Citrato de Clomifeno* (CC) en comparación con *Letrozol*, en el logro de nacidos vivos en mujeres infértiles con SOP.

Richard S. Legro, Allen R. Kunselman, Robert G. Brzyski.

“Contemp Clin Trials”. 2012 May ; 33(3): 470–481.

THE PREGNANCY IN POLYCYSTIC OVARY SYNDROME II (PPCOS II) TRIAL: RATIONALE AND DESIGN
OF A DOUBLEBLIND RANDOMIZED TRIAL OF *CLOMIPHENE CITRATE* AND *LETROZOLE* FOR THE
TREATMENT OF INFERTILITY IN WOMEN WITH *POLYCYSTIC OVARY SYNDROME*

Richard S. Legro, Allen R. Kunselman, Robert G. Brzyski. 2012

750 pacientes
SOP

5 ciclos de
tto(25 sem):
Grupo A: 50
mg CC x 5 d
Grupo B: 2.5
mg L x 5 d

Sin factor
masculino

Seguimiento
por pediatra
de RN durante
3 años

THE PREGNANCY IN POLYCYSTIC OVARY SYNDROME II (PPCOS II) TRIAL: RATIONALE AND DESIGN OF A DOUBLEBLIND RANDOMIZED TRIAL OF *CLOMIPHENE CITRATE* AND *LETROZOLE* FOR THE TREATMENT OF INFERTILITY IN WOMEN WITH *POLYCYSTIC OVARY SYNDROME*

Richard S. Legro, Allen R. Kunselman, Robert G. Brzyski. 2012

Per Cycle Ovulation and Live Birth Results in Clomiphene arm of the PPCOS I study (8)

Visit	Ovulations/ subjects	Live Birth/ ovulations
Visit 1	90/209 (43.1%)	10/90 (11.1%)
Visit 2	90/181 (49.7%)	10/90 (11.1%)
Visit 3	86/159 (54.1%)	9/86 (10.5%)
Visit 4	70/141 (49.6%)	10/70 (14.2%)
Visit 5	58/119 (48.7%)	2/58 (3.4%)
Visit 6	55/99 (55.6%)	6/55 (10.9%)

SIN DIFERENCIAS SIGNIFICATIVAS

Table 4

Power based on varying Letrozole Live Birth Proportions and CC Live Birth Rate from PPCOS I trial.

PPCOS Clomiphene Live Birth Proportion	Letrozole Live Birth Proportion	N per Group (0% Dropout)	N per Group (20% Dropout)	Power (%)
0.20	0.05	300	375	100.0
0.20	0.10	300	375	93.1
0.20	0.15	300	375	36.4
0.20	0.25	300	375	31.1
0.20	0.30	300	375	80.9
0.20	0.35	300	375	98.6

THE PREGNANCY IN POLYCYSTIC OVARY SYNDROME II (PPCOS II) TRIAL: RATIONALE AND DESIGN OF A DOUBLEBLIND RANDOMIZED TRIAL OF *CLOMIPHENE CITRATE AND LETROZOLE* FOR THE TREATMENT OF INFERTILITY IN WOMEN WITH *POLYCYSTIC OVARY SYNDROME*

Richard S. Legro, Allen R. Kunselman, Robert G. Brzyski. 2012

Los autores concluyeron que **no hubo diferencias** en las tasas globales de malformaciones congénitas entre los recién nacidos de madres que concibieron después de Letrozol o CC



“Evaluación de gestaciones múltiples intrauterinas posteriores a estimulación ovárica” (AMIGOS)

Objetivo estudio:

Determinar la tasa embarazo múltiple observado en pacientes infértiles que recibieron *Citrato de Clomifeno* (CC) en comparación con *Letrozol*, y *Gonadotropinas*.

Michael P. Diamond, Mohamed Mitwally, Robert Casper.

Contemp Clin Trials. **2011** November ; 32(6): 902–908

ESTIMATING RATES OF MULTIPLE GESTATION PREGNANCIES: SAMPLE SIZE CALCULATION
FROM THE ASSESSMENT OF *MULTIPLE INTRAUTERINE GESTATIONS* FROM OVARIAN
STIMULATION (AMIGOS) TRIAL

Michael P. Diamond, Mohamed Mitwally, Robert Casper.

