

**TESIS DOCTORAL
FACULTAD DE FARMACIA**

Estudio de la atención farmacéutica y calidad de vida realizada a pacientes con tratamiento farmacológico sometidas a técnicas de reproducción asistida



*MIRIAM HEREDIA BENITO
GRANADA, 2011*

Editor: Editorial de la Universidad de Granada
Autor: Miriam Heredia Benito
D.L.: GR 1836-2012
ISBN: 978-84-9028-040-9

ESTUDIO DE LA ATENCIÓN FARMACÉUTICA Y CALIDAD DE VIDA REALIZADA A PACIENTES CON TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO SOMETIDAS A TÉCNICAS DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA.

Memoria que presenta Miriam Heredia Benito
Para aspirar al Grado de Doctor

Esta Tesis Doctoral ha sido realizada bajo la dirección de:

Dr. D. Fernando Martínez Martínez

Dr. D. Jose Maria Tenias Burillo

Dr. D. Miguel Ángel Calleja Hernández

Miriam Heredia Benito
Aspirante al Grado de Doctor

D. FERNANDO MARTÍNEZ MARTÍNEZ, responsable del programa de Doctorado de Farmacia asistencial de la facultad de Farmacia de la Universidad de Granada. **D. JOSE MARÍA TENIAS BURILLO**, responsable de la unidad de investigación del hospital de La Mancha-Centro. **D. MIGUEL ANGEL CALLEJA HERNÁNDEZ**, Jefe de Servicio de Farmacia Hospital Universitario Virgen de la Nieves.

CERTIFICAN

Que el trabajo titulado **“estudio de la atención farmacéutica y calidad de vida realizada a pacientes con tratamiento farmacológico sometidas a técnicas de reproducción asistida”** ha sido realizado por el Licenciado en Farmacia **Dña. Miriam Heredia Benito** bajo nuestra dirección, para la obtención del Grado de Doctor, y considerando que se halla concluido y reúne los requisitos oportunos, autorizamos su presentación para que pueda ser juzgado por el tribunal correspondiente.

Y para que así conste, se expide en Granada a noviembre de 2011

Dr. D. Fernando Martínez Martínez

Dr. D. Jose María Tenias Burillo

Dr. D. Miguel Angel Calleja Hernandez

*No es la carne y la sangre, sino el corazón,
Lo que nos hace padres e hijos.*

Friedrich von Schiller

Es un dichoso infortunio el no tener hijos.

Eurípides

*La vida es como una leyenda: no importa que sea larga,
Sino que esté bien narrada.*

Séneca

La salud es la vida en el silencio de los órganos

R. Leriche

AGRADECIMIENTOS

Me siento sumamente orgullosa de la finalización de esta tesis doctoral. Sin duda, el mérito no es solo mío, y me gustaría dar testimonio de mi gratitud al apoyo, aliento y estímulo que he recibido de todos aquellos que han posibilitado la conquista de esta meta.

A mis directores de tesis por confiar en mí. Por enseñarme día a día. Gracias, Chema y Miguel Ángel por vuestra paciencia, dedicación, implicación y cariño. Por todas las horas que os he robado, por todo lo que he aprendido de vosotros, por facilitarme toda la ayuda incondicionalmente.

A las biólogas de la clínica de Recoletos Noemí y María del Valle por colaborar en enviarme los datos de la clínica Recoletos

A mis compañeros del Servicio de Farmacia, que me han animado a empezarla y acabarla. Especialmente a María, Rocío, Amparo y Dolores que han recogido los datos cuando yo me encontraba ausente. A Natalia, Araceli, Susana y Raquel que han sido un apoyo imprescindible. A mi jefe, Juan Carlos Valenzuela, que me brindó toda la ayuda que he necesitado.

A los pacientes que han aceptado formar parte de este proyecto

A mis amigos y en especial a Pacheco, Gema y Ana y todos aquellos que me quieren imprescindibles para "aligerar" este trayecto. '

A mi familia, en especial mis padres Marisa y Jesús, mis suegros José Vicente y Aurora, mi hermano Carlos y mis cuñados Laura, Raquel y Abraham, porque me han apoyado en los momentos más difíciles.

A mi novio Ricardo. Gracias porque has estado y espero que estés en todos los momentos importantes de mi vida.

TABLA DE CONTENIDOS

Págs.

1. RESUMEN, PALABRAS CLAVE Y PUBLICACIONES	1-2
2. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES	3-24
2.1. Conceptos básicos	3-4
2.2. Factores que afectan a la fertilidad	4
2.3. Descripción de las técnicas	5-9
2.4. Descripción de los fármacos	9-13
2.5. Protocolos y pautas de tratamiento	14-16
2.6. Efectos adversos	17
2.7. Calidad de vida	17-18
2.8. Atención farmacéutica	18-19
2.9. Regulación de las técnicas y dispensación	20-21
2.10. Relevancia del tema	21-24
3. HIPÓTESIS	25
4. OBJETIVOS	26
5. MATERIAL Y MÉTODOS	27-38
5.1. Diseño del estudio	27
5.2. Ámbito y sujetos del estudio	27
5.3. Criterios de inclusión y exclusión	28
5.4. Variables del estudio	28
5.5. Consideraciones éticas	28-35
5.6. Estrategia de análisis	35-38

TABLA DE CONTENIDOS

Págs.

6. RESULTADOS

39-79

6.1 Datos epidemiológicos y descriptivos	39-57
6.2 Atención farmacéutica	58-59
6.3 Efectos adversos de los fármacos	59-70
6.4 Calidad de vida	71-79

7. DISCUSIÓN

80-103

7.1 Datos epidemiológicos y descriptivos	80-84
7.2 Atención farmacéutica	85
7.3 Efectos adversos	86-90
7.4 Calidad de vida	91-97
7.5 Limitaciones	97-100
7.6 Puntos fuertes y aportaciones	101-103

8. CONCLUSIONES

104-105

9. ANEXOS

106-142

9.1 Consentimiento informado	106-107
9.2 Hoja de recogida de datos	108-110
9.3 Información sobre los fármacos	111-112
9.4 Efectos adversos	113-114
9.5 Calidad de vida	115-128
9.6 Entrevista al paciente	129-130
9.7 Folletos informativos	131-140
9.8 Encuesta de satisfacción	141-142

10. BIBLIOGRAFÍA

143-155

HIPERVÍNCULOS DE TABLAS	Págs.
Tabla 1. Distribución de las pacientes por diseño, nacionalidad, población y año de entrada en el estudio	39
Tabla 2. Estratificación de la edad de las pacientes por localidad, nacionalidad y año de entrada en el estudio.	41
Tabla 3. Distribución de las pacientes estratificado por rangos de edad y años 2005-2010	41
Tabla 4. Variables relacionadas con los hábitos de vida de las pacientes	43-44
Tabla 5. Tipo esterilidad estratificado por nacionalidades	45
Tabla 6. Factor (causa) de esterilidad estratificado por nacionalidad	45
Tabla 7. Factor (causa) de esterilidad estratificado por años 2005-2010	46
Tabla 8. Causas de esterilidad femeninas estratificado por edades (años) y nacionalidad	46
Tabla 9. Evolución las causas de esterilidad femeninas a lo largo de los años 2005-2010	47
Tabla 10. Tasa de aborto de los pacientes previos al inicio del tratamiento	47
Tabla 11. Parámetros analíticos femeninos	48
Tabla 12. Parámetros calidad seminal en hombres	49
Tabla 13. Duración de la esterilidad (años) y posibles variables interaccionantes	53
Tabla 14. Causas de cancelación: número de pacientes y pacientes con episodios de cancelación	55
Tabla 15. Características de las pacientes prospectivas-ambispectivas	56-57
Tabla 16. Satisfacción de las pacientes con la atención farmacéutica mediante la valoración de diferentes aspectos de dicha atención y satisfacción global	59
Tabla 17. Variables incluidas en modelos multivariante modelos para diferentes tipos de reacciones adversas	62
Tabla 18. Asociaciones entre la administración de fármacos e incidencia de efectos adversos.	63
Tabla 19. Asociaciones entre fármacos e incidencia de efectos adversos de acuerdo a la forma de administración (en monoterapia o combinación) y tipo de terapia (fecundación in vitro o inseminación artificial)	64-65
Tabla 20. Diferencias entre los pacientes que contestaron y no contestaron los cuestionarios de CVRS	71
Tabla 21. Puntuaciones de los cuestionarios FertiQol y SF36	72
Tabla 22. Correlación entre los cuestionarios SF36 y fertiQol. Coeficiente de correlación calculado mediante la rho de spearman	75
Tabla 23. Factores predictores de QOL para cada una de las dimensiones de los cuestionarios FertiQol y SF36	78
Tabla 24 . Contribución de fármacos a la CVRS. Se muestran los resultados estadísticamente significativos	79

HIPERVÍNCULO DE FIGURAS	Págs.
Figura 1. Esquema de realización de inseminación artificial	5
Figura 2. Esquema de realización de fecundación in vitro	6
Figura 3. Esquema de realización de inyección intracitoplasmática	8
Figura 4. Maduración in Vitro de óvulos	9
Figura 5. Esquema de tratamiento farmacológico en la técnica de inseminación artificial	15
Figura 6. Representación de la distribución de edad en las mujeres.	40
Figura 7. Representación de la distribución de edades en los hombres.	40
Figura 8. Representación mediante diagrama lineal del porcentaje de pacientes en los rangos de edad estratificado por años 2005-2010	42
Figura 9. Distribución de mujeres por el índice de masa corporal (IMC) expresado en kg/m ² Media 26,75 mg/kg ² , Desviación típica 6,0, N= 54 pacientes	43
Figura 10. Número de pacientes con los diferentes rangos de volumen espermático durante el periodo 2005-2010.	49
Figura 11. Número de pacientes con los diferentes rangos de número de espermatozoides durante el periodo 2005-2010.	50
Figura 12. Número de pacientes con los diferentes rangos de REM (recuento de espermatozoides móviles) durante el periodo 2005-2010.	50
Figura 13. Relación entre el número de espermatozoides (millones/mL) y volumen de espermático (mL)	51
Figura 14. Relación entre calidad seminal y entorno del paciente (urbano/no urbano)	51
Figura 15. Distribución de la duración de la esterilidad de las pacientes.	52
Figura 16. Mediana de la duración de esterilidad (años) estratificado por los años 2005-2010. Representado por un diagrama de cajas simple	52
Figura 17. Número de ciclos (IA/FIV) realizados a lo largo de los años 2005-2010	54
Figura 18. Gráfica de Kaplan-Meier. Función de incidencia acumulada de éxitos en relación al tiempo en tratamiento (hasta embarazo ó último control	55
Figura 19. Porcentaje de pacientes que conocían cada uno de los dominios que implica el conocimiento de la medicación. Las preguntas se realizaron antes y después de la atención farmacéutica.	58
Figura 20. Distribución del número de pacientes por tipo de efecto adverso.	60
Figura 21. Episodios de cada tipo de efectos adverso	60
Figura 22. Asociación entre medicación y efectos adversos generales estratificados por técnica de reproducción y forma de administración (combinación versus monoterapia). Datos expresados en dds Ratio (IC 95%) y estimados por análisis multivariante GEE	68
Figura 23. Asociación entre medicación y efectos adversos gastrointestinales estratificados por técnica de reproducción. Datos expresados en dds Ratio (IC 95%) y estimados por análisis multivariante GEE (Generalized Estimated Equation)	69
Figura 24. Asociación entre medicación y efectos adversos del lugar de inyección estratificados por técnica de reproducción. Datos expresados en dds Ratio (IC 95%) y estimados por análisis multivariante GEE (Generalized Estimated Equation)	70
Figura 25. Dimensiones del cuestionario fertiQol	73
Figura 26. Dimensiones del cuestionario SF36	74
Figura 27. Correlación entre dimensión "salud mental" de SF36 y FertiQol total	76
Figura 28. Correlación entre dimensión "salud mental" de SF36 y "cuerpo-mente" de FertiQol	76

ABREVIATURAS Y SIGLAS

AINE	ANTIINFLAMATORIO NO ESTEROIDEO
AF	ATENCIÓN FARMACEÚTICA
FH	FARMACIA HOSPITALARIA
FIV/FIV-TE	FECUNDACIÓN IN VITRO
FSH	HORMONA FOLÍCULO ESTIMULANTE
FSHr	HORMONA FOLICULO ESTIMULANTE RECOMBINADA
FSHu	HORMONA FOLÍCULO ESTIMULANTE ULTRAPURIFICADA
GIFT	TRANSFERENCIA INTRATUBÁRICA DE GAMETOS
GnRH	HORMONA LIBERADORA DE GONADOTROPINAS
hCG	GONADOTROPINA CORIÓNICA HUMANA
hMG	GONADOTROPINA MENOPAUSICA UMANA
HRQL	CALIDAD DE VIDA RELACIONADA CON EL PACIENTE
ICSI/FIV-ICSI	INYECCIÓN INTRACITOPLASMÁTICA DE ESPERMATOZOIDES
IA	INSEMINACIÓN ARTIFICIAL
IIU	INSEMINACIÓN INTRAUTERINA
LH	HORMONA LUTEINIZANTE
LHr	HORMONA LUTEINIZANTE RECOMBINANTE
MESA	ASPIRACIÓN ESPERMÁTICA EPIDIDIMARIA MICROQUIRÚRGICA
OMS	ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE SALUD
OR	ODDS RATIO
PZD	DISECCIÓN PARCIAL DE LA ZONA PELÚCIDA
CVRS	CALIDAD DE VIDA REALCIONADA CON LA SALUD
RAM	REACCIÓN ADVERSA A MEDICAMENTO
RIQ	SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FERTILIDAD
SEF	RANGO INTERQUANTIL
SESCAM	SERVICIO DE SALUD DE CASTILLA LA MANCHA
SHO	SINDROME DE HIPERESTIMULACIÓN OVÁRICA
SOP	SINDROME OVARIOS POLIQUÍSTICOS
SUZI	INSERCIÓN SUBZONAL
TE	TRANSFERENCIA EMBRIONARIA
TESA	TESTICULAR SPERM EXTRACTION
TRA	TÉCNICAS DE REPRODUCCIÓN ASISITIDA
VIH	VIRUS INMUNODEFICIENCIA ADQUIRIDA
ZIFT	TRANSFERENCIA INTRATUBÁRICA DE EMBRIONES

RESUMEN, PALABRAS CLAVE Y PUBLICACIONES

▣ Resumen y palabras clave

▣ Publicaciones

1. RESUMEN, PALABRAS CLAVE Y PUBLICACIONES

Objetivos

Los objetivos principales del estudio fueron estimar la magnitud y factores asociados a la calidad de vida, la frecuencia de efectos adversos y variables implicadas en los mismos así como el efecto del proceso de atención farmacéutica sobre el conocimiento de la medicación y satisfacción con la atención farmacéutica de las mujeres sometidas a técnicas de reproducción asistida dentro del área de influencia del Hospital General La Mancha-Centro.

Material y métodos

Estudio observacional ambispectivo durante el periodo 1 de julio de 2005 hasta 1 de febrero de 2010. Se incluyeron las pacientes a las que se les dispensó medicación en el servicio de Farmacia del hospital que cumplían los criterios de prestaciones incluidas por el Servicio de Salud de Castilla la Mancha. Se recogieron las variables sociodemográficas, parámetros analíticos y variables clínicas así como otras variables en relación a su tratamiento, de la historia clínica de las pacientes. El estudio de los efectos adversos se realizó mediante un estudio prospectivo longitudinal de cohortes en panel. La calidad de vida (CVRS) se midió a través de dos autocuestionarios validados internacionalmente (SF36 y FertiQol). El efecto de la atención farmacéutica se analizó mediante dos cuestionarios guiados sobre el conocimiento de la medicación y satisfacción de las pacientes tras la atención farmacéutica.

Resultados

Se incluyeron un total de 252 pacientes. Se identificó una mayor frecuencia de mujeres con sobrepeso-obesidad, fumadoras, con vida sedentaria, situación laboral activa que en la población general junto con disminución de la calidad seminal en varones en el periodo de estudio.

El aumento de conocimiento de la medicación tras la atención farmacéutica fue del 29,3% y la satisfacción global del 92,40%. Se identificaron los factores confusores e interaccionantes en la producción de efectos adversos. Cetrorelix y nafarelina fueron los fármacos asociados con mayor y menor riesgo respectivamente de reacciones adversas medicamentosas generales. La mayor correlación entre los cuestionarios de calidad de vida tuvo lugar en la parte sentimental. Como factores predictores de CVRS se identificó la edad, situación laboral, ir a la consulta acompañada de la pareja, nacionalidad y el tipo de tratamiento

Conclusiones

La intervención farmacéutica mejoró el conocimiento global de la medicación en al menos una de cuatro pacientes, sobre todo en relación a la utilización de los dispositivos. La gran mayoría de las pacientes se mostraron satisfechas con la atención farmacéutica. La tolerabilidad de los fármacos se vió afectada por variables confusoras. Diferentes factores afectan a la calidad de vida de las pacientes. El empleo de un cuestionario de calidad de vida podría servir de método de screening de las pacientes que podrían beneficiarse de un programa de apoyo psicoafectivo y social

Descriptor en Ciencias de la Salud (DeCS): Infertilidad, Calidad de Vida, Técnicas Reproductivas Asistidas, Atención Farmacéutica.

Medical Subject Heading (MeSH): Infertility, Quality of Life, Reproductive Techniques, Assisted, Pharmaceutical Care.

PUBLICACIONES SOBRE LA TESIS

Comunicaciones a congresos:

1. Heredia M, Tenias JM, Calleja MA, Valenzuela JC, Mira N, Domínguez MV. Factores que contribuyen a la duración de infertilidad de una población de pacientes sometidas a técnicas de reproducción asistida. VI Jornadas de la Sociedad Castellano Manchega de Farmacia Hospitalaria. Albacete, 2011.
2. Heredia M, Tenias JM, Calleja MA, Martín R, Flor A, Dominguez MV. Calidad de vida y factores predictores en pacientes en tratamiento con técnicas de reproducción asistida. 56 Congreso Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Santiago de Compostela, 2011.
3. Heredia M, Tenias JM, Calleja MA, Sánchez M, Fraga M, Mira N. Tolerabilidad de fármacos empleados en técnicas de reproducción asistida. 56 Congreso Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Santiago de Compostela, 2011.
4. Heredia M, Tenias JM, Sánchez M, Martín R, Fraga MD, Flor A. Efectos de la atención farmacéutica en pacientes sometidas a técnicas de reproducción asistida sobre el conocimiento de la medicación y aceptabilidad de las pacientes. 56 Congreso Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Santiago de Compostela, 2011.

Publicaciones en revistas científicas:

1. Heredia M. Hábitos de vida, factores ambientales y fármacos asociados a infertilidad. Rev Aten Farm

En trámite:

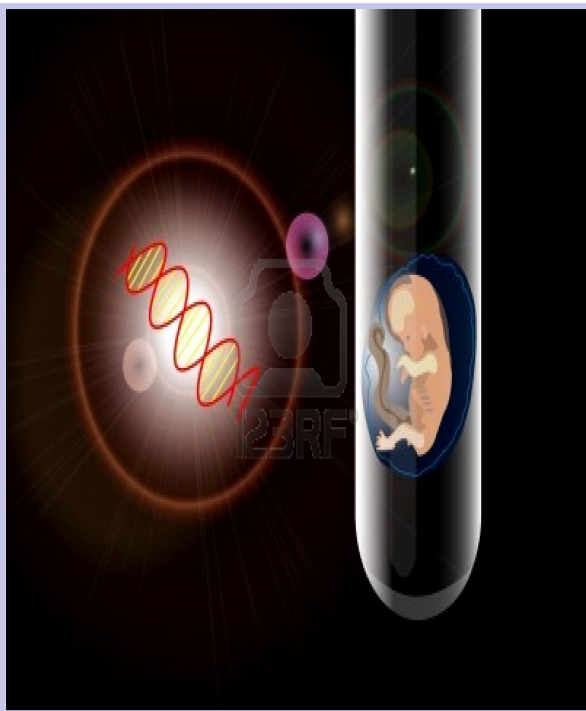
1. Effects of pharmaceutical care for patients with assisted reproduction techniques treatment on medication knowledge and patient acceptability
2. Quality of life and predictor factors in patients undergoing assisted reproduction techniques
3. Duración de infertilidad y factores relacionados en una población de pacientes sometidas a técnicas de reproducción asistida
4. Drug tolerability in assisted reproduction techniques. a longitudinal study.
5. Cambios epidemiológicos en pacientes sometidas a técnicas de reproducción asistida
6. Revisión de las técnicas y protocolos de reproducción asistida
7. Fármacos empleados en técnicas de reproducción asistida

INTRODUCCIÓN

- ▣ Conceptos básicos
- ▣ Factores que afectan a la esterilidad
- ▣ Descripción de las técnicas de reproducción asistida
- ▣ Descripción de los fármacos empleados en técnicas de reproducción asistida
- ▣ Protocolos y pautas de tratamiento
- ▣ Efectos adversos de los fármacos
- ▣ Calidad de vida de las pacientes
- ▣ Atención farmacéutica
- ▣ Regulación de estas técnicas y dispensación desde los servicios de farmacia de hospitales del servicio de salud de castilla la Mancha (SESCAM)
- ▣ Relevancia del tema

2. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

La dificultad para tener hijos, cuando existe un deseo claro de tenerlos, es una situación compleja que deben abordar las parejas. Puede acarrear un nivel de sufrimiento emocional importante junto con sentimientos de angustia, pérdida y frustración¹



Afecta aproximadamente a un 9% de la población mundial² Se cree que puede afectar a 70 millones de parejas en todo el mundo. La Organización Mundial de la Salud estima que una de cada 6 parejas experimenta algún retraso en la concepción³

Es indiscutible que uno de los factores más importantes que han llevado a este incremento es el cambio de las costumbres sociales, fundamentalmente la edad a las que las parejas deciden tener hijos.

2.1 CONCEPTOS BÁSICOS

Se entiende por esterilidad la imposibilidad de concebir tras un año de relaciones sexuales no protegidas y por infertilidad la incapacidad para tener un hijo vivo^{4, 5}

Las causas de la esterilidad son complejas. Pueden tratarse de causas masculinas, femeninas o, como se trata en la mayoría de los casos, de causas mixtas. El estudio de la pareja se basa fundamentalmente en la anamnesis y la exploración física y ginecológica⁶

2.2 FACTORES QUE AFECTAN A LA FERTILIDAD

Control pulsos de GnRH: Un incremento de endorfinas o la oscuridad inhiben la secreción de GnRH⁷.

Ejes endocrinos: La infertilidad en ciclos naturales es casi tres veces más alta en mujeres obesas. De igual modo, éstas son más propensas a fracasar a la hora de conseguir un embarazo con técnicas de reproducción asistida (TRA). Otros factores relacionados son la hiperplasia suprarrenal congénita, afectación de la somatropina y el hipotiroidismo⁷

Edad: En la mujer se produce una menor reserva ovárica a la que se asocia la baja calidad ovocitaria. En el hombre, se producen alteraciones en los parámetros seminales⁷.

Tratamiento frente al cáncer: Cada vez es más frecuente tratar pacientes con cáncer en edades tempranas. Pasado el tratamiento muchas de estos pacientes se plantean la posibilidad de quedar embarazadas⁷.

Otros: factores como el estrés, temperatura escrotal⁸⁻¹⁵, emisión de radiofrecuencias del teléfono móvil¹⁶⁻¹⁸ así como factores inflamatorios e infecciones¹⁹⁻²¹

2.3 DESCRIPCIÓN DE LAS TÉCNICAS DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA

Entendemos por TRA el empleo de métodos de manipulación de uno o varios gametos para la consecución de un embarazo, independientemente de la causa de esterilidad y del grado de manipulación.

INSEMINACIÓN ARTIFICIAL

La inseminación artificial^{22, 23} es un procedimiento de reproducción asistida en el cual se coloca el espermatozoides directamente en el aparato reproductor de la mujer.

Existen dos tipos, dependiendo del origen del semen: a) IAH o IAC (inseminación artificial homóloga o conyugal) y IAD (inseminación artificial con semen del donante).

Dependiendo de dónde dejemos el semen capacitado tendremos diferentes tipos de inseminación: intrauterina, intracervical, intratubárica, intraperitoneal e intrafolicular. La inseminación intrauterina (IIU) es la más utilizada por su sencillez y elevadas tasas de gestación

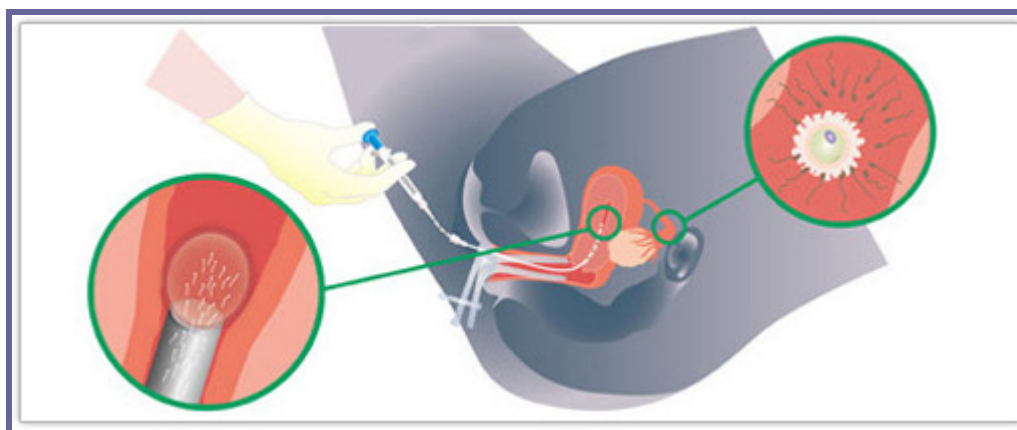


Figura 1. Esquema de realización de inseminación artificial

Indicaciones y requisitos:

Las parejas candidatas deben reunir los requisitos: Contener trompas permeables, recuento de espermatozoides superior a tres millones, con una terazoospermia no inferior a un 4% (criterio estricto de Kruger). Además, habrá que valorar otros factores como el tiempo de esterilidad previo o la edad²³.

FECUNDACIÓN IN VITRO-TRANSFERENCIA EMBRIONARIA (FIV-TE)

Consiste en fecundar los gametos femeninos (oocitos) fuera del organismo de la mujer y la posterior transferencia de los embriones al útero materno²⁴.

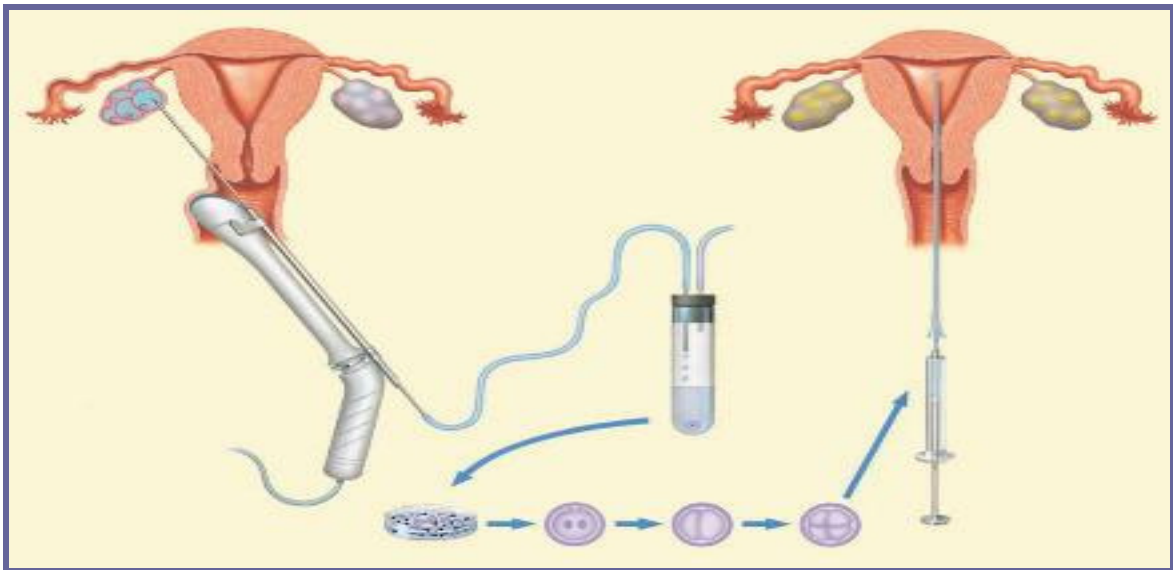


Figura 2. Esquema de realización de fecundación in vitro

Indicaciones:

La principal indicación^{25, 26} es la patología tubárica o la lesión o ausencia de las trompas de Falopio.

Se emplea también en esterilidades de causa masculina cuando ha fracasado la inseminación o cuando el escaso número de espermatozoides móviles así lo aconsejan, en esterilidades de origen inmunológico y en esterilidades de origen desconocido²⁷, cuando otras opciones no han dado resultado, en endometriosis tratadas sin éxito y en caso de anovulación con luteinización folicular.

TÉCNICAS DE INYECCIÓN INTRACITOPLASMÁTICA DE ESPERMATOZOIDES (FIV-ICSI)

Se trata de una variante de la FIV. En esta técnica, una vez obtenidos los ovocitos, se realiza mediante la introducción/inyección de un solo espermatozoide dentro del ovocito. De este modo se evita que los espermatozoides penetren en la zona pelúcida^{28, 29}

La ICSI ha desplazado a otros métodos en los que se precisaba que los espermatozoides interaccionaran con el oolema y no evitaban la inseminación poliespérmica.

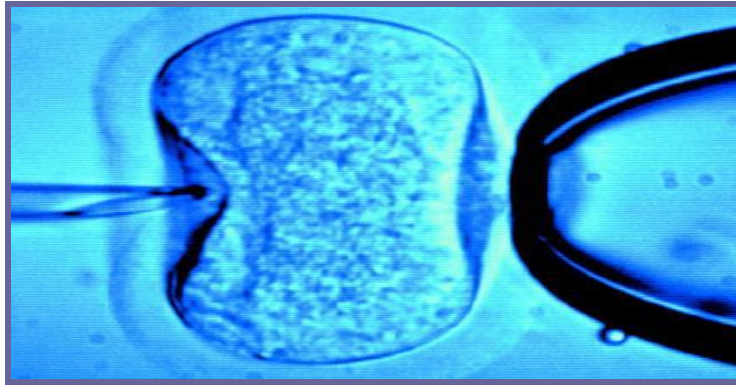


Figura 3. Esquema de realización de inyección intracitoplasmática

Indicaciones

Constituye el tratamiento de elección^{30,31} en casos de oligozoospermia grave, oligoteratozoospermia y azoospermia obstructiva o no obstructiva.

PZD (DISECCIÓN PARCIAL), SUZI (INSEMINACIÓN ZUBZONAL) Y DRILLING (PERFORACIÓN DE LA ZONA PELÚCIDA)

Son métodos indicados²⁶ en casos de infertilidad masculina severa. No obstante la técnica ICSI ha desplazado a estas técnicas.

MADURACIÓN IN VITRO

Consiste en recuperar ovocitos inmaduros de pequeños folículos antrales ováricos no estimulados o minimamente estimulados y cultivar estos ovocitos con su cúmulo en un medio apropiado donde son madurados^{32, 33}

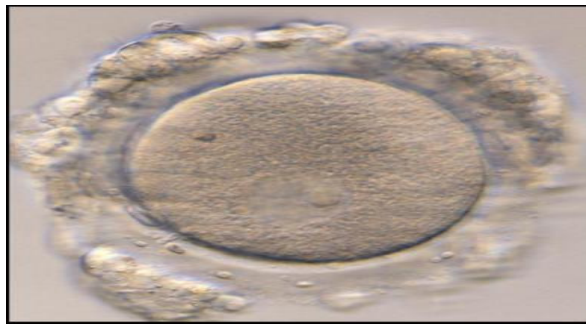


Figura 4. Maduración in Vitro de óvulos

2.4 DESCRIPCIÓN DE LOS FÁRMACOS EMPLEADOS EN TRA

Gonadotropinas

Las gonadotropinas son hormonas que afectan principalmente a las gónadas. Existen tres gonadotropinas esenciales para la reproducción:

1. La FSH y LH (hormona foliculoestimulante y hormona luteinizante) se producen en la hipófisis, su secreción está controlada por la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) producida en el hipotálamo³⁴.

Intervienen en el crecimiento y desarrollo de los folículos ováricos y sobre la producción de hormonas ováricas clave.

La FSH estimula el reclutamiento folicular, el desarrollo de los folículos y la selección de uno de ellos que va a ser el folículo dominante. La LH actúa sobre la etapa final de la maduración folicular y sobre el estallido del folículo, sobre la ovulación; y luego estimula también el cuerpo lúteo para que en la segunda fase del ciclo segregue progesterona.

Las primeras gonadotropinas eran de origen urinario, de orina de mujeres menopausias y de mujeres embarazadas. Posteriormente aparecieron productos purificados y finalmente los obtenidos con técnicas de ADN recombinante (gonadotropinas recombinantes)

Los preparados iniciales de FSH urinaria contenían una cantidad considerable de proteínas urinarias no caracterizadas³⁵ y se administraban intramuscularmente.

Los actuales compuestos de FSH recombinantes (FSHr) estimulan la secreción de estrógenos con una eficacia equivalente e incluso superior y menor necesidad de gonadotropinas^{36, 37}

La hMG (hormona gonadotropina menopáusica humana) ultra purificada contiene FSH y LH. También se ha desarrollado un preparado con LH recombinante³⁸ (LHr) con actividad fisicoquímica, inmunológica y biológica semejante a la LH hipofisaria humana.

Los estudios comparativos entre hMG ultrapurificada y LHr, parecen apuntar a la ausencia de diferencias en eficacia clínica entre ambas gonadotropinas^{39, 40}

Se encuentran comercializados:

1. Fármacos únicamente con hormona FSH:

- FSH recombinante: Folitropina alfa y folitropina beta

2. Fármacos con únicamente LH:

- LH recombinante: Lutropina alfa

3. Mezcla de FSH con LH:

- Mezcla de folitropina 75 UI y hormona luteinizante 25 UI
- Mezcla de folitropina alfa 150 UI y hormona luteinizante 75 UI

2. La hCG (gonadotropina coriónica humana)

En las TRA, se emplea para simular el pico de LH previo a la ovulación una vez que el desarrollo folicular alcance la madurez³⁴.

También se dispone de una forma de hCG recombinante. La dosis equivalente entre ambas es de 250 mcg de la recombinante y 5.000-10.000 de la urinaria^{41, 42}

Los agonistas y antagonistas de la GnRH

La GnRH es un decapeptido que está producido por neuronas del núcleo arcuato del hipotálamo.

A través del sistema portal llega a la hipófisis, donde se une a su receptor localizado en la membrana basal de la célula gonadotropa hipofisaria, induciendo la liberación de FSH y LH³⁴.

1. Agonistas GnRH

Los análogos agonistas de la GnRH³⁴ tienen mayor afinidad por el receptor de la GnRH que la propia GnRH nativa. Cuando se administran se unen a los receptores de la hipófisis e inducen la liberación de gran cantidad de gonadotropinas, FSH y LH, efecto denominado *flare up* o llamarada. Igualmente, su efecto induce la aparición de un mayor número de receptores de la GnRH, fenómeno denominado *Upregulation*⁴³.

Sin embargo, tras su uso de forma mantenida, ocurre una internalización del receptor-molécula GnRH, lo cual conlleva a una disminución del número de receptores, como resultado la hipófisis se hace refractaria a la estimulación por GnRH, conduciendo a una disminución de las gonadotropinas circulantes.

Esta supresión hipofisaria conlleva un tiempo de tratamiento, que como mínimo es de una semana de duración⁴⁴

Todos los agonistas parecen tener la misma eficacia⁴⁵

Se emplean en TRA: buserelina, goserelina, leuprorelina, nafarelina y triptorelina

2. Los antagonistas de la GnRH

Los antagonistas al contrario que los agonistas, actúan de forma competitiva uniéndose al receptor, bloqueándolo y produciendo así una supresión hipofisaria que se caracteriza por ser profunda e inmediata. Este mecanismo de acción permite administrar antagonistas de GnRH en el transcurso de la estimulación ovárica⁴⁶. Este efecto antagónico es sumamente dosis-dependiente en contraposición con los agonistas⁴⁷. Con ellos se consigue en 4-8 horas lo que los agonistas en 12-20 días y además no hay fenómeno de *flare up*.

Tras la aparición de los antagonistas se postularon una serie de ventajas frente a los agonistas⁴⁸⁻⁵⁰: acción inmediata, menor dosis de gonadotropinas, evitaba la formación de quistes, vida media corta (no efectos sobre el embrión), menos días de inyecciones, estimulación más individualizada y menos agresiva, menor incidencia de síndrome de hiperestimulación ovárica.

Sin embargo, la introducción de los antagonistas en la práctica clínica diaria ha sido lenta.

Esto se debe a una serie de inconvenientes. Entre ellos, se dijo que la programación del ciclo era menos flexible, el inicio de la estimulación dependía de la menstruación de la paciente. Sin embargo este inconveniente puede solventarse con el uso de anticonceptivos el mes previo.

Otro problema es que desde que se realizaron los primeros estudios comparativos fase III entre agonistas y antagonistas, han evidenciado de forma mantenida una menor tasa de gestación clínica en el grupo de antagonistas que supone un handicap en el uso de estos compuestos^{51, 52}.

Algunos autores no han encontrado diferencias⁵³⁻⁵⁵, sostienen que estos resultados se deben a que es un nuevo preparado y requiere un tiempo de adaptación y a que se utilizó en pacientes con peor pronóstico.

Los dos antagonistas comercializados tienen la misma eficacia: cetrorelix y ganirelix.

La progesterona

El apoyo de la fase lútea se realiza a todas las mujeres. Se puede realizar con suplementos exógenos de progesterona⁵⁶.

2.5 PROTOCOLOS Y PAUTAS DE TRATAMIENTO

La estimulación ovárica comienza en el día 2-5º del ciclo, previa realización de una ecografía vaginal para descartar cualquier patología ovárica funcional²²

1. INSEMINACIÓN ARTIFICIAL

1. Es posible que las gonadotropinas sean los fármacos más efectivos cuando la inseminación se combina con la hiperestimulación ovárica.
2. En los protocolos para la estimulación ovárica también se han utilizado los análogos de GnRH. Sin embargo, no parece claro el papel para los agonistas de GnRH en los programas de inseminación⁵⁷
3. Más recientemente, en los programas de IA se han propuesto los antagonistas de GnRH como una alternativa a los agonistas de GnRH^{58, 59}. No obstante, se necesitan ensayos futuros para determinar si van a desempeñar un papel en los programas de hiperestimulación ovárica.
4. La hormona hCG se administra cuando el tamaño folicular medio sea de 17,5 mm y se programa la inseminación ó inseminación doble.
5. El soporte de la fase lútea se realiza mediante la administración de progesterona comenzando la noche de la segunda inseminación hasta la semana 10-12 de embarazo.

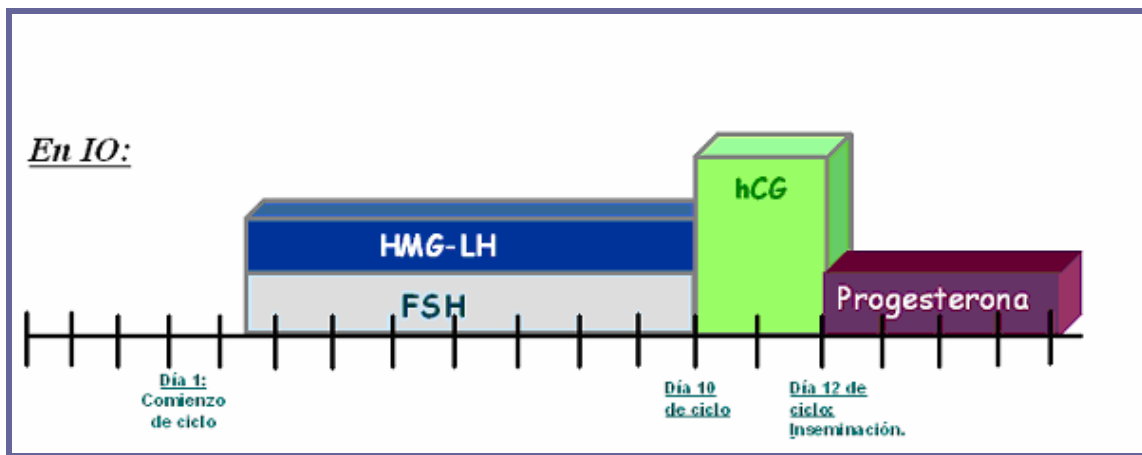


Figura 5. Esquema de tratamiento farmacológico en la técnica de inseminación artificial

2. FECUNDACIÓN IN VITRO E INYECCIÓN INTRACITOPLASMÁTICA DE ESPERMATOZOIDES

1. La FSH_r se administra de forma diaria como inyecciones subcutáneas para inducir el crecimiento de folículos múltiples en los ovarios.

2. La hormona LH_r puede servir, combinada con la FSH_r, como una opción para la hMG⁶⁰. La entrada de la LH en el arsenal terapéutico ha dado lugar a un debate científico acerca del posible beneficio de su administración como suplemento a la FSH. Prueba de ello es la publicación de numerosos estudios que analizan este aspecto.

3. Agonista o antagonista de GnRH, que disminuye el número de receptores de la glándula pituitaria para prevenir el pico prematuro de LH y mejoraron enormemente la eficacia⁶¹

a) Agonistas GnRH⁶²⁻⁶⁵. Hay diferentes protocolos:

- Protocolo largo⁶⁶⁻⁶⁷: es el más difundido. Se usa agonista desde el día 21-22 del ciclo anterior (mitad de fase lútea).