1.650
pacientes
infértiles

3.045 ciclos
de tto

Pacientes
18-34 años
35-40 años

CC
Gonadotropinas
Letrozol

ESTIMATING RATES OF MULTIPLE GESTATION PREGNANCIES: SAMPLE SIZE CALCULATION
FROM THE ASSESSMENT OF *MULTIPLE INTRAUTERINE GESTATIONS* FROM OVARIAN
STIMULATION (AMIGOS) TRIAL

Michael P. Diamond, Mohamed Mitwally, Robert Casper.

Resultados

Tasa embarazo por ciclo... **10 %**

Tasa acumulada 4 ciclos... **48%**

33
gestaciones
en 167 ciclos
con **L**
(**19.8%**)

110
gestaciones
en 671 ciclos
con **G**
(**16.4%**)

80
gestaciones
en 994 ciclos
con **CC**
(**8%**)

ESTIMATING RATES OF MULTIPLE GESTATION PREGNANCIES: SAMPLE SIZE CALCULATION
FROM THE ASSESSMENT OF *MULTIPLE INTRAUTERINE GESTATIONS* FROM OVARIAN
STIMULATION (AMIGOS) TRIAL

Michael P. Diamond, Mohamed Mitwally, Robert Casper.

Tasa embarazo múltiple en **G** ...**25 %**

Tasa embarazo múltiple en **CC** ...**12.5 %**

Tasa embarazo múltiple en **L** ...**6.25 %**

Tasa
gestación
múltiple para
CC
15%

Tasa
gestación
múltiple para
G
11%

Tasa
gestación
múltiple para
L
5%

AMIGOS Trial Pregnancy and Multiple Gestation Rate Power Table

N (each arm)	Test for Gonadotropins-CC Combined vs. AI	Pregnancy Rate Test - Non-inferiority Score test
167	.79	0.39
180	.81	0.41
200	.83	0.44
220	.84	0.46
230	.85	0.48
240	.86	0.49
250	.87	0.51
260	.88	0.52
270	.90	0.53



Objetivo:
**Análisis trabajos que reportaran efectividad de
Letrozol Vs Clomifeno o Vs FSH en RA**

Antonio Requena, Julio Herrero. Jose Landeras.

Human Reproduction Update, Vol.14, No.6 pp. 571–582, 2008

Use of letrozole in assisted reproduction: A systematic review and meta-analysis.
Antonio Requena, Julio Herrero. Jose Landeras.

37...14...9

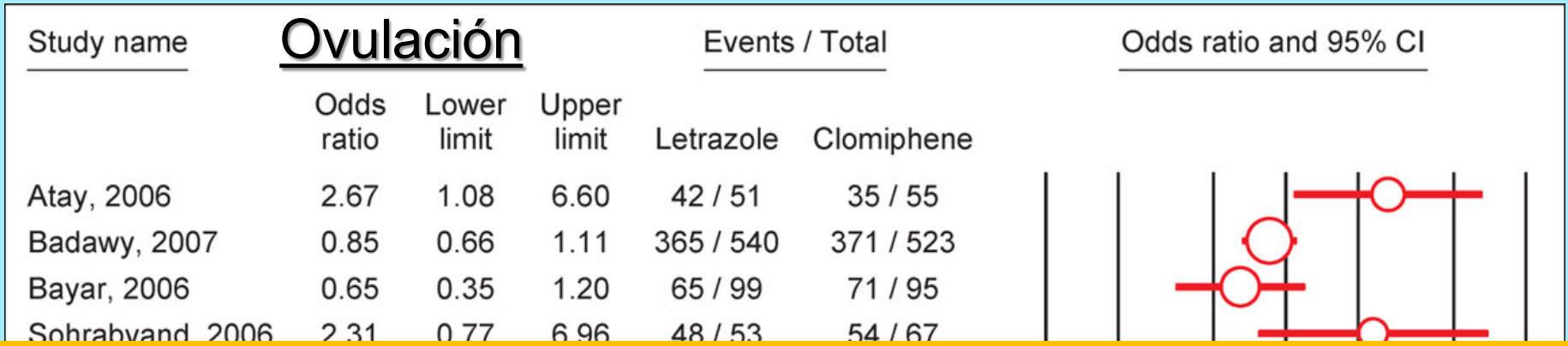
Trabajos:
Prospectivo/
Retrospectivo,
Aleatorios