- Protocolo corto (flare): se inicia el primer día de la menstruación
 - Protocolo microflare: se inician microdosis de agonista el primer o segundo día del ciclo o segundo o tercer día de haber finalizado los anticonceptivos⁶⁸.
- b) Los antagonistas de la GnRH
- En dosis múltiple⁶⁹ es denominado protocolo de Lubeck. Consiste en la administración diaria de antagonista desde el sexto día de la estimulación ovárica con gonadotropinas hasta el día del hCG incluido^{70, 71}.
 - Desarrollado por Olivennes y cols. También conocido como "protocolo francés". Consiste^{72,73} en la administración de una única dosis de antagonista.

5. La hCG se ha utilizado para imitar la elevación brusca de la LH endógena, debido a que hay semejanzas estructurales considerables entre la hCG y la LH humana, por lo que ambas hormonas estimulan el mismo receptor⁷⁴.

La recuperación de ovocitos se realiza habitualmente a las 36 horas de su administración^{75, 76}

6. La progesterona

2.6 EFECTOS ADVERSOS DE LOS FÁRMACOS

La mayoría de las revisiones bibliográficas relativas a la seguridad y efectos adversos de gonadotropinas se refieren a su seguridad a largo plazo⁷⁷, como posible relación con tumores (cáncer ovárico epitelial, borderline y no epitelial, cáncer de mama)⁷⁸⁻⁸⁷ seguridad del embrión^{88, 89} (embarazo ectópico⁹⁰, cesáreas, nacimientos pretérmino, defectos congénitos⁹¹), síndrome de hiperestimulación ovárica⁹²⁻¹¹³ y riesgo de embarazos múltiples¹¹⁴⁻¹¹⁶.

Se han documentado casos de trombosis venosa¹¹⁷⁻¹¹⁹ uno de episodio maniaco¹²⁰, casos de alteraciones tiroideas secundarias^{121, 122}. Un caso de cistitis y peritonitis lúpica¹²³, un caso de porfiria intermitente aguda¹²⁴, exacerbación de lupus sistémico¹²⁵ y otras.

El efecto adverso más temido en las técnicas de reproducción asistida con estimulación ovárica controlada es el síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO). Se trata de una complicación iatrogénica en la que parece probable que se liberen sustancias vasoactivas secretadas por los ovarios¹¹³.

2.7 CALIDAD DE VIDA DE LAS PACIENTES

Asistimos en la actualidad a un gran auge del enfoque de la enfermedad dentro de un contexto más "personal", en el que se considera tanto los factores psicológicos, como los sociales, y la implicación que la presencia de la misma tiene en la vida del paciente, o más concretamente en su "calidad de vida".

Esta nueva perspectiva intenta situar la enfermedad desde el punto de vista del paciente.

No hay que olvidar que los problemas de fertilidad causan consecuencias sociales y psicológicas en las pacientes y que estos a la vez pueden ser una dificultad a la hora de conseguir concebir un hijo.

Además mejorar la calidad de vida de los pacientes es un principio central en la atención farmacéutica, definida como "la provisión responsable del tratamiento farmacológico con el propósito de alcanzar resultados concretos que mejoren la calidad de vida del paciente".

Una de las formas de demostrar el valor agregado de los servicios farmacéuticos, por medio de la atención farmacéutica, es a través de la detección de mejoras en la calidad de vida de los pacientes relacionada con la salud (CVRS).

Con el fin de establecer de manera objetiva la calidad de vida del paciente sometido a técnicas de reproducción asistida, se pueden emplear escalas validadas que puedan constituir una herramienta de valoración clínica. Estas escalas tienen la ventaja de ser autoevaluadas.

2.8 ATENCIÓN FARMACEUTICA

La "Atención Farmacéutica" (AF), según Strand, es la práctica en la que el farmacéutico asume la responsabilidad de las necesidades farmacoterapéuticas del paciente y responde de este compromiso ante el propio paciente, su familia, el equipo multidisciplinario y la sociedad. La AF puede definirse por tanto como el modelo de actuación profesional responsable que integra las actividades tradicionales y clínicas del farmacéutico, junto con las normas deontológicas.

La finalidad es contribuir a mejorar la salud y calidad del paciente mediante el uso seguro y eficiente de los medicamentos. Se trata de mejorar la efectividad, la seguridad y el uso apropiado de los medicamentos. Esto implica la identificación, resolución y prevención de los problemas, potenciales o reales, relacionados con los medicamentos y los productos sanitarios.

La "Atención Farmacéutica a los pacientes externos" se ha convertido en una actividad muy importante en los servicios de farmacia hospitalaria debido tanto a la repercusión asistencial (asegurar el buen uso de los medicamentos), como al gran impacto económico que representa.

Esta actividad permite una mejor integración del farmacéutico en el equipo asistencial, ofreciendo una atención multidisciplinar al paciente; y finalmente hace posible una mayor implicación del farmacéutico en el tratamiento y participación de los resultados clínicos, desarrollando técnicas de educación sanitaria e información sobre los tratamientos.

Con el fin de informar sobre el tratamiento farmacológico del paciente, conseguir la adherencia al mismo, garantizar la correcta conservación y administración de los medicamentos, establecer el seguimiento farmacoterapéutico del paciente, detectar las posibles incidencias, problemas o errores asociados al uso de medicamentos, articular la comunicación e intercambio de información entre el farmacéutico y el equipo asistencial y optimizar los recursos sanitarios disponibles. Siempre de acuerdo a la legislación vigente, de ámbito estatal o autonómico, que le sea de aplicación.

2.9 REGULACIÓN DE ESTAS TÉCNICAS Y DISPENSACIÓN DESDE LOS SERVICIOS DE FARMACIA DE HOSPITALES DEL SERVICIO DE SALUD DE CASTILLA LA MANCHA (SESCAM)

La ley 35/1988 regula estas técnicas de reproducción asistida humana cuando estén científica y clínicamente indicadas y se realicen en centros y establecimientos sanitarios y científicos autorizados y acreditados y por equipos especializados.

Prestaciones incluidas

- Inseminaciones (IA) con semen homólogo
- Fecundación in vitro convencional (FIV)
- Fecundación in vitro con microinyección espermática (FIV-ICSI)
- Aspirado testicular (TESA) y biopsia testicular.
- Diagnóstico Genético Preimplantacional (tras dictamen individual, caso por caso favorable de la Comisión) (DGP)

Prestaciones no incluidas

- Infección virus inmunodeficiencia humana (VIH), Virus Hepatitis C (VHC) y hepatitis B (VHB), en cualquiera de los miembros de la pareja.
- Por consiguiente, lavado Seminal de pacientes VIH, VHB y VHC.
- Semen de donante y donación de ovocitos

Número de ciclos: Se contemplan 6 ciclos de IA y 3 ciclos de FIV ó FIV-ICSI.

REQUISITOS DE LAS USUARIAS CON PRESTACIONES INCLUIDAS

- Pacientes mayores de 18 años y menores de 40 años con indicación de TRA, con esterilidad primaria o secundaria con nueva pareja.
- Pacientes menores de 38 años con esterilidad secundaria y un solo hijo.

DISPENSACIÓN

La dispensación de medicamentos para pacientes del Servicio de Salud de Castilla la Mancha (SESCAM) sometidas a técnicas de reproducción asistida se efectúa desde el 25 de julio de 2005, a través de los Servicios de Farmacia Hospitalaria. Para la dispensación de los tratamientos en los Servicios de Farmacia Hospitalaria se facilita el informe clínico por el especialista responsable de la indicación.

Se incluyen además los datos identificativos del centro, del especialista responsable y del paciente, la relación detallada de los medicamentos que se van a emplear.

2.10 RELEVANCIA DEL TEMA

Nos encontramos por tan tanto desde junio del 2005, ante la medida novedosa por parte del Servicio de Salud de Castilla la Mancha de la dispensación de esta medicación desde los Servicios de Farmacia de hospitales de dicha comunidad, siendo anteriormente a esta fecha dispensados desde las oficinas de farmacia.

Aunque todavía no se han realizado estudios al respecto, esta medida podría conllevar no solo un importante ahorro económico sino también un mayor control y seguimiento de la medicación.

A esto hay que sumarle, como se pretende reflejar en este estudio, que se trata de un grupo de pacientes que podrían beneficiarse de recibir atención farmacéutica. Esto se basa en diversos hechos. Por una parte, se trata de técnicas complejas con numerosas pruebas complementarias, por lo que las pacientes no siempre pueden asimilar toda la información facilitada por el facultativo en la consulta y requieren un apoyo informativo posterior. Además requieren numerosos fármacos con distintas formas de conservación y administración en los que es muy importante el momento estricto de su administración y el cumplimiento de la paciente para alcanzar el éxito del tratamiento. Por otra parte, la capacidad reproductiva es un aspecto muy privado que requiere una intimidad, la cual se proporciona desde la consulta de atención farmacéutica.

Hasta ahora, los estudios que han evaluado la calidad de vida en las pacientes con problemas de infertilidad que se someten a TRA son escasos.

Tras realizar una búsqueda en los principales repertorios bibliográficos (MEDLINE, EMBASE) solamente encontramos 11 estudios originales ¹²⁶⁻¹³⁶ que analizan la relación entre infertilidad y CVRS en mujeres o parejas infértiles que se someten a algún tipo de TRA

La mayoría de los estudios recuperados utilizan el cuestionario SF36 para medir la CVRS y el resto utiliza bien cuestionarios propios (cuestionario creados ad hoc) u otros instrumentos genéricos de calidad de vida (WHOQOL, Qual, QWB-SA). Algunos de los estudios están realizados en contextos culturales muy diferentes al nuestro (Irán, Emiratos Árabes, Brasil) por lo que son difícilmente extrapolables. En Europa se han realizado estudios en Polonia, Reino Unido e Italia y solamente uno en Estados Unidos.

Los resultados muestran que en general la mujer presenta una peor CVRS respecto a su pareja, que la CVRS empeora con un menor nivel educativo, una mayor duración de la infertilidad y un mayor número de intentos previos de FIV.

Sin embargo, los estudios son de diseño transversal, y presenta una metodología pobremente desarrollada (en algunos de ellos no puede saberse con qué instrumento se ha medio la CVRS, por ejemplo).

Solamente un estudio analiza de forma específica el posible papel del tratamiento en la calidad de vida de estas pacientes¹³².

Respecto a la seguridad de los fármacos, Los ensayos clínicos están diseñados para probar la eficacia y seguridad de las terapias que se han de introducir en la práctica clínica pero los estudios observacionales bien diseñados y sin un promotor comercial, serían más convenientes para detectar y evaluar la asociación de una terapia con posibles reacciones adversas a medicamentos (RAMs)

Actualmente diferentes iniciativas se han puesto en marcha para promover la transparencia de los estudio observacionales de seguridad¹³⁷.

Tras una búsqueda exhaustiva en las principales bases bibliográficas (PubMed, EMBASE) mediante le término 'infertility therapy' combinado con los descriptores de los fármacos más utilizados en este tipo de terapia ('gonal f', 'synarel', 'orgalutran', 'cetrotide', 'puregon', 'menopur') se identificaron 443 artículos

De estos, la mayoría analizan la seguridad y efectos adversos de gonadotropinas a largo plazo. Solamente 29 analizan los efectos adversos de los fármacos a corto plazo. La mayoría de artículos se centran en la satisfacción o comodidad de administración¹³⁸⁻¹⁴² de las pacientes y del personal de enfermería¹⁴³, conveniencia¹⁴⁴⁻¹⁴⁷ tolerancia^{148,149} aparición de reacciones alérgicas¹⁵⁰⁻¹⁵⁵ y tolerabilidad local¹⁵⁶⁻¹⁶⁴ de los fármacos en relación a su diferente presentación o vías de administración. Únicamente tres artículos describen el perfil de efectos generales¹⁶⁵⁻¹⁶⁶

Sin embargo, no localizamos ningún artículo que comparara estos indicadores entre los diferentes fármacos disponibles actualmente ni los efectos adversos producidos por los mismos. Solamente un estudio¹⁶⁷ menciona el efecto combinado de fármacos, en el que solo contempla la combinación de cetrorelix y folitropina alfa en cuanto a tolerabilidad local

A pesar de la escasez de evidencias, las bases de sumarios como UptoDate¹⁶⁸ asumen la seguridad mostrada en los ensayos clínicos para este tipo de fármacos afirmando que no producen efectos a corto plazo, salvo pequeñas molestias transitorias.

Por todo ello, con este proyecto se propone un seguimiento riguroso de los efectos adversos a corto plazo y posibles interacciones de estos fármacos junto con la novedosa utilización de la encuesta específica de CVRS de pacientes sometidas a TRA. Este cuestionario se denomina fertiQol. Se trata de un cuestionario validado internacionalmente, presentado en el último congreso de Fertilidad Americano, del que todavía no hay ningún estudio publicado en España. Este cuestionario de complementaria con el SF36.

Dado que el porcentaje de pacientes sometidas a estas técnicas parece ir en aumento, este estudio podría ayudar a mejorar nuestra atención como personal sanitario a posteriores pacientes.

HIPÓTESIS

3. HIPÓTESIS:

Es bien conocido que los tratamientos actuales intentan mejorar o afectar lo menos posible a la calidad de vida de los pacientes. Esta calidad de vida se ve afectada por factores que variarán en función de cada patología. Por ello nos planteamos si los factores tanto físicos (efectos adversos de los fármacos) como mentales podrían estar implicados en la calidad de vida y la si la calidad podría influir en la tasa de éxito y de abandono.

Se cuestiona además si la atención farmacéutica permite una mejora en la administración de los fármacos y aumento de la satisfacción por parte de las pacientes.

Parece razonable hipotetizar que los fármacos podrían tener un mayor número de efectos adversos que los esperados según su ficha técnica y que diferentes variables podrían predecir la aparición de los mismos.

OBJETIVOS

4. OBJETIVOS:

El objetivo general es estimar la magnitud y factores asociados a la calidad de vida, el conocimiento de la medicación y la frecuencia de efectos adversos en las mujeres sometidas a terapias de reproducción asistida dentro del área de influencia del Hospital General La Mancha-Centro

Objetivos específicos:

1. Describir las variables relacionadas con la patología en las pacientes sometidas a TRA y su evolución durante el periodo 2005-2010.
2. Cuantificar el grado de conocimiento de las pacientes de la medicación necesaria para su tratamiento (indicación, dosis, forma de administración, conservación y efectos adversos) en la primera visita y posteriormente tras la atención farmacéutica.
3. Evaluar la satisfacción de la paciente respecto a la atención recibida en el Servicio de Farmacia Hospitalaria.
4. Monitorizar la frecuencia, naturaleza, intensidad de los efectos adversos.
5. Determinar los factores relacionados con la paciente y el tratamiento que se asocian a la aparición de los efectos adversos.
6. Estimar el nivel de calidad de vida de las mujeres con infertilidad así como su relación con diferentes variables.
7. Analizar la influencia de los efectos adversos en la calidad de vida de los pacientes y la relación de la calidad de vida con la tasa de éxito.

MATERIAL Y MÉTODOS

- ▶ Diseño del estudio
- ▶ Ámbito y sujetos del estudio
- ▶ Criterios de inclusión y exclusión
- ▶ Variables del estudio
- ▶ Consideraciones éticas
- ▶ Estrategia de análisis

5. MATERIAL Y MÉTODOS:

5.1 DISEÑO DEL ESTUDIO:

Con el fin de conseguir los objetivos propuestos y anteriormente descritos, se diseñó un estudio observacional ambispectivo con una cohorte prospectiva desde 1 de febrero de 2009 a 1 de febrero de 2010, cohorte retrospectiva desde 1 de julio de 2005 a 1 de febrero de 2009 y cohorte ambispectiva desde 1 de mayo de 2005 hasta 1 de febrero de 2010.

5.2 AMBITO Y SUJETOS DEL ESTUDIO:

Pacientes que cumplieran los requisitos de inclusión a las que se les dispensó medicación en el Servicio de Farmacia del Hospital General La Mancha-Centro, en Alcázar de San Juan cuyo área de referencia comprende 29 municipios de las provincias de Ciudad Real, Cuenca y Toledo con una población de 216.889 habitantes (población referida a 1 de enero de 2010 por el Instituto Nacional de Estadística).

El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital La Mancha-Centro.

A los pacientes se les informó mediante un consentimiento informado que firmaron para participar en el estudio (anexo I). En todo momento se respetó y se garantizó la confidencialidad de la información obtenida y se siguieron las condiciones exigidas en la Ley 15/1999 de Protección de Datos Personales.

5.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN:

Criterios de inclusión

Pacientes que cumplieran criterios de prestaciones incluidas por el SESCOAM:

- Pacientes mayores de 18 años y menores de 40 años con indicación de tratamiento de reproducción asistida, con esterilidad primaria o secundaria con nueva pareja.
- Pacientes menores de 38 años con esterilidad secundaria y un solo hijo.

Se contemplaron 6 ciclos de IA y 3 ciclos de FIV ó FIV-ICSI

Criterios de exclusión

- Pacientes que no quisieron participar en el estudio

5.4 VARIABLES DEL ESTUDIO:

Las variables explicativas se seleccionaron tras la revisión bibliográfica y en bases a criterios de plausibilidad clínica y biológica.

Como variables explicativas se recogieron:

- Factores sociodemográficas: edad, origen y lugar de residencia y situación laboral.
- Factores relacionados con la patología de base: tipo de infertilidad, causa de esterilidad, años de esterilidad, índice de masa corporal, parámetros analíticos y hábitos de vida y medicación previa.
- Protocolo empleado y tipo de tratamiento, del cual se analizó tanto el fármaco como su forma de administración, presentación, combinación de fármacos, número de ciclos, abandonos y el éxito del tratamiento.

VARIABLES DE ESTUDIO	COHORTE RETROSPECTIVA	COHORTE PROSPECTIVA/AMBISPECTIVA
SOCIODEMOGRÁFICAS	Edad, municipio de residencia	Edad, situación laboral, municipio de residencia
PARÁMETROS CLÍNICOS	tipo esterilidad, factores esterilidad, años esterilidad, datos analíticos	IMC, tipo esterilidad, factores esterilidad, años esterilidad, datos analíticos
VARIABLES CLÍNICAS		Hábitos tóxicos, antecedentes personales
FÁRMACOS, DOSIS, PROTOCOLO, NÚMERO CICLOS	Fármacos, dosis, protocolo, número de ciclos	Fármacos, dosis, protocolo, número de ciclos
EFFECTOS ADVERSOS		Efectos adversos
CALIDAD DE VIDA		Calidad de vida
ABANDONOS, ÉXITO	Abandonos, éxitos	Abandonos, éxitos
INFORMACIÓN AL PACIENTE		Encuesta conocimiento inicial y tras la explicación de la medicación
ENCUESTA SATISFACCIÓN		Encuesta satisfacción

1. Variables sociodemográficas:

- Edad (años) variable cuantitativa continua
- Situación laboral (activo ó pasivo): variable cualitativa (categórica) ordinal
- Municipio de residencia: variable cualitativa nominal

Todas estas variables se recogieron en la cohorte prospectiva de la entrevista personal al inicio del tratamiento (primer día del primer ciclo en el que se incluye en el estudio).

En la cohorte retrospectiva se recogió la edad y municipio de residencia a partir de los datos de admisión del hospital.

2. Parámetros clínicos:

- Índice de masa corporal (Kg/m^2): variable cuantitativa continua
- Tipo de esterilidad: variable cualitativa (categórica) ordinal
- Factores de esterilidad: variable cualitativa (categórica) nominal
- Años de esterilidad: variable cuantitativa continua
- Datos analíticos (niveles hormonales, número espermatozoides, motilidad): variable cuantitativa continua

El índice de masa corporal se calculó a partir del peso y altura de las pacientes obtenidos en la entrevista inicial (primer día del primer ciclo en el que se incluyó en el estudio) de la cohorte prospectiva

El resto de parámetros clínicos se obtuvieron de la historia médica. Esta historia fue entregada por los pacientes cuando acuden al Servicio de Farmacia por primera vez.

Se recogieron estos datos tanto de los pacientes prospectivos como de la cohorte retrospectiva (cuyas historias se encontraban archivadas en el Servicio de Farmacia).

3. Variables clínicas:

- Hábitos tóxicos y estilo de vida:
 - Tabaquismo (número de cigarrillos/día): variable cuantitativa discreta
 - Deporte (número de horas semanales): variable cuantitativa continua.
 - Horas de sueño diarias: variable cuantitativa continua
 - Consumo de cafeína (tazas de café/día): variable cuantitativa discreta

- Antecedentes personales:
 - Número de abortos: variable cuantitativa discreta
 - Consumo de fármacos: variable cualitativa nominal

Las variables clínicas se recogieron en la entrevista inicial de las pacientes (primer día del primer ciclo en el que se incluye en el estudio). Estos datos por tanto solo se recogieron en las pacientes prospectivas.