9 estudios
2.573 mujeres

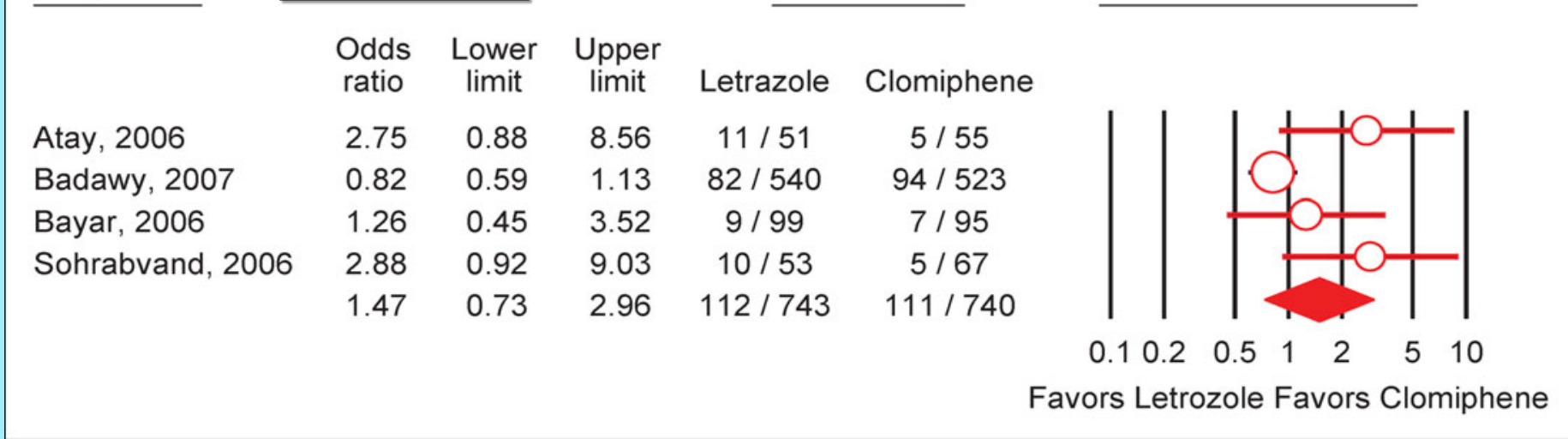
1-L Vs CC
2-L Vs FSH(IA)
3-L Vs FSH(FIV)

Use of letrozole in assisted reproduction: A systematic review and meta-analysis.

Antonio Requena, Julio Herrero. Jose Landeras.



SIN DIFERENCIAS SIGNIFICATIVAS ENTRE CC y LETROZOL



Use of letrozole in assisted reproduction: A systematic review and meta-analysis.
Antonio Requena, Julio Herrero. Jose Landeras.



SIN DIFERENCIAS SIGNIFICATIVAS ENTRE L+FSH y FSH solo

Figure 3: Effect of letrozole on pregnancy rate per cycle in intrauterine insemination.
 Test for heterogeneity: $\chi^2 = 0.15$, $df = 2$ ($P = 0.93$), $I^2 = 0\%$. Test for overall effect: $Z = 0.70$ ($P = 0.48$).

Use of letrozole in assisted reproduction: A systematic review and meta-analysis.
Antonio Requena, Julio Herrero. Jose Landeras.

Table III. Comparison of patients (ovulatory infertility) treated with gonadotrophins and those treated with gonadotrophins plus letrozole in IVF treatment.

Data	Goswami <i>et al.</i> (2004)		Garcia-Velasco <i>et al.</i> (2005)		Schoolcraft <i>et al.</i> (2008)	
	Letrozole + FSH	FSH	Letrozole + FSH	FSH	Letrozole + FSH	FSH
Cycles, no.	13	25	71	76	179	355
Days of stimulation	Not stated	Not stated	9.3 (0.3)	8.9 (0.2)	9.9 (1.3)	10.1 (1.6)
FSH dose, IU	150 (0)*	2865 (/228)*	3627 (116)	3804 (127)	4222 (742)	3937 (975)
Oocytes retrieved	1.6 (0.8)	2.1 (/0.7)	6.1 (0.4)	4.3 (0.3)	12 (6)	13 (5.3)
Estradiol on hCG day, pg/ml	227 (45)*	380 (46)*	770 (67)	813 (60)	1403 (965)**	3147 (1189)**
Pregnancy rate, %	23	24	22.4	15.2	Not stated	Not stated
Implantation rate, %	Not stated	Not stated	25**	9.4**	15	21
Ongoing pregnancy rate, %	Not stated	Not stated	Not stated	Not stated	37**	52**

Data as mean (SD) unless otherwise stated.