Las variables sociodemográficas, parámetros clínicos y variables clínicas se recogieron en el anexo II

4. Fármacos, dosis, protocolos de tratamiento y número de ciclos:

Se anotaron los fármacos que han requerido las pacientes, así como dosis, tipo de protocolo y número de ciclos (anexo II)

5. Efectos adversos:

Se realizó un estudio prospectivo longitudinal de cohortes en panel de la seguridad y tolerabilidad de los fármacos

En el seguimiento de las pacientes a través de consecutivas visitas, se las interrogó mediante una encuesta estructurada y guiada (anexo IV) por el personal farmacéutico que revisó un listado de posibles efectos adversos asociados a estos fármacos. Se anotó además la fecha de las visitas y fármacos que tomaba en ese momento.

8. Calidad de vida:

Para medir esta variable se utilizaron dos autocuestionarios de calidad de vida: "fertiQol" y "SF36"

Se proporcionaron el primer día de dispensación de la medicación del primer ciclo de tratamiento (estos autocuestionarios se encuentran en el anexo V):

SF-36 Health Survey, SIP (Sickness Impact Profile) es una encuesta genérica. Engloba dos dimensiones fundamentales en CVRS, la física (la cual contiene las subescalas "función física", "rol físico", "dolor corporal" y "salud general") y la dimensión de salud mental (la cual contiene las subescalas "vitalidad", "función social", "rol emocional" y "salud mental"). Es un cuestionario que ha sido validado en español¹⁶⁹.

El cuestionario fertiQol es un cuestionario específico de infertilidad validado internacionalmente y traducido a 10 idiomas (<http://www.fertiqol.org/>). Consiste en 34 preguntas (dos adicionales de satisfacción global con la salud física y calidad de vida). Tiene dos secciones, "core fertiQol" y "tratamiento fertiQol". "Core fertiQol incluye los dominios: "emocional" (6 preguntas), "cuerpo/mente" (6 preguntas), "relacional" (6 preguntas) y "social" (6 preguntas).

La dimensión "tratamiento fertiQol" las escalas: "ambiente" (6 preguntas) y "tolerabilidad" (4 preguntas). La subescala "emocional" se refiere a las experiencias individuales comúnmente asociadas a los problemas de fertilidad (como envidia y resentimiento, tristeza o depresión). La subescala "cuerpo-mente" a los síntomas físicos como el dolor o cansancio y trastornos de comportamiento o cognitivos como falta de concentración, afectación de las actividades diarias o de los planes de vida. La subescala "relacional" indica problemas maritales, problemas sexuales, de comunicación o convivencia. La subescala "social" mide la afectación en las interacciones sociales como inclusión social, estigma, apoyo o expectativas. El "ambiente" se refiere a la calidad en el tratamiento y las interacciones con el personal sanitario mientras que la "tolerabilidad" a los síntomas tanto físicos como mentales y afectación de la vida rutinaria diaria como consecuencia del tratamiento. El cuestionario se rellena en 10-15 minutos. Las preguntas se puntúan en base a 5 posibles respuestas.

En ambos cuestionarios el rango de las puntuaciones finales es de 0 a 100. Una mayor puntuación se traduce en una mayor calidad de vida

9. Información al paciente

Uno de los pilares del proceso de dispensación lo constituye la información personalizada del medicamento, que constituye el conocimiento que debe tener el paciente sobre su tratamiento.

El servicio de "atención farmacéutica en TRA" fue ofertado a los pacientes mediante dos vías:

- De forma activa, durante el período de dispensación
- De forma pasiva, mediante folletos informativos (anexo VII)

Para comparar la diferencia de conocimiento sobre la medicación antes y después de la AF, se elaboró un cuestionario con la información mínima que debe conocer el paciente de acuerdo a la bibliografía disponible¹⁷⁰⁻¹⁷⁵.

Se realizó dicho cuestionario a las pacientes al inicio, y en cada visita para saber el nivel del conocimiento de la medicación antes y después de la información suministrada por el farmacéutico a las pacientes.

En el anexo VI aparece el cuestionario de conocimientos y en el VII los folletos informativos facilitados a las pacientes.

10. Abandonos y tasa de éxito: La tasa de éxito de las pacientes fue facilitado por la clínica de reproducción asistida

11. Encuesta de satisfacción: Se entregó a las pacientes el quinto día del primer ciclo (Anexo VIII)

5.5 CONSIDERACIONES ÉTICAS

- Las pacientes firmaron un consentimiento informado (Anexo I)
- La información fue facilitada a todas las pacientes independientemente de participar o no en el estudio
- Las pacientes con efectos adversos o interacciones farmacológicas fueron informadas y estos se trataron de minimizar o solventar.
- En todo momento se guardó la confidencialidad de las pacientes.

5.6 ESTRATEGIA DE ANÁLISIS

Fase descriptiva: Se resumieron las diferentes variables del estudio utilizando los estadísticos descriptivos apropiados a su naturaleza:

- Variable cuantitativas: medidas de tendencia central (media o mediana, según la distribución gaussiana o no de los datos) y de dispersión (desviación estándar o intervalo intercuartílico, IQR, acompañando a la media o mediana respectivamente).
- Variables cualitativas: frecuencias absolutas y relativas, expresadas como porcentajes

- Métodos gráficos de resumen de las variables

Las variables cualitativas se resumieron gráficamente mediante histogramas y diagramas de cajas (box-plot) y las cualitativas con diagramas de sectores y de barras.

Fase analítica

1. Análisis bivalente

Se relacionaron las diferentes variables de resultado (calidad de vida, conocimientos de la medicación, frecuencia de efectos adversos) con sus posibles determinantes (edad, tiempo de infertilidad, técnica de reproducción asistida,..Etc) mediante técnicas de inferencia estadística:

- Variable resultado cuantitativa (por Ej. SF36) y variable explicativa cualitativa (por Ej., tipo de técnica de reproducción asistida) o viceversa. Se realizaron los contrastes mediante la t de Student o el análisis de varianza (ANOVA) o sus equivalentes no paramétricos (U de Mann-Whitney y Kruskal-Wallis).
- Variable de resultado y explicativa cuantitativas: se utilizaron pruebas de correlación (coeficiente de correlación lineal de Pearson o el coeficiente de correlación no paramétrico de Spearman, en caso de no linealidad entre ambas variables)

- Variable resultado y explicativa cualitativas (dicotómicas o politómicas). Se aplicaron pruebas de JI cuadrado o el test exacto de Fisher en tablas de 2x2 con un número de efectivos esperados inferior a 5.

2. Análisis multivariante

- Variable de resultado cuantitativa (Por Ej. SF36)

Mediante un modelo de regresión lineal múltiple (RLM), se identificaron qué variables explicativas se relacionaban con los niveles de calidad de vida.

El modelo se construyó con una estrategia hacia delante (forward) utilizando un criterio de entrada $p < 0,05$ y un criterio de salida $p > 0,10$.

- Variable de resultado cualitativas (por Ej. reacciones adversas graves)

Con uno o varios modelos de regresión logística no condicional se seleccionaron las variables relacionadas de forma significativa con la aparición de reacciones adversas graves.

La modelización se llevó acabo con una estrategia equivalente a la de la RLM utilizando la verosimilitud del modelo como criterio estadístico.

En el análisis multivariante de efectos adversos se tuvo en consideración la naturaleza longitudinal de los datos (medidas repetidas en los diferentes pacientes llevadas a cabo en diferentes momentos: estudio prospectivo longitudinal en panel). Mediante ecuaciones de estimación generalizadas (modelos GEE) se calcularon las asociaciones ajustadas entre la toma de fármacos y la incidencia de efectos adversos. Utilizamos una matriz de correlaciones intercambiable, estimando un modelo GEE para cada grupo de efectos adversos. La magnitud de la asociación se estimó mediante la Odds Ratio (OR). En cada modelo se introdujeron variables interaccionantes seguidas de variables confusoras.

Todas las estimaciones realizadas en la fase analítica fueron acompañadas de su correspondiente intervalo de confianza del 95% (IC95%). Las pacientes que suspendieron voluntariamente el tratamiento así como pérdidas de pacientes por traslados durante el estudio fueron analizadas hasta el momento en que se pudo obtener datos.

Los cálculos se realizaron con los programas estadísticos PASW 18.0 (SPSS Inc. Chicago, Illinois, USA) y STATA versión 11.0 (Stata Corp. LP, USA).

RESULTADOS

- ▣ Datos epidemiológicos y descriptivos de las pacientes
- ▣ Atención farmacéutica
- ▣ Efectos adversos
- ▣ Calidad de vida

6. RESULTADOS:

6.1 DATOS EPIDEMIOLÓGICOS Y DESCRIPTIVOS DE LAS PACIENTES

En el hospital de la Mancha-Centro, entre mayo del año 2005 y febrero del 2010, se ha dispensado medicación a 252 pacientes. De ellos 191 fueron retrospectivos (75,8%), 37 prospectivos (14,7%) y 24 ambispectivos (9,5%). El porcentaje de pacientes inmigrantes supuso el 4,2% (Tabla 1).

Tabla 1. Distribución de las pacientes por diseño, nacionalidad, población y año de entrada en el estudio

VARIABLES	N (%)
Diseño	
<i>Retrospectivo</i>	191 (75,8%)
<i>Ambispectivo</i>	24 (9,5%)
<i>Prospectivo</i>	37 (14,7%)
Nacionalidad	
<i>Inmigrantes</i>	13 (4,2%)
<i>Españolas</i>	238 (95,8%)
Municipio de residencia	
<i>Alcázar de San Juan</i>	77 (30,6%)
<i>Campo de Criptana</i>	39 (15,5%)
<i>Socuéllamos</i>	22 (8,7%)
<i>Pedro Muñoz</i>	20 (7,9%)
<i>Villarta de San Juan</i>	13 (5,2%)
<i>Herencia</i>	17 (6,7%)
<i>Otros</i>	64 (25,4%)
Año de entrada	
<i>2005</i>	33 (13,1%)
<i>2006</i>	77 (30,6%)
<i>2007</i>	61 (24,2%)
<i>2008</i>	39 (15,5%)
<i>2009</i>	37 (14,7%)
<i>2010</i>	5 (2,0%)

Datos expresados como N (%). Datos desde 1 mayo de 2005 hasta 1 de febrero de 2010.

Edad de las pacientes (Tablas 2 y 3)

La mediana de edad de las mujeres fue de $34,0 \pm 3,9$ años. La distribución en hombres (Edad media 34,85 años; Desviación típica 4,49 años; N 201 pacientes) y mujeres (Edad media 34,95 años; Desviación típica: 4,49 años; N 201 pacientes) se muestra en las Figuras 6 y 7.

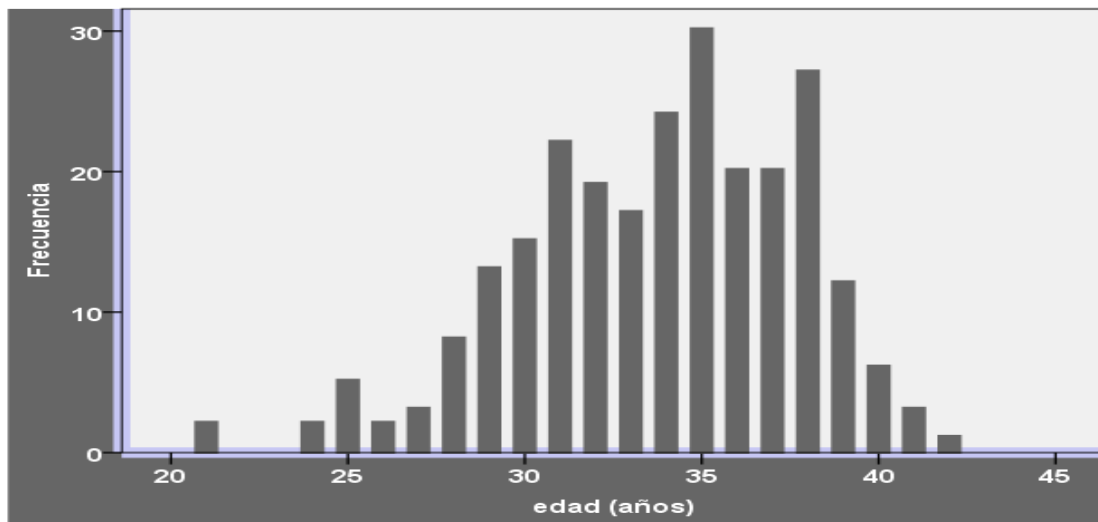


Figura 6. Representación de la distribución de edad en las mujeres.

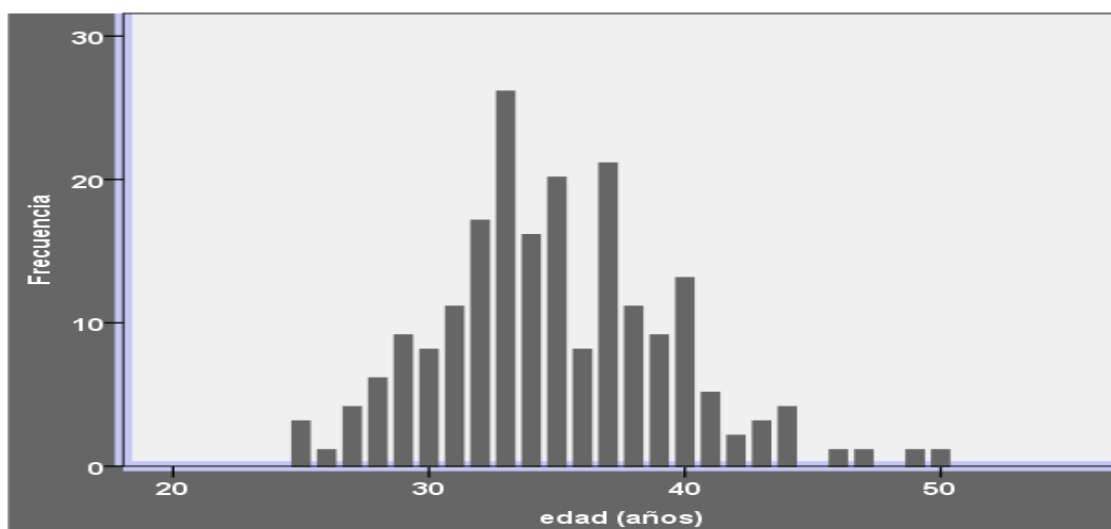


Figura 7. Representación de la distribución de edades en los hombres.

Tabla 2. Estratificación de la edad de las pacientes por localidad, nacionalidad y año de entrada en el estudio

VARIABLES		N	MEDIA EDAD \pm SD	p
Por localidad residencia	<i>No urbano</i>	165	33,8 \pm 4,0	0,38
	<i>urbano</i>	86	33,6 \pm 3,7	
Por nacionalidad	<i>Árabe</i>	1	38,0 \pm 3,8	0,54
	<i>Española</i>	138	33,8 \pm 5,7	
	<i>Rumana</i>	12	33,5	
Por años	<i>2005</i>	33	34,0	0,38
	<i>2006</i>	77	33,7	
	<i>2007</i>	61	34,0	
	<i>2008</i>	38	32,5	
	<i>2009</i>	37	34,4	
	<i>2010</i>	5	34,8	

Datos expresados como N y mediana de edad (años) \pm SD (desviación estándar). Datos desde 1 mayo de 2005 hasta 1 de febrero de 2010

Tabla 3. Distribución de las pacientes estratificado por rangos de edad y años 2005-2010

	Rangos de edad (años)					
	20 - 25	26 - 29	30 - 34	< 35	35 - 39	\geq 40
<i>2005</i>	0 (,0%)	3 (9,1%)	15 (45,5%)	18 (54,6%)	15 (45,5%)	0 (,0%)
<i>2006</i>	4 (5,2%)	9 (11,7%)	25 (32,5%)	39 (49,4%)	33 (42,9%)	6 (7,8%)
<i>2007</i>	0 (,0%)	6 (9,8%)	27(44,3%	33 (54,1%)	26 (42,6%)	2 (3,3%)
<i>2008</i>	2 (5,3%)	6 (15,8%)	18 (47,4%)	26 (68,5%)	11 (28,9%)	1 (2,6%)
<i>2009</i>	3 (8,1%)	2 (5,4%)	9 (24,3%)	14 (37,8%)	22 (59,5%)	1 (2,7%)
<i>2010</i>	0 (,0%)	0 (,0%)	3 (60,0%)	3 (60,0%)	2 (40,0%)	0 (,0%)
<i>Total</i>	9 (3,6%)	26 10,4%)	97 (38,6%)	132 (52,6%)	109 (43,4%)	10 (4,0%)

Datos expresados como N (%). Datos desde 1 mayo de 2005 hasta 1 de febrero de 2010

El mayor porcentaje de pacientes (43,4%) se situó en el rango de edad 35-39 años seguido del rango 30-34 años (38,6%). Hecho que se mantuvo a lo largo de los años con una ligera tendencia no significativa ($p= 0,12$) al aumento de la edad media de la mujer (Figura 8).

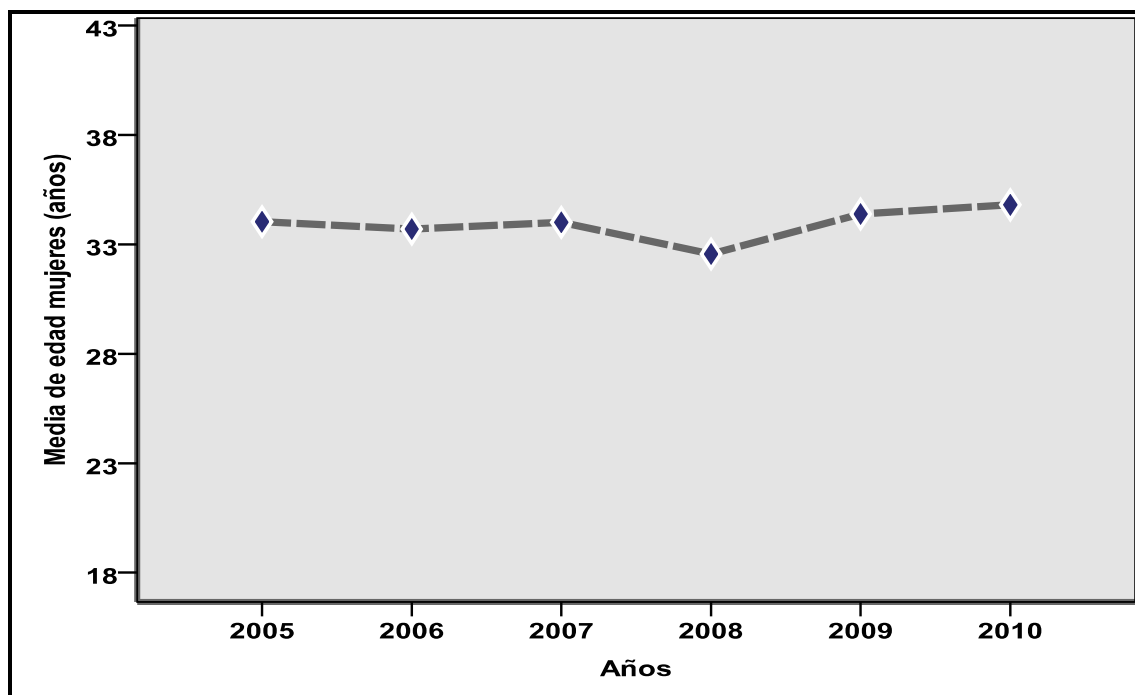


Figura 8. Representación mediante diagrama lineal del porcentaje de pacientes en los rangos de edad estratificado por años 2005-2010

Hábitos de vida (Tabla 4)

La mayoría de las pacientes (59,6%) no tomaba ningún tipo de medicación, un 14,0% tomaba medicación de regulación de ejes endocrinos. El porcentaje de mujeres en situación laboral de empleo fue del 66,0%.

En la cohorte de pacientes de este estudio, no hubo ninguna paciente con peso insuficiente y las cifras de sobrepeso fueron del 25,9% y de obesidad del 24,1%. La distribución de mujeres por IMC se muestra en la [Figura 9](#).