* $P < 0.01$ and ** $P < 0.05$ between the groups of letrozole + FSH and FSH alone.

CONCLUSIONES GENERALES

¿CUÁL EMPLEAR?

...*Clomifeno*: “**Sigue siendo el Rey**”

...**Pero...**

Estímulo
Monofolicular

Evitar
SHO,
Emb. múltiple

Bolo agonista
GnRh 0.2 cc
(1 mg)
ovular

Soporte
Estrogénico y
Fase lútea

INDUCTORES OVULACIÓN **BAJA COMPLEJIDAD...**



¿CUÁL EMPLEAR?

...Letrozol...

...En evaluación...



INDUCTORES OVULACIÓN BAJA COMPLEJIDAD...

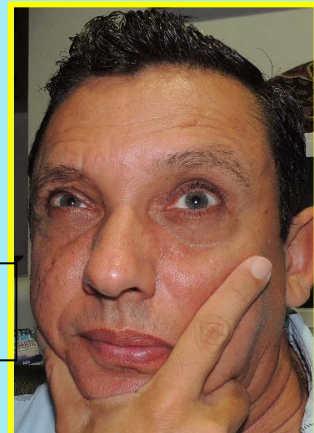




¿EN QUIÉN USARLOS?

***...Pacientes
Anovulación Crónica***

INDUCTORES OVULACIÓN BAJA COMPLEJIDAD...



¿POR CUANTO TIEMPO?

Infertilidad

< 2
años

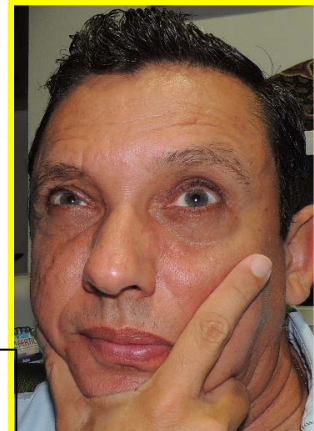
< 32
años

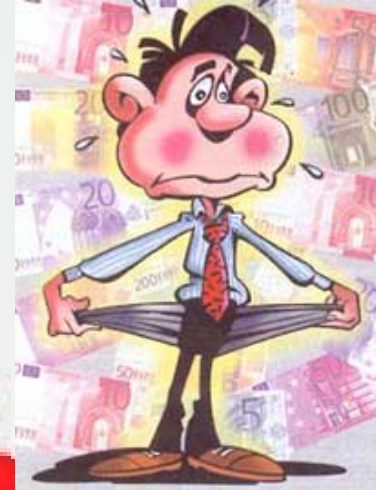
6
Meses

INDUCTORES OVULACIÓN **BAJA COMPLEJIDAD...**

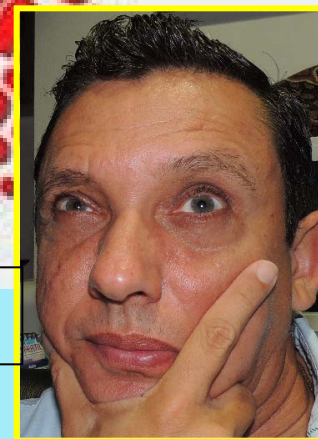
Editores
Newton Eduardo Busso
Antonio Pellicer
Inducción de la ovulación¹

Segunda edición





COSTO-BENEFICIO



INDUCTORES OVULACIÓN BAJA COMPLEJIDAD...

*¿Ciclos Baja
Complejidad
están perdiendo
espacio dado
estancamiento
resultados?*

*¿En la unión
esta la fuerza?...
¿Combinación
de CC/L + FHS
en ciclos baja
complejidad?*

¡Vamos
a
debatir!



INDUCTORES OVULACIÓN BAJA COMPLEJIDAD...



Web: www.profertil.com.ve

Twitter: @docjcalvarez

profERTIL



CLÍNICA DE FERTILIDAD



Web: www.profertil.com.ve

Twitter: [@docjcalvarez](https://twitter.com/docjcalvarez)