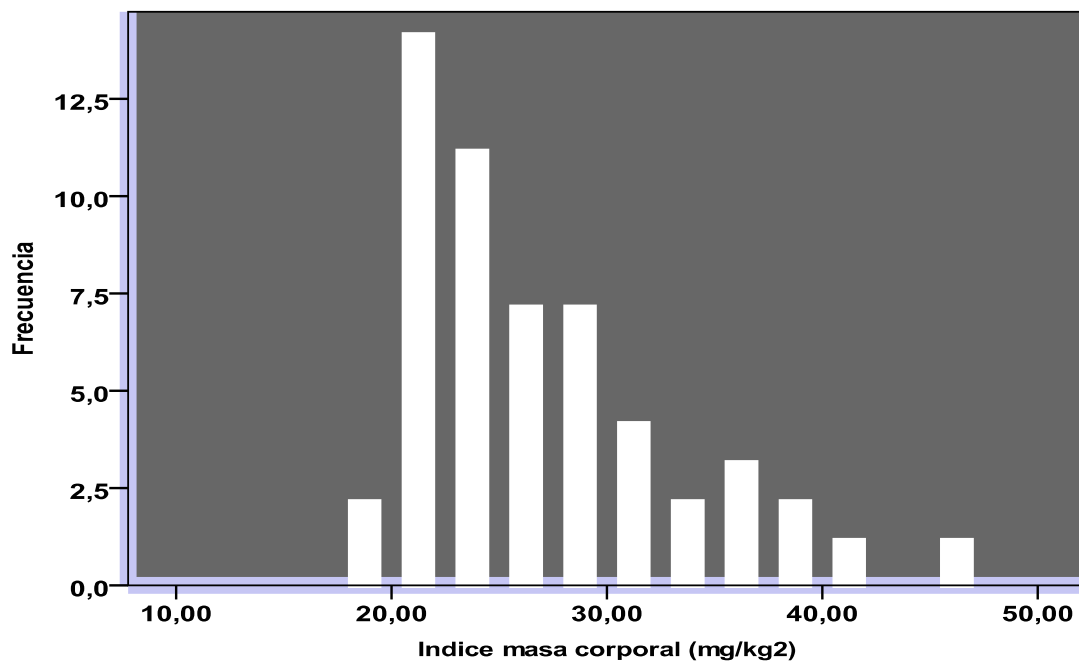


Figura 9. Distribución de mujeres por el índice de masa corporal (IMC) expresado en kg/m^2 Media $26,75 \text{ mg}/\text{kg}^2$, Desviación típica $6,0$, $N= 54$ pacientes

Tabla 4. Variables relacionadas con los hábitos de vida de las pacientes

	VARIABLES	N (%)
Tabaco	No fumador/ ex fumador	40 (74,1%)
	Fumadoras	14 (25,6%)
	0-10 cig/día	10 (18,5%)
	>10 cig/día	4 (7,4%)
Ejercicio	No	34 (64,2%)
	Si	19 (35,8%)
Café	No/descafeinado	30 (56,6%)
	Si	23 (43,4%)
	1 taza/día	11 (20,8%)
	> 1 taza/día	12 (22,6%)
Horas sueño	Media (horas) ± SD	7,8 ±1,1 horas (rango de 4 a 10 horas)
Medicación habitual previa al tratamiento de fertilidad	<i>AINEs</i>	4 (7,0%)
	<i>Antiasmáticos</i>	1 (1,8%)
	<i>Anticonceptivos</i>	5 (8,8%)
	<i>Anticonvulsivantes</i>	1 (1,8%)
	<i>Antidepresivos</i>	1 (1,8%)
	<i>Antihiperprolactinémicos</i>	1 (1,8%)
	<i>Tiroideos</i>	7 (12,3%)
	<i>Ninguna</i>	34 (59,6%)
Situación laboral	<i>Empleadas</i>	35 (66,0%)
	<i>Desempleadas</i>	18 (34,0%)
IMC GLOBAL (kg/m²)	<i>Normopeso (IMC 18,5-24,9)</i>	27 (50,0%)
	<i>Sobrepeso-obesidad</i>	27 (50,0%)
	<i>Sobrepeso (IMC 25-29,9)</i>	14 (25,9%)
	<i>Obesidad (IMC >30)</i>	13 (24,1%)
IMC (kg/m²) en mujeres >= 35 años	<i>Normopeso (IMC 18,5-24,9)</i>	9 (39,1%)
	<i>Sobrepeso- obesidad</i>	14 (60,9%)
	<i>Sobrepeso (IMC 25-29,9)</i>	7 (30,4%)
	<i>Obesidad (IMC >30)</i>	7 (30,5%)
IMC (kg/m²) en mujeres < 35 años	<i>Normopeso (IMC 18,5-24,9)</i>	18 (58,1%)
	<i>Sobrepeso-obesidad</i>	13(41,0%)
	<i>Sobrepeso (IMC 25-29,9)</i>	7 (22,6%)
	<i>Obesidad (IMC >30)</i>	6 (19,4%)

Datos expresados como N (%). Datos desde 1 mayo de 2005 hasta 1 de febrero de 201. IMC según categorización de edad P=0,38

Variables relacionadas con la patología: tasa de abortos, tipo y factor de esterilidad

El tipo más frecuente de esterilidad fue la primaria (71,8%). Casi la mitad de los casos de esterilidad se debió a causas de origen masculino 45,5% (Tablas 5 y 6)

Tabla 5. Tipo esterilidad estratificado por nacionalidades

Nacionalidad		Desconocida	Primaria	Secundaria	Total
Españolas		29 (12,2%)	172 (72,3%)	37 (15,5%)	238
No Españolas	Árabe	2 (65,0%)	9 (69,2%)	2 (15,4%)	13
	Rumana	0 (0,0%)	1 (100,0%)	0 (0,0%)	1
		2 (16,7%)	8 (66,7%)	2 (16,7%)	12

Datos expresados como N (%). Datos desde 1 mayo de 2005 hasta 1 de febrero de 2010

Tabla 6. Factor (causa) de esterilidad estratificado por nacionalidad

Nacionalidad	Masculino	Femenino	Mixto	Idiopático	Total
Españolas	86 (45,7%)	36 (19,1%)	60 (31,9%)	6 (3,2%)	188
No Españolas	4 (40,0%)	2 (20,0%)	3 (30,0%)	1 (10,0%)	10

Datos expresados como N (%). Datos desde 1 mayo de 2005 hasta 1 de febrero de 2010

A lo largo años (Tabla 7) no se observó ningún patrón de variación en el factor de esterilidad, estadísticamente significativo ($p=0,01$).

Tabla 7. Factor (causa) de esterilidad estratificado por años 2005-2010

	2005	2006	2007	2008	2009	2010	Total
<i>Masculino</i>	12 (50,0%)	20 (35,1%)	19 (37,3%)	17 (56,7%)	17 (54,8%)	5 (100,0%)	90 (45,5%)
<i>Femenino</i>	4 (16,7%)	12 (21,1%)	10 (19,6%)	8 (26,7%)	4 (12,9%)	0 (0,0%)	38 (19,2%)
<i>Mixto</i>	7 (29,2%)	3 (40,4%)	22 (43,1%)	5 (16,7%)	6 (19,4%)	0 (0,0%)	63 (31,8%)
<i>Idiopático</i>	1 (4,2%)	2 (3,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	4 (12,9%)	0 (0,0%)	7 (3,5%)
<i>Total</i>	24 (100,0%)	57 (100,0%)	51 (100,0%)	30 (100,0%)	31 (100,0%)	5 (100,0%)	198 (100,0%)

Datos expresados como N (%). Datos desde 1 mayo de 2005 hasta 1 de febrero de 2010

Se identificaron 38 pacientes con causas femeninas (Tabla 8). De estas, 13 tenían varios factores de esterilidad.

Tabla 8. Causas de esterilidad femeninas estratificado por edades (años) y nacionalidad

	Baja reserva	Endometriosis	F. tubárico	Ovario poliquístico	Dísovulación	Otros
Total	14 (5,6%)	21 (8,3%)	33 (13,1%)	19 (7,5%)	15 (6,0%)	7 (2,8%)
Edades						
<i>>= 35 años</i>	9 (7,6%)	7 (5,90%)	13 (10,9%)	8 (6,7%)	5 (4,2%)	5 (4,2%)
<i>< 35 años</i>	5 (3,8%)	14 (10,6%)	20 (15,2%)	11 (8,3%)	10 (7,6%)	2 (1,5%)
<i>p</i>	0,2	0,19	0,32	0,63	0,26	0,26
Nacionalidad						
<i>Autóctonos</i>	11 (12,1%)	17 (18,7%)	29 (31,9%)	14 (16,7%)	15 (16,5%)	5 (6,3%)
<i>No autóctonos</i>	0 (,00%)	0 (,0%)	2 (40,0%)	2 (40,0%)	0 (,0%)	1 (20,0%)

Datos expresados como N (%). Significativo $p < 0,05$

Entre las causas más frecuentes de infertilidad femenina destacaron el factor tubárico, la endometriosis, y síndrome de ovario poliquístico. En el rango de edad de mayores de 35 años la causa mas frecuente fue el factor tubárico seguido de la baja reserva ovárica y en menores de 35, el factor tubárico seguido de endometriosis.

No se observaron cambios en las causas femeninas a lo largo de los años ($p=0,009$): [Tabla 9](#).

Tabla 9. Evolución las causas de esterilidad femeninas a lo largo de los años 2005-2010

	2005	2006	2007	2008	2009	p
Baja reserva	2 (6,1%)	3 (2,6%)	9 (8,2%)	3 (10,3%)	2 (2,7%)	0,26
Endometriosis	1 (3,0%)	7 (9,1%)	6 (9,8%)	2 (5,1%)	5 (13,5%)	0,45
F. tubarico	4 (12,1%)	10 (13,0%)	12 (19,7%)	4 (10,3%)	3 (8,1%)	0,49
Ovario poliquístico	2 (6,1%)	3 (3,9%)	9 (14,8%)	3 (7,7%)	2 (5,4%)	0,26
Disovulacion	1 (3,0%)	11 (14,3%)	2 (3,3%)	1 (2,6%)	,0	0,01
Otros	2 (6,1%)	2 (2,6%)	,0	2 (5,1%)	1 (2,7%)	0,37

Datos expresados como N (%). Significativo $p<0,05$

La tasa de aborto alcanzó la cifra del 20,4% de los embarazos ([Tabla 10](#))

Tabla 10. Tasa de aborto de los pacientes previos al inicio del tratamiento

	N (%)	
Abortos previos	<i>Ningún aborto</i>	
	43 (79,6%)	
	<i>Abortos</i>	
	<i>1 aborto</i>	10 (18,5%)
	<i>> 1 aborto</i>	1 (1,9%)

Datos expresados como N (%).

Parámetros analíticos

En referencia a los parámetros analíticos. La mediana de los femeninos se situó dentro de los niveles de normalidad. Se han mantenido similares a lo largo de los años (Tabla 11).

Tabla 11. Parámetros analíticos femeninos

HORMONAS	RANGOS HORMONALES	N (%)	MEDIA ± SD
FSH mUI/mL	1-12 mUI/mL	186 (91,6%)	8,23 ± 6,07 mUI/mL
	> 12 mUI/mL	17 (8,4%)	
LH mUI/mL	2-10 mUI/ml	180 (89,6%)	7,54 ± 9,23 mUI/mL
	> 10 mUI/mL	21 (10,4%)	
FSH/LH	< 1	61 (30,5%)	1,45 ± 0,99
	> 1	139 (69,5%)	
Estradiol pg/mL	< 50 pg/mL	111 (57,8%)	57,9 ± 62,87 pg/mL
	50-161 pg/mL	77 (40,1%)	
	>161 pg/mL	4 (2,1%)	
Prolactina ng/mL	0-20 ng/ml	117 (64,3%)	21,11 ± 20,48 ng/mL
	> 20 ng/mL	65 (50,7%)	

Datos expresados como N (%). Significativo $p < 0,05$

Los valores de calidad seminal (Tabla 12) mostraron una mediana dentro de los valores de normalidad.

Tabla 12. Parámetros calidad seminal en hombres

PARÁMETROS SEMINALES	RANGOS	N (%)	MEDIA ± SD
Volumen espermático (mL)	< 1,5 mL	11 (7,2%)	3,73 ± 1,87 mL
	1,5-5 mL	109 (71,7%)	
	>5 mL	32 (21,1%)	
Número espermatozoides	< 20mil/mL	40 (26,3%)	58,31± 51,48 mill/mL
	20-150mill/mL	105 (69,1%)	
	>150mill/mL	7 (4,6%)	
REM	< 5	59 (43,1%)	12,17± 16,00
	>=5	78 (56,9%)	

Datos expresados como N (%). Significativo $p<0,05$

Se observó una disminución significativa de la calidad seminal ($p=0,04$) a lo largo de los años (Figuras 10,11 y 12)

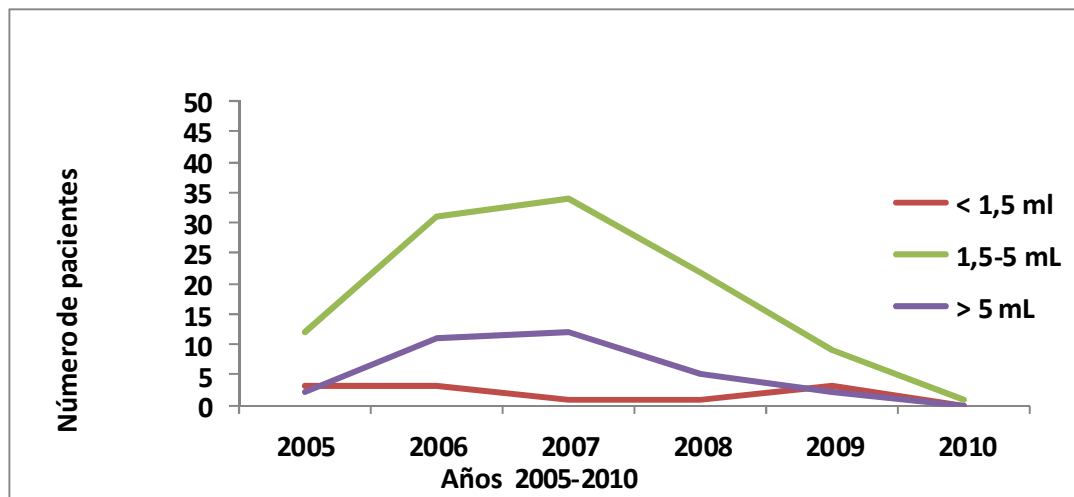


Figura 10. Número de pacientes con los diferentes rangos de volumen espermático durante el periodo 2005-2010.

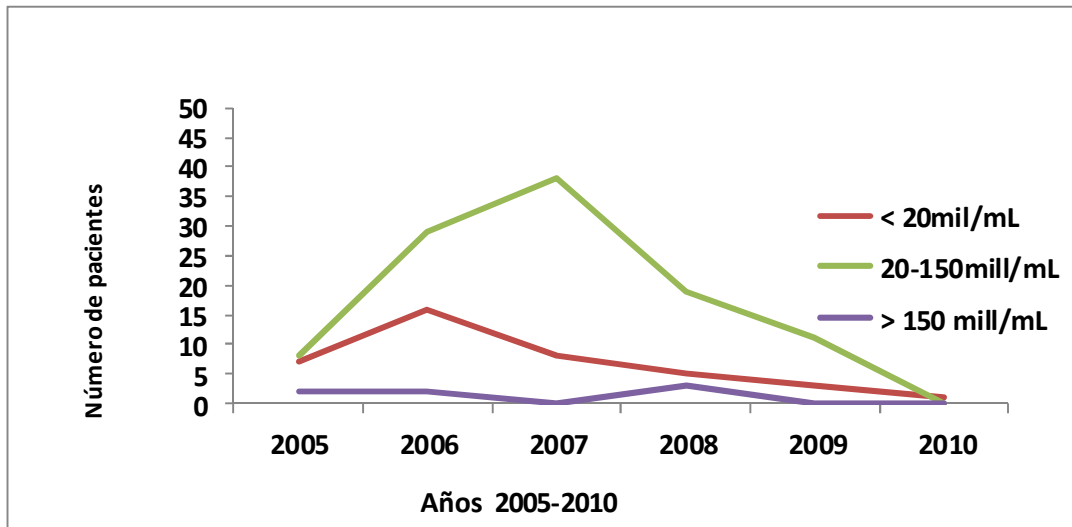


Figura 11. Número de pacientes con los diferentes rangos de número de espermatozoides durante el periodo 2005-2010.

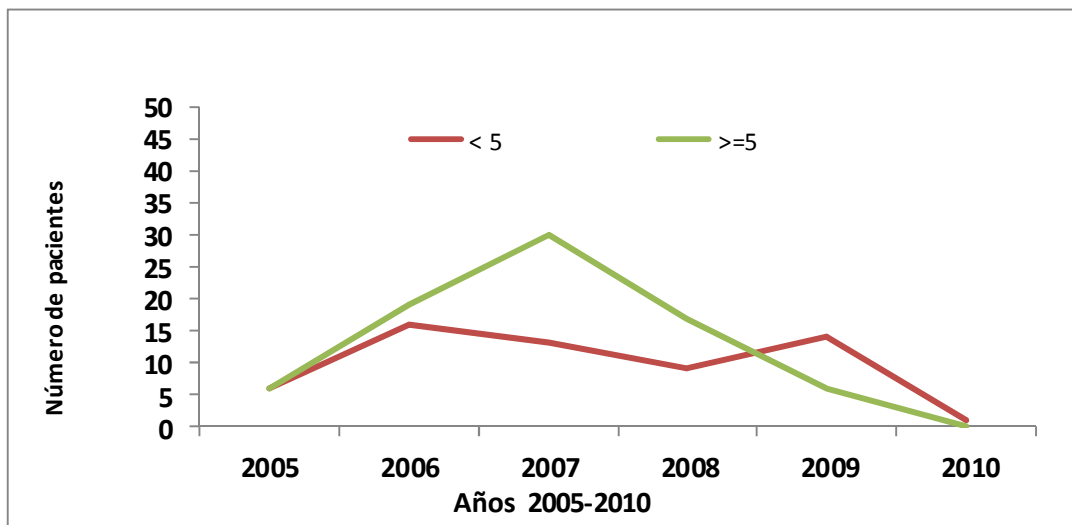


Figura 12. Número de pacientes con los diferentes rangos de REM (recuento de espermatozoides móviles) durante el periodo 2005-2010.

La relación entre bajo volumen espermático y bajo número de espermatozoides estadísticamente significativa ($p=0,053$). Sin embargo un mayor volumen no implicó mayor número de espermatozoides (Figura 13). Los factores relacionados con la calidad seminal se muestran en la Figura 14.

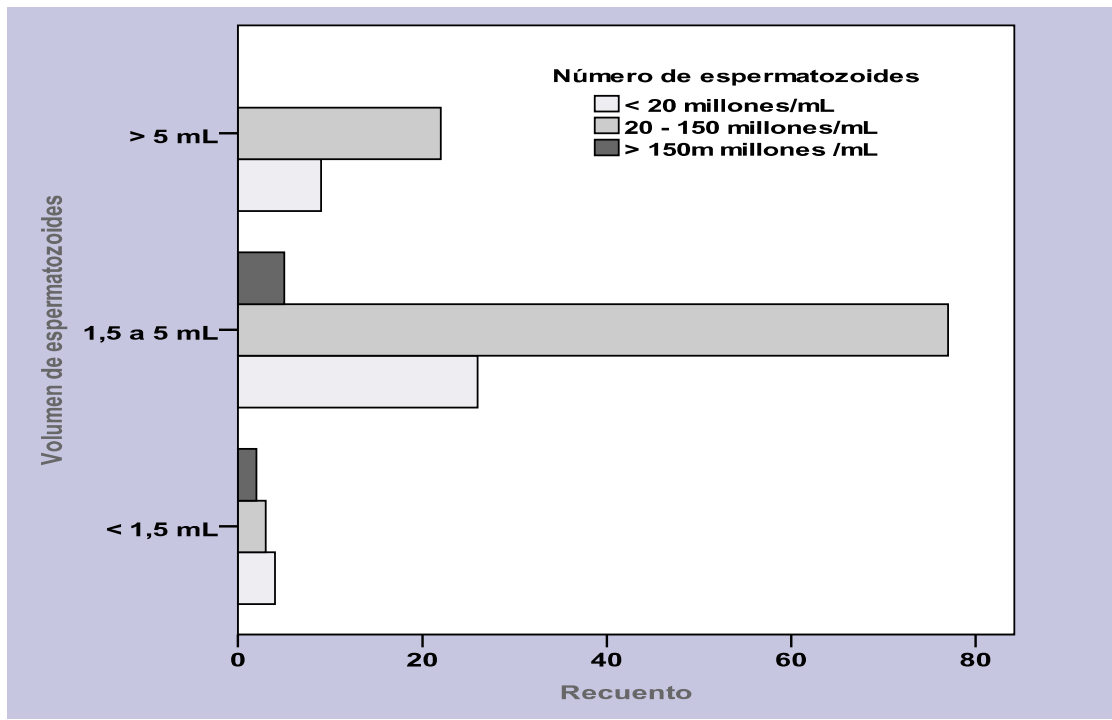


Figura 13. Relación entre el número de espermatozoides (millones/mL) y volumen de espermático (mL)

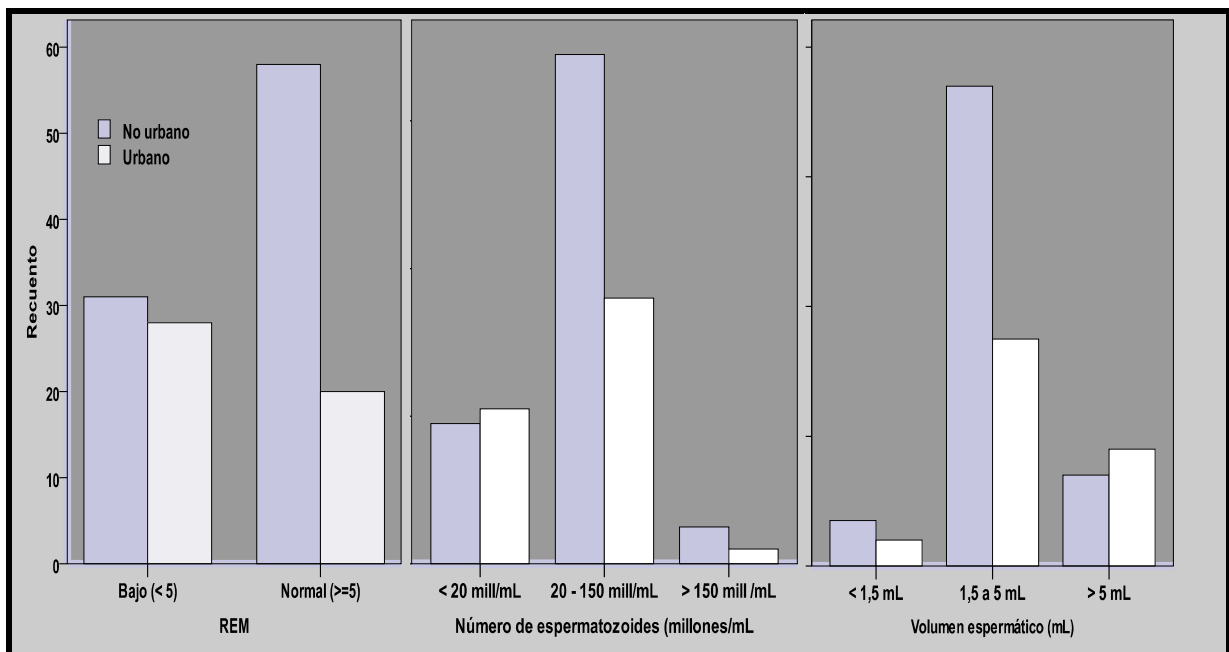


Figura 14. Relación entre calidad seminal y entorno del paciente (urbano/no urbano)

Duración de esterilidad

La mediana de años que tardaron las 193 pacientes registradas en consultar por problemas de esterilidad o duración de esterilidad fue de 4,1 años (Figura 15). La mediana de años permaneció estable a lo largo de los años (Figura 16)

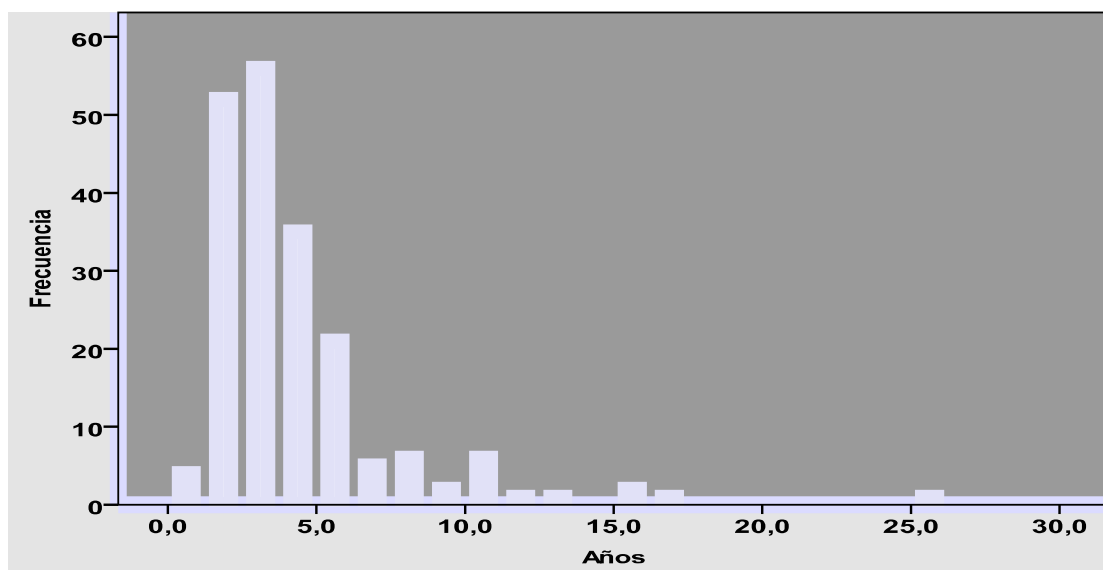


Figura 15. Distribución de la duración de la esterilidad de las pacientes.

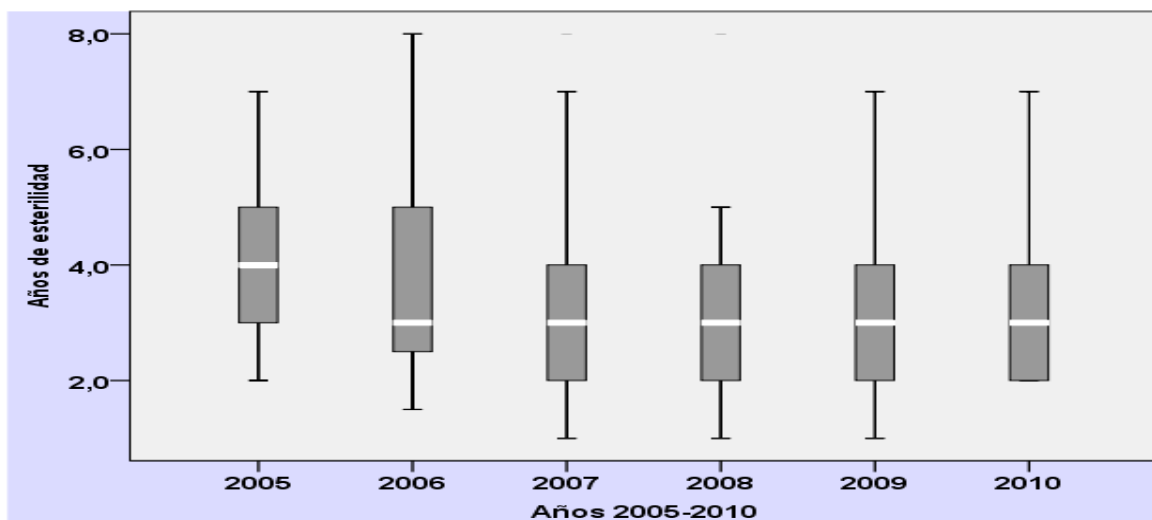


Figura 16. Mediana de la duración de esterilidad (años) estratificado por los años 2005-2010. Representado por un diagrama de cajas simple

La media de años de esterilidad fue de $4,1 \pm 3,1$ años y la mediana de 3 años (rango de 1 a 25 años). Los factores que influenciaron en la misma se muestran en la [Tabla 13](#). La duración se esterilidad fueron afectados de forma estadísticamente significativa por la nacionalidad de las mujeres y el entorno del paciente

Tabla 13. Duración de la esterilidad (años) y posibles variables interaccionantes

		N	MEDIA (AÑOS) \pm SD	p
Media según el factor de esterilidad	<i>Masculino</i>	82	3,73 \pm 3,23	P= 0,35
	<i>Femenino</i>	33	4,83 \pm 3,24	
	<i>Mixto</i>	60	4,02 \pm 2,48	
	<i>Idiopático</i>	5	4,20 \pm 1,48	
Media según localidad	<i>No urbano</i>	117	4,33 \pm 3,55	P= 0,05
	<i>Urbano</i>	76	3,64 \pm 2,05	
Media según tipo de tratamiento	<i>IA</i>	67	3,98 \pm 3,78	P= 0,82
	<i>FIV</i>	126	4,10 \pm 2,61	
Media según tipo esterilidad	<i>Primaria</i>	159	4,09 \pm 3,25	P=0,13
	<i>Secundaria</i>	34	3,88 \pm 1,92	
Media según nacionalidad	<i>Españolas</i>	184	3,90 \pm 2,80	P= 0,001
	<i>No autóctonas</i>	9	7,33 \pm 5,70	
Duración de esterilidad a lo largo años	<i>2005</i>	25	4,24 \pm 1,09	
	<i>2006</i>	62	4,41 \pm 2,84	
	<i>2007</i>	52	3,79 \pm 2,86	
	<i>2008</i>	25	3,84 \pm 4,64	
	<i>2009</i>	24	3,83 \pm 3,24	
	<i>2010</i>	5	3,60 \pm 2,07	

Datos expresados como N y mediana \pm desviación estandar. Significativo $p < 0,05$

Actividad realizada (número de ciclos)

En total se realizaron 652 ciclos, su distribución a lo largo de los años se muestra en la [Figura 17](#).

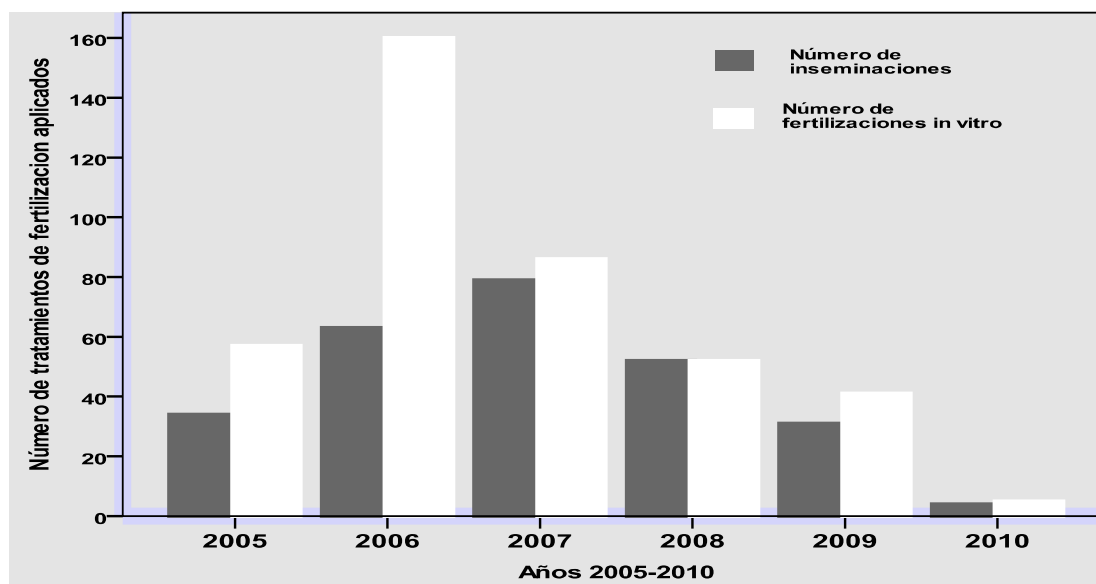


Figura 17. Número de ciclos (IA/FIV) realizados a lo largo de los años 2005-2010

Cancelaciones y éxitos

Setenta y seis pacientes tuvieron al menos un episodio de cancelación. En total se produjeron 36 cancelaciones de los 257 ciclos de inseminación artificial (14,01% de los ciclos) y 96 de los 395 ciclos de fecundación in vitro (24,30%). Esto hace un total de 20,24% de cancelaciones del total de ciclos realizados. En el mayor porcentaje de pacientes, la principal causa fue la baja/falta de respuesta seguido de cerca de causa desconocida ([Tabla 14](#))

Tabla 14. Causas de cancelación: número de pacientes y pacientes con episodios de cancelación

	N(%)	PACIENTES CON EPISODIOS			TOTAL
		1 episodio	2 episodios	3 episodios	Total episodios
<i>Baja/falta respuesta</i>	35(31,0%)	22(37,3%)	6 (85,7%)	1 (100,0%)	37 (31,4%)
<i>Mala administración medicación</i>	5 (4,4%)	2 (3,4%)			2 (1,7%)
<i>Tratamiento oncológico</i>	2 (1,8%)	2 (3,4%)			2 (1,7%)
<i>Riesgo hiperestimulación</i>	6 (5,3%)		2 (28,6%)		4 (3,4%)
<i>Quistes</i>	4 (3,5%)	4 (6,8%)			4 (3,4%)
<i>Abandonos</i>	1 (0,9%)	3 (5,1%)			3 (2,5%)
<i>Hiperrespuesta</i>	1 (0,9%)	1 (1,7%)			1 (0,8%)
<i>Falta supresión</i>	2 (1,8%)	2 (3,4%)			2 (1,7%)
<i>Desconocido</i>	27(23,9%)	20(34,0%)	6 (85,7%)		32 (27,1%)
<i>No ovocitos punción/fallo fecundación/no desarrollo embrionario</i>	26(23,0%)	25(42,4%)	1 (14,3%)		27 (22,9%)
<i>Otras</i>	4 (3,5%)	4 (6,8%)			4 (3,4%)

Datos expresados como N (%)

La tasa de éxito acumulado fue del 66,90%. En la [Figura 18](#) se muestra el tiempo hasta embarazo/último control.

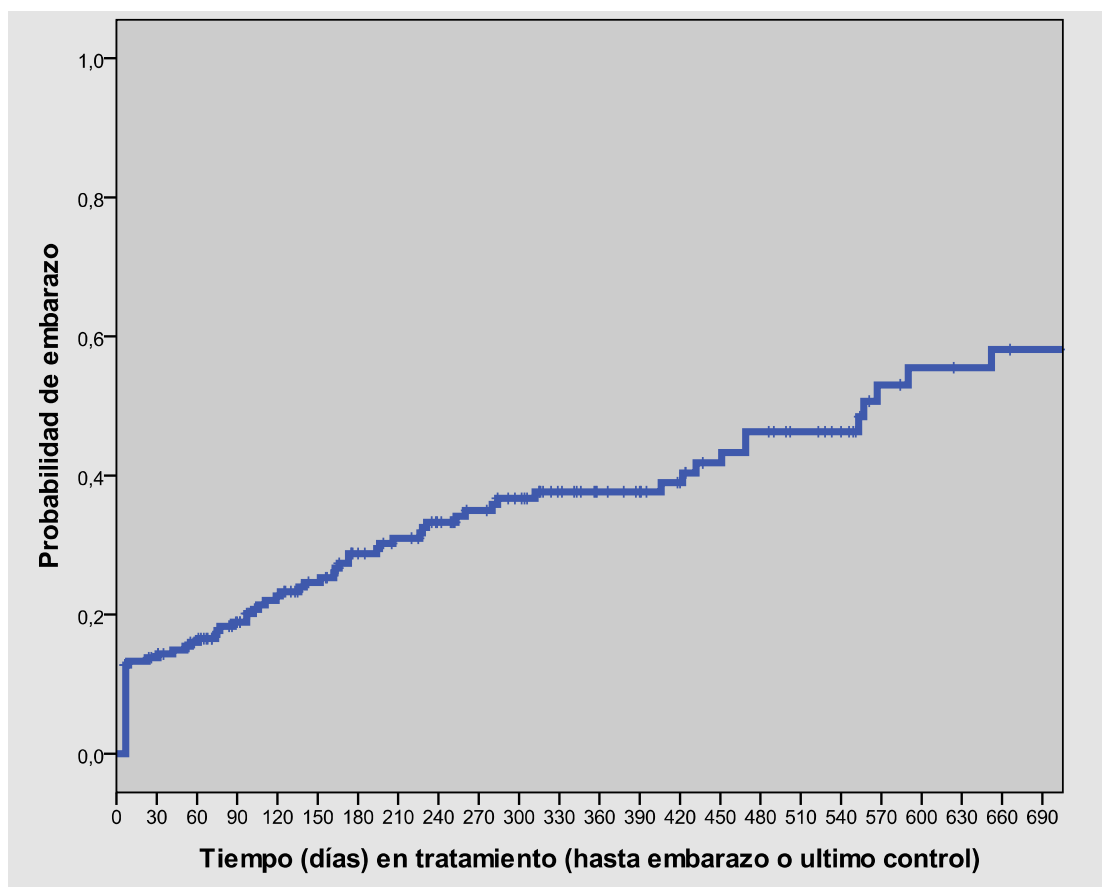


Figura 18. Gráfica de Kaplan-Meier. Función de incidencia acumulada de éxitos en relación al tiempo en tratamiento (hasta embarazo ó último control)

Pacientes prospectivos-ambispectivos

La atención farmacéutica, recopilación de efectos adversos y medida de calidad de vida fue realizada en pacientes prospectivos y ambispectivos (Tabla 15). Las principales características de estos pacientes se muestran en la tabla 15. La media de edad fue de $33,4 \pm 4,1$ años. El índice de masa corporal (IMC) de $26,7 \pm 6,0$ kg/m²

Tabla 15. Características de las pacientes prospectivas-ambispectivas

VARIABLES	N (%)
Nacionalidad	55 (90,2)
<i>Españolas</i>	6 (9,8%)
<i>Otras</i>	
Situación laboral	35 (57,4%)
<i>Empleadas</i>	18 (29,5%)
<i>Desempleadas</i>	8 (13,1%)
<i>No documentado</i>	
Acompañada por la pareja	
<i>No</i>	39 (63,9%)
<i>Si</i>	22 (36,1%)
Tabaco	
<i>No fumadora/ Exhumadora</i>	45 (73,8%)
<i>Fumadora</i>	16 (26,2%)
Ejercicio	
<i>No</i>	39 (63,9%)
<i>Si</i>	22 (36,1%)
Consumo de café	
<i>No/Descafeinado</i>	35 (57,4%)
<i>Si</i>	16 (42,6%)
Horas de sueño, media \pm desviación estándar	7,8 \pm 1,1
Tratamiento inicial	
<i>Inseminación artificial</i>	26 (42,6%)
<i>Fecundación in vitro</i>	35 (57,4%)
Terapia, ciclos en el periodo de estudio	
<i>Inseminación artificial</i>	44 (42,3%)
<i>Fecundación in vitro</i>	60 (57,7%)

Tabla 15. Características de las pacientes prospectivas-ambispectivas (continuación)

	N (%)
Tratamiento habitual previo	
<i>AINEs</i>	8 (7,4%)
<i>Antiasmáticos</i>	1 (1,9%)
<i>Anticonceptivos</i>	4 (7,4%)
<i>Anticonvulsantes</i>	1 (1,9%)
<i>Antidepresivos</i>	1 (1,90%)
<i>Hiperprolactinemia</i>	1 (1,9%)
<i>Hipotiroidismo</i>	5 (9,3%)
<i>Ninguno</i>	34 (63,0%)
<i>Otros</i>	3 (5,6%)
Tipo de esterilidad	48 (78,7%)
<i>Primaria</i>	7 (11,5%)
<i>Secundaria</i>	6 (9,8%)
<i>Desconocida</i>	
Causa de esterilidad	
<i>Masculino</i>	35 (64,8%)
<i>Femenino</i>	8 (14,8%)
<i>Mixto</i>	8 (14,8%)
<i>Idiopático</i>	3 (5,6%)
<i>No documentado</i>	7
Esterilidad femenina	
<i>Baja reserva ovárica</i>	2 (3,3%)
<i>Endometriosis</i>	6 (9,8%)
<i>Factor tubárico</i>	4 (6,6%)
<i>Ovario poliquístico</i>	4 (6,6%)
<i>Disovulación</i>	1 (1,6%)
<i>Otros</i>	2 (3,3%)
Hormonas	
FSH	
<i>1-12 mU/mL</i>	54 (96,4%)
<i>>12 mU/mL</i>	2 (3,6%)
<i>No documentado</i>	5
LH	
<i>2-10 mU/mL</i>	53 (94,6%)
<i>10 mU/mL</i>	3 (5,4%)
<i>No documentado</i>	5
Estradiol	
<i><50 pg/mL</i>	34 (59,6%)
<i>50-100 pg/mL</i>	23 (40,4%)
<i>No documentado</i>	4
Prolactina	
<i>0-20 ng/mL</i>	32 (65,3%)
<i>20 mg/mL</i>	17 (34,7%)
<i>No documentado</i>	12
Duración esterilidad mediana en años, (rango)	3 (1 a 25 años)

Datos expresados como N (%)

6.2 ATENCIÓN FARMACEUTICA

Conocimiento de la medicación

El aumento de conocimiento total fue del 29,3%. El mayor porcentaje de conocimiento tuvo lugar en cuanto a la utilización de dispositivos (61,4%) y la menor a la hora y día de administración y efectos adversos (Figura 19)

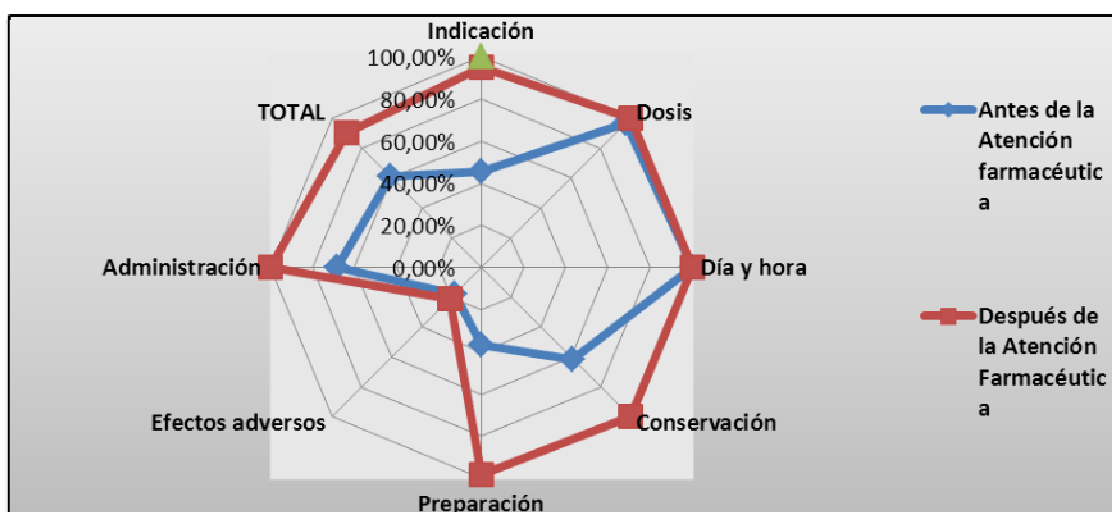


Figura 19. Porcentaje de pacientes que conocían cada uno de los dominios que implica el conocimiento de la medicación. Las preguntas se realizaron antes y después de la atención farmacéutica.

Satisfacción del paciente (Tabla 16)

Veintidós pacientes (el 36,1%) rellenaron el cuestionario de satisfacción. La aceptabilidad global obtenida fue del 92,4%. La peor puntuación correspondió al horario y la mejor a la calidad de información recibida seguido de la accesibilidad del personal

Tabla 16. Satisfacción de las pacientes con la atención farmacéutica mediante la valoración de diferentes aspectos de dicha atención y satisfacción global

ÍTEMS DEL CUESTIONARIO	N (MEDIANA ± SD)
<i>Acceso y localización</i>	22 (4,5 ± 0,5)
<i>Horario</i>	22 (4,0 ± 0,4)
<i>Duración dispensación</i>	22 (4,5 ± 0,7)
<i>Trato del personal</i>	22 (4,5 ± 0,5)
<i>Comodidad área de espera</i>	22 (5,0 ± 0,5)
<i>Accesibilidad del personal</i>	22 (5,0 ± 0,6)
<i>Forma de dispensación</i>	21 (5,0 ± 0,5)
<i>Competencia del personal</i>	22 (5,0 ± 0,5)
<i>Confidencialidad</i>	21 (5,0 ± 0,5)
<i>Calidad de información recibida</i>	21 (5,0 ± 0,5)
<i>Satisfacción global</i>	21 (5,0 ± 0,6)

Puntuación entre 1 a 5 (menor a mayor satisfacción respectivamente)

6.3 EFECTOS ADVERSOS

La tipificación de los efectos adversos se realizó en base a una clasificación basada en órganos y sistemas de acuerdo a la clasificación que aparece en las fichas técnicas de los medicamentos: sistema nervioso central (cefalea, cambios de humor, mareo, sueño), cardio-vasculares (sofocos, cambios de tensión arterial, palpitaciones), respiratorios (irritación nasal, infección respiratoria, rinitis, lagrimeo, infección respiratoria), genitorinarias (prurito vaginal, sangrado vaginal, tirantez pecho, alteraciones urinarias), músculo esqueléticos (dolor de espalda, dolor muscular), piel (acné, seborrea, hirsutismo, alopecia), endocrino-metabólicas (cambios de peso, retención de líquidos, pernas hinchadas), gastrointestinales (hinchazón, náuseas, cambios de apetito, diarrea), reacción lugar de inyección y otras (mal sabor, cambios de temperatura, urgencia miccional...)

Las pacientes recibieron un total de 197 visitas. Los efectos adversos tuvieron lugar en 160 visitas (81,2%). Se detectaron 59 pacientes con EA en alguna de las visitas (84,2%).

Las reacciones que tuvieron lugar en un mayor número de visitas fueron las reacciones en el lugar de inyección, sistema nervioso central y gastrointestinales (Figura 20)

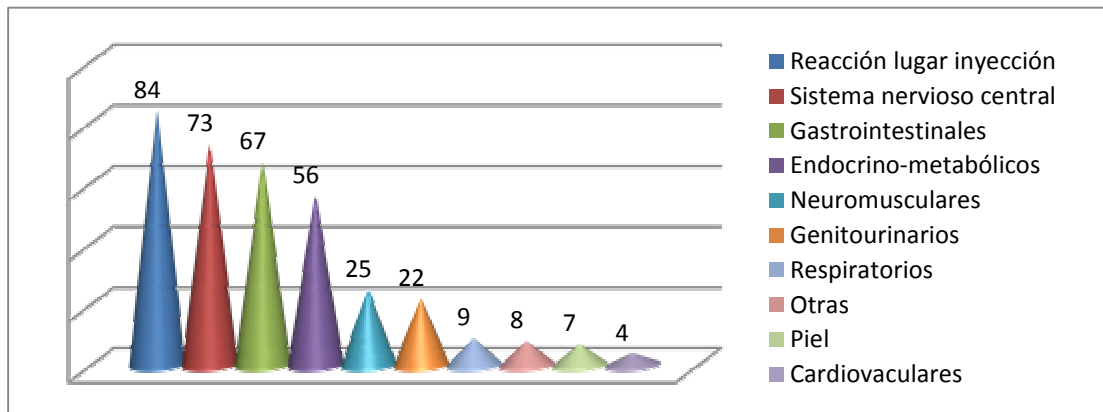


Figura 20. Distribución del número de pacientes por tipo de efecto adverso.

Los 40 pacientes recibieron 101 visitas y presentaron más de un episodio de efectos adversos (Figura 21)

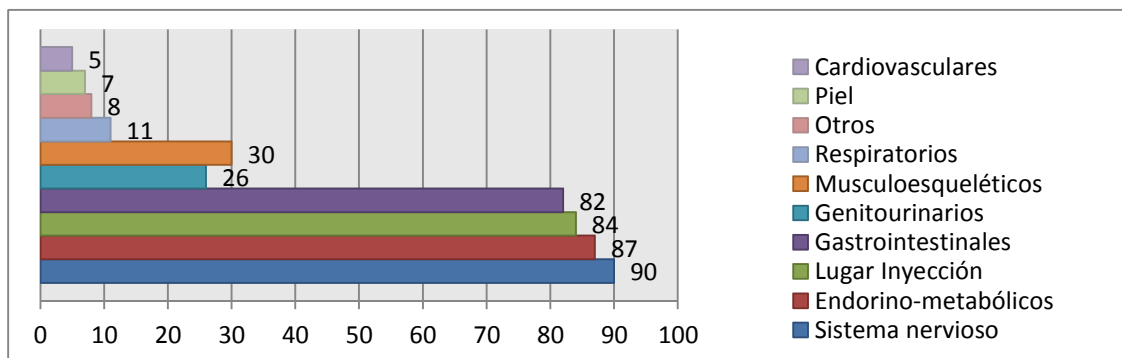


Figura 21. Episodios de cada tipo de efectos adverso

Se registraron 132 visitas (el 67,00%) de RAM tipo A (acciones del fármaco) ó no inmunológicos, con un total de 438 episodios (afectó a 58 pacientes, el 98,3%) y una visita (el 0,5%) y un solo episodio con reacción tipo B (del paciente) ó inmunológica (afectó a un paciente, el 1,7%).

Todos los efectos fueron de tipo leve-moderado o reacciones menores, dado que no requirieron tratamiento y se trataron de síntomas y signos fácilmente tolerados que no interfirieron con la actividad cotidiana.

Un 8,0% (con 8 episodios. Afectaron a 8 pacientes, el 13,6%) pueden clasificarse como inesperadas, dado que no fueron descritas con anterioridad.

Variables confusoras e interaccionantes

Las variables explicativas se analizaron individualmente y luego simultáneamente para tener en cuenta efectos de confusión e interacción (Tabla 17).

Asociación entre administración de fármacos e incidencia de efectos adversos

Los modelos finales para cada tipo de RAM se especificaron dependiendo del tipo de terapia (fecundación in vitro/inseminación artificial). RAM con resultados estadísticamente significativos fueron los globales, RAM gastrointestinales y RAM de reacciones locales (Tablas 18 y 19)

Tabla 17. Variables incluidas en modelos multivariante modelos para diferentes tipos de reacciones adversas

	RAM _s General	RAM _s Endocrino- metabólicas	RAM _s Sistema Nervioso Central	RAM _s Genito- urinarios	RAM _s Reacción lugar inyección	RAM _s gastrointestinal	RAM _s neuromuscular
Edad							
> 35 años	1	1	1			1	1
</= 35 años (ref.)	0,38 (0,16-0,94)	0,28 (0,09-0,88)	0,09 (0,80-1,03)			0,38 (0,16-0,89)	0,27 (0,70-1,01)
Tabaco							
No (ref.)	1	1					
Si	4,61 (1,06-19,96)	9,10 (3,07-27,0)					
Baja respuesta al tratamiento							
No (ref.)	1						
Si	0,03 (0,002-050)						
Tratamiento							
Fecundación in vitro (ref.)	1	1	1	1	1	1	1
Inseminación artificial	0,47 (0,21-1,07)	0,39 (0,14-1,12)	0,67 (0,29-1,55)	0,73 (0,22-2,40)	0,60 (0,25-1,42)	0,52 (0,23-1,13)	0,33 (0,09-1,23)
IMC							
Aumento IMC (1 kg/m ²)			3,10 (3,03-3,21)				1,12 (1,01-1,24)
Duración de esterilidad							
Incr. 1 año de esterilidad					0,85 (0,72-1,00)		

Resultados expresados como Odds Ratios (OR) e intervalo de confianza del 95% (95%CI); Ref: Categoría de referencia.

Tabla 18. Asociaciones entre la administración de fármacos e incidencia de efectos adversos.

	RAM _s General	RAM _s Endocrino- metabólico	RAM _s Sistema nervioso central	RAM _s Genito-urinario	RAM _s Reacción lugar inyección	RAM _s Gastrointestinal	RAM _s Neuromuscular
Folitropin beta	1,38 (0,61 – 3,11) p=0,44	1,06 (0,43 – 2,61) p=0,89	0,71 (0,33-0,53) p=0,38	1,47 (0,46-4,76) p=0,52	1,26 (0,55-2,88); p=0,58	0,74 (0,35-1,54) p=0,42	1,03 (0,33-3,19); p=0,96
Menotropina	1,62 (0,75 – 3,50) p=0,22	1,03 (0,44 – 2,39) p=0,95	1,13 (0,54-2,33) p=0,74	0,42 (0,13-1,38) p=0,15	0,59 (0,23-1,52) p= 0,28	0,98 (0,47-2,05) p=0,97	1,02 (0,32-3,31) p= 0,97
Folitropin alfa	2,71 (0,95 – 7,72) p=0,06	1,41 (0,53 – 3,75) p=0,49	2,26 (0,93-5,47) p=0,07	1,25 (0,38-4,16) p=0,71	2,06 (0,84-5,06) p= 0,11	3,10 (1,37-6,99) p=0,01	1,31 (0,37-4,62); p=0,68
Ganirelix	0,67 (0,24 – 1,91) p=0,46	0,18 (0,04 – 0,91) p=0,04	0,41 (0,12-1,31) p=0,13	1,45 (0,36-5,81) p=0,60	0,45 (0,15-1,39) p= 0,17	0,42 (0,16-1,12) p=0,08	1,49 (0,32-6,96) p= 0,61
Cetrorelix	3,55 (0,56 – 22,4) p=0,18	1,42 (0,41 – 5,00) P=0,58	0,86 (0,26-2,84) p=0,80	3,36 (0,81-13,95) p=0,09	2,91 (0,71-11,93) p=0,14	0,72 (0,23-2,25) p= 0,57	0,55 (0,08-3,41) p=0,52
Nafarelina	0,41 (0,14 – 1,16) p=0,09	0,71 (0,20 – 2,50) P=0,60	0,85 (0,30-2,37) p=0,75			0,58 (0,18-1,82) p=0,35	0,79 (0,16-3,89) P=0,77

Resultados expresados como OR (95%IC). Estimaciones han sido ajustadas con modelos multivariante GEE

Tabla 19. Asociaciones entre fármacos e incidencia de efectos adversos de acuerdo a la forma de administración (en monoterapia o combinación) y tipo de terapia (fecundación in vitro o inseminación artificial)

	GENERALES				SISTEMA NERVIOSO CENTRAL		ENDOCRINO-METABÓLICOS	
	FIV	IA	Monoterapia	Combinación	FIV	IA	FIV	IA
<i>Folitropina B</i>	1,06 (0,36 – 3,13). P=0,91	2,97 (0,63 -6,87) P=0,23	2,38 (0,81 – 6,98) P=0,12	0,36 (0,09 – 1,49) P= 0,16	0,66 (0,84-1,82) P=0,25	0,83 (0,24-2,87) P=0,77	0,97 (0,31–3,07) P=0,96	1,15 (0,23 – 5,80) P=0,87
<i>Menotropina</i>	4,36 (0,53 – 12,4) P=0,01	0,15 (0,04–0,65) P=0,01	0,09 (0,007 – 1,24) P=0,07	1,06 (0,26 – 4,29) P=0,93	1,36 (0,51-3,60) P=0,54	0,30 (0,71-1,32) P=0,11	1,15 (0,37–3,57) P=0,81	0,25 (0,03 – 2,08) P=0,20
<i>Folitropina A</i>	2,41 (0,68 – 8,60) P=0,18	2,79 (0,48– 16,1) P=0,25	1,68 (0,34 – 8,29) P= 0,52	2,79 (0,67 – 11,6) P=0,16	1,96 (0,67-5,71) P=0,22	3,19 (0,66-15,34) P=0,15	1,87 (0,57–6,19) P=0,30	1,14 (0,19 – 7,03) P=0,88
<i>Ganirelix</i>	0,44 (0,12 – 1,57) P=0,21	0,68 (0,10– 4,61) P=0,69	--	0,36 (0,12 – 1,08) P=0,068	0,41 (0,10-1,61) P=0,20	0,36 (0,41-3,24) P=0,37	0,31 (0,06-1,61) P=0,17	--
<i>Cetrorelix</i>	2,53 (0,30 – 21,6) P=0,40	--	--	3,22 (0,41 – 21,6) P=0,23	1,12 (0,30-4,21) P=0,86	0,40 (0,02-6,37) P=0,52	0,44 (0,08-2,49) P=0,36	--
<i>Nafarelina</i>	0,28 (0,08 – 0,97) P=0,04	--	--	0,45 (0,06 – 3,16) P=0,42	0,72 (0,22-2,32) P=0,58	--	0,53 (0,13-2,10) P=0,36	--

Resultados expresados como OR (IC 95%), estimaciones ajustadas con modelos multivariantes GEE

Tabla 19. Asociaciones entre fármacos e incidencia de efectos adversos de acuerdo a la forma de administración (en monoterapia o combinación) y tipo de terapia (fecundación in Vitro o inseminación artificial) (Continuación)

	RAM GENITOURINARIOS		REACCIÓN LUGAR INYECCIÓN		GASTROINTESTINALES		NEUROMUSCULARES	
	FIV	IA	FIV	IA	FIV	IA	FIV	IA
<i>Folitropina B</i>	3,77 (0,76-18,66) P=0,10	0,29 (0,03-2,18) P=0,23	1,33 (0,46-3,79) P= 0,59	1,32 (0,33-5,30) P=0,69	0,58 (0,22-1,52) P=0,27	0,82 (0,26-2,61) P= 0,74	0,47 (0,13-1,74) P=0,26	--
<i>Menotropina</i>	0,56 (0,15-2,10) P=0,39	--	1,97 (0,55-7,08) P= 0,23	0,56 (0,003-0,94) P= 0,05	1,95 (0,74-5,06) P= 0,17	0,32 (0,07-1,41) P=0,13	0,78 (0,21-2,88) P=0,71	--
<i>Folitropina A</i>	0,51 (0,10-2,54) P=0,41	7,17 (0,72-71,21) P=0,09	1,30 (0,41-4,18) P=0,65	4,18 (0,90-19,36) P=0,07	3,85 (1,27-11,70) P=0,02	4,35 (1,11-17,04) P=0,03	3,38 (0,77-14,89) P=0,10	--
<i>Ganirelix</i>	0,26 (0,24-6,45) P=0,78	1,96 (0,13-28,58) P=0,62	0,41 (0,12-1,44) P=0,17	0,84 (0,08-8,10) P= 0,88	0,25 (0,08-0,83) P=0,02	2,06 (0,38-11,04) P=0,40	0,69 (0,10-4,75) P= 0,71	--
<i>Cetrorelix</i>	2,96 (0,53-16,40) P=0,21	3,59 (0,23-55,37) P=0,36	1,94 (0,41-9,12) P=0,40	52,78 (0,02-1323284) P=0,32	0,47 (0,12-1,89) P=0,28	1,53 (1,18-12,67) P=0,70	0,90 (0,15-5,57) P= 0,91	--
<i>Nafarelina</i>	--	--	--	--	0,56 (0,17-1,85) P=0,34		0,74 (0,14-3,76) P=0,71	--

Resultados expresados como OR (IC 95%), estimaciones ajustadas con modelos multivariantes GEE

1. Resultados generales

Algunos fármacos, como la folitropina alfa y cetorelix mostraron un peor patrón de seguridad mientras el mejor perfil podría atribuirse a nafarelina y ganirelix para la mayoría de RAM (estadísticamente significativo en "neuroendocrinos", OR: 0.18; p=0.037)

2. Tolerabilidad dependiendo del tipo de terapia

Centrándonos en el tipo de terapia, ganirelix fue el fármaco mejor tolerado en FIV, aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas. Menotropina fue el fármaco mejor tolerado en tratamientos de IA para la mayoría de RAM

3. Tolerabilidad dependiendo tipo de fármaco

Si comparamos fármacos, parece claro que los dos enantiómeros de folitropina presentan diferentes perfiles siendo más favorable para la forma beta.

Respecto a los dos tipos de antagonistas GnRH analizados, ganirelix y cetorelix, Este último fue el peor tolerado en todos los tipos de RAM estudiados excepto los "neuromusculares". De hecho, ganirelix fue el fármaco mejor tolerado en general, especialmente en tratamiento de FIV.

Si comparamos antagonistas con agonistas, ganirelix fue mejor tolerado que nafarelina (excepto en RAM generales) y nafarelina mejor tolerado que cetorelix (excepto en RAM gastrointestinales en tratamiento de FIV)

4. Tolerabilidad dependiendo del tipo de RAM

Teniendo en consideración, el tipo de RAM, podemos concluir que respecto a las RAM de reacciones en el lugar de inyección, menotropina fue el fármaco mejor tolerado en inseminación artificial. En RAM gastrointestinales, ganirelix fue el mejor tolerado en tratamiento de FIV y folitropina alfa la peor tolerada en inseminación artificial.

En las Figuras 22,23 y 24 se presentan las estimaciones obtenidas para sus grupos definidos por el tipo de tratamiento (inseminación artificial o fecundación in vitro) y para las RAM generales también por la forma de administración (en monoterapia o por combinación de fármacos). La menotropina mostró un efecto diferente en relación al tipo de tratamiento con una interacción estadísticamente significativa ($p < 0,001$); con una asociación mayor cuando se administró en FIV (OR 4,6) que cuando se dió en inseminación artificial (OR 0,5).

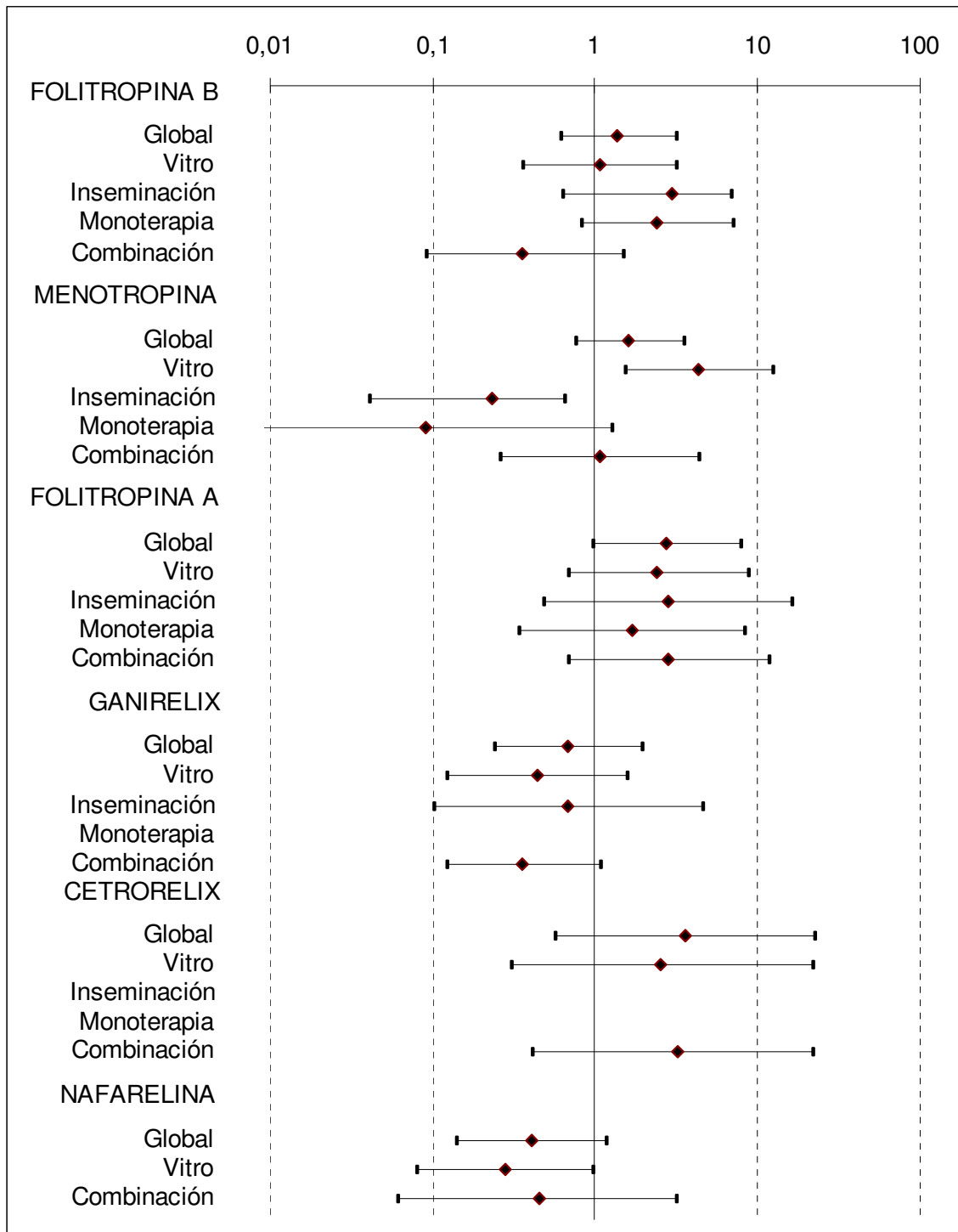


Figura 22. Asociación entre medicación y efectos adversos generales estratificados por técnica de reproducción y forma de administración (combinación versus monoterapia). Datos expresados en dds Ratio (IC 95%) y estimados por análisis multivariante GEE

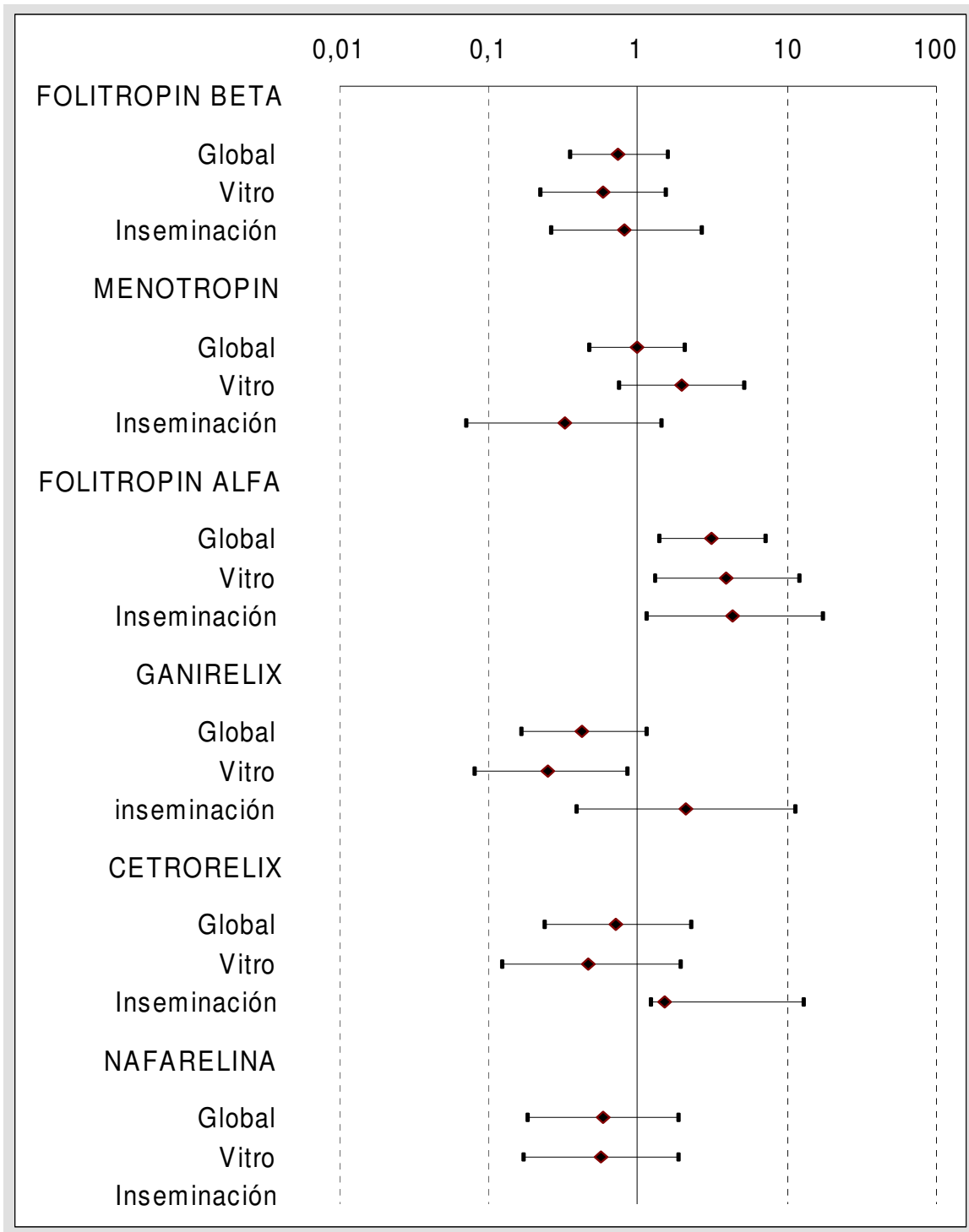


Figura 23. Asociación entre medicación y efectos adversos gastrointestinales estratificados por técnica de reproducción. Datos expresados en dds Ratio (IC 95%) y estimados por análisis multivariante GEE (Generalized Estimated Equation)

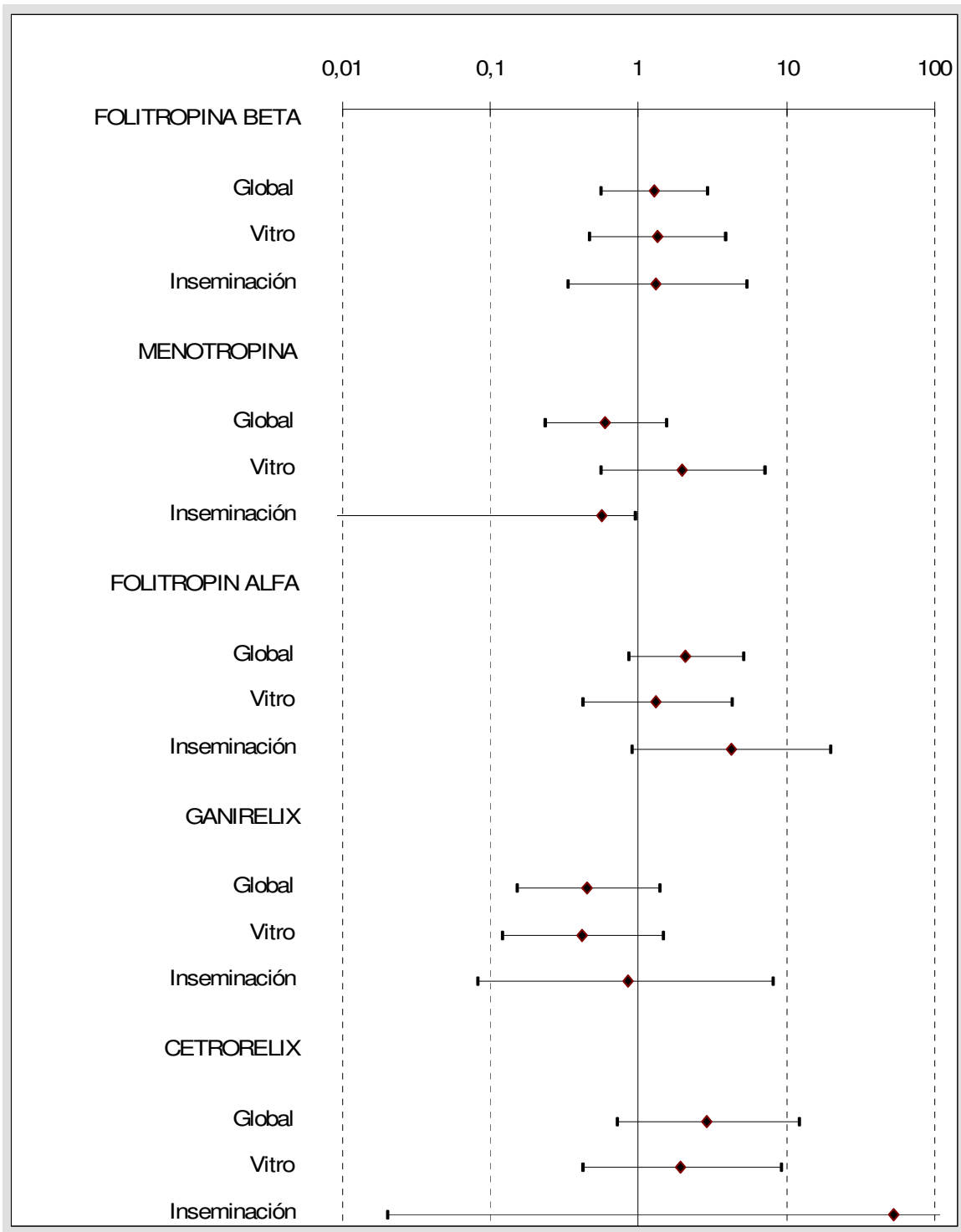


Figura 24. Asociación entre medicación y efectos adversos del lugar de inyección estratificados por técnica de reproducción. Datos expresados en dds Ratio (IC 95%) y estimados por análisis multivariante GEE (Generalized Estimated Equation)

6.4 CALIDAD DE VIDA

La calidad de vida se midió a través de dos cuestionarios: SF36 y fertiQol. Sesenta y una mujeres aceptaron entrar en el proceso, consiguiendo que, treinta y cinco pacientes, es decir el 57,4%, completase el cuestionario SF36 y otras cuarenta y una, el 67,2% el cuestionario fertiQol. Todas las pacientes que contestaron el cuestionario SF36 contestaron también el fertiQol. Una contestó el fertiQol y no contestó el cuestionario SF36.

Las características basales entre las mujeres que contestaron y no contestaron el cuestionario fueron similares (Tabla 20). Fue estadísticamente significativo que un mayor porcentaje de pacientes que contestaron el cuestionario que comenzaron su tratamiento por FIV vs. IA

Tabla 20. Diferencias entre los pacientes que contestaron y no contestaron los cuestionarios de CVRS

Variables		Pacientes no respondedoras	Pacientes respondedoras	p
Tipo de esterilidad	<i>Desconocida</i>	2 (11,1%)	4 (9,3%)	0,60
	<i>Primaria</i>	15 (83,3%)	33 (76,7%)	
	<i>Secundaria</i>	1 (5,6%)	6 (14,0%)	
Edad, años	<i>Media ± SD</i>	33,33 ± 3,25	33,34 ± 4,63	0,63
Factor de esterilidad	<i>Masculino</i>	10 (62,5%)	25 (65,8%)	0,70
	<i>Femenino</i>	3 (18,8%)	5 (13,2%)	
	<i>Mixto</i>	1 (6,3%)	7 (18,4%)	
	<i>Idiopático</i>	2 (12,5%)	1 (2,6%)	
Tipo de terapia	<i>Fecundación in vitro</i>	6 (17,1%)	29 (82,9%)	0,014
	<i>Inseminación artificial</i>	12 (46,2%)	14 (53,8%)	
Duración esterilidad, años	<i>Media ± SD</i>	5,29 ± 6,72	3,74 ± 2,93	0,98

Datos expresados como N (%). Significativo $p < 0,05$

Resultados de los cuestionarios

La mediana de las puntuaciones (Tabla 21) se sitúan entre el valor de 100,0 para las subescalas del cuestionario SF36, "rol físico" (rango intercuartil, RIQ 0,0), "función social" (RIQ 12,0) y "rol emocional" (RIQ 33,0) y el de 58,00 (RIQ 16,0) para la subescala "ambiente" del cuestionario FertiQol.

Tabla 21. Puntuaciones de los cuestionarios FertiQol y SF36

	MÍNIMO	PERCENTIL 25	MEDIANA	PERCENTIL 75	MÁXIMO
Total FertiQol	46,0	61,0	68,0	73,0	87,0
Core FertiQol	44,0	65,0	71,5	79,0	87,5
<i>Social</i>	33,0	62,0	75,0	80,0	87,0
<i>Emocional</i>	25,0	70,0	79,1	87,0	100,0
<i>Cuerpo/mente</i>	37,0	70,0	79,0	87,0	100,0
<i>Relacional</i>	29,0	50,0	62,0	75,0	95,0
Tratamiento FertiQol	22,0	57,0	66,0	72,0	95,0
<i>Ambiente</i>	16,0	50,0	58,0	66,0	93,0
<i>Tolerabilidad</i>	18,0	61,0	75,0	87,0	100,0
SF36 – Función física	70,0	90,0	95,0	100,0	100,0
SF36 – Rol físico	50,0	100,0	100,0	100,0	100,0
SF36 – Dolor corporal	23,0	68,0	78,0	100,0	100,0
SF36 – Salud general	55,0	80,0	85,0	90,0	100,0
SF36 – Vitalidad	27,0	55,0	65,0	80,0	90,0
SF36 – Función social	50,0	88,0	100,0	100,0	100,0
SF36 – Role Emocional	0,0	67,0	100,0	100,0	100,0
SF36 – Salud mental	36,0	60,0	72,0	80,0	96,0

Datos mostrados como mediana, máximo, mínimo y percentiles 25-75. Rango de valores de 0 a 100. Mayor puntuación se traduce en mayor CVRS

En el cuestionario FertiQo, la dimensión "core fertiQol" tuvo puntuaciones superiores a la dimensión "tratamiento fertiQol" como consecuencia de la baja puntuación obtenida en la subescala de fertiQol tratamiento "relaciones" (62,0 RIQ 14,0).

En el cuestionario SF36 la menor puntuación se asoció con las subescala "vitalidad" (mediana de 65,00 RIQ 25,0), "salud mental" (72,0 RIQ 20,0) y "dolor corporal" (77,5 RIQ 32,0).

Comparación entre cuestionarios

La comparación entre ambos cuestionarios indicó menores valores en el cuestionario fertiQol. Se observó menor heterogeneidad entre las dimensiones de fertiQol que entre los del cuestionario SF36 (Figuras 25 y 26).

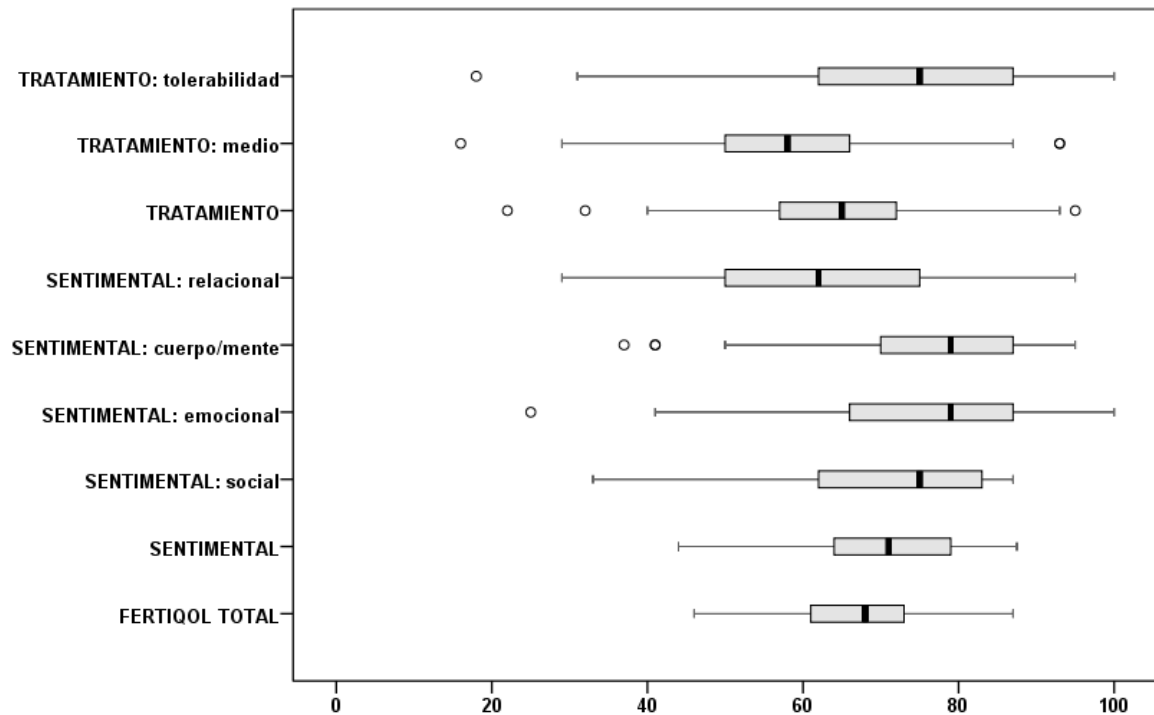


Figura 25. Dimensiones del cuestionario fertiQol

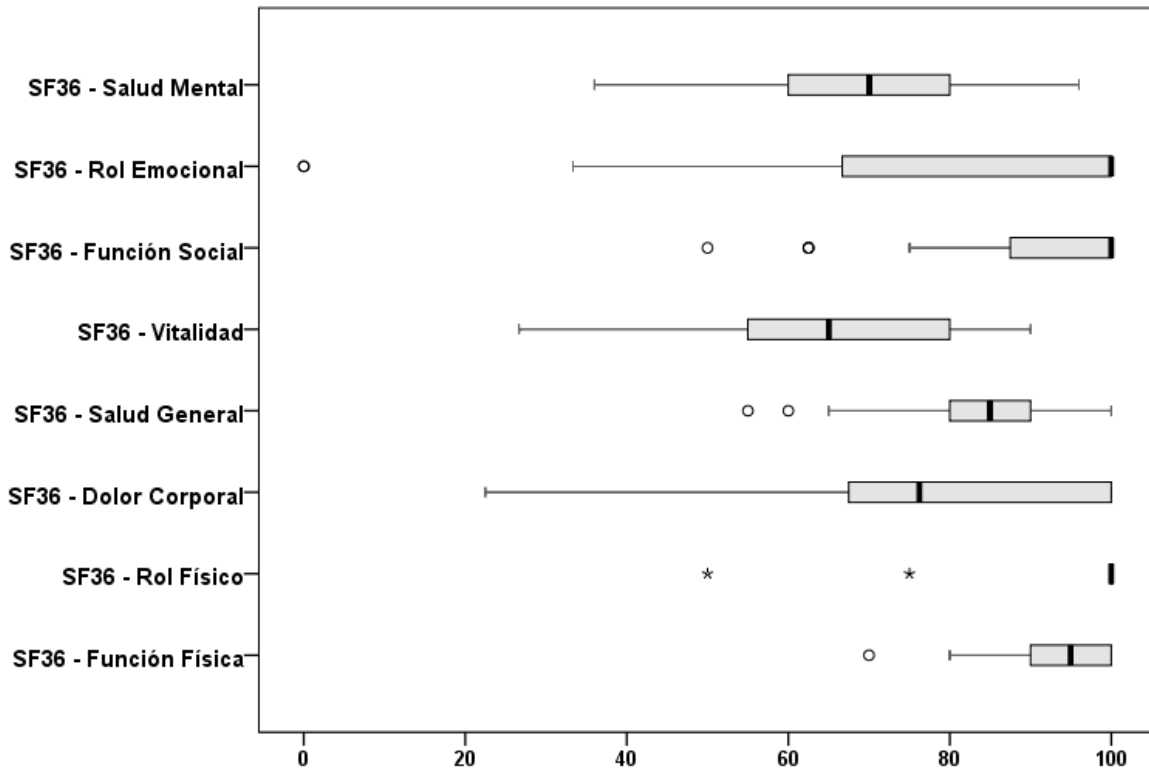


Figura 26. Dimensiones del cuestionario SF36

Mediante el análisis de rho de Spearman (Tabla 22) se analizó el coeficiente de correlación entre ambos cuestionarios. La correlación fue mayoritariamente positiva y estadísticamente significativo en las dimensiones sentimentales del cuestionario SF36.

Tabla 22. Correlación entre los cuestionarios SF36 y fertiQoI. Coeficiente de correlación calculado mediante la rho de spearman

	SF36 – Función física	SF36 – Rol físico	SF36 – Dolor corporal	SF36 – Salud General	SF36 – Vitalidad	SF36 – Función Social	SF36 – Rol Emocional	SF36 – Salud Mental
Total FertiQoI	-,208	,003	,336	,055	,429*	,491**	,319	,508**
Core FertiQoI	-,178	-,045	,247	-,052	,275	,488**	,318	,531**
<i>Social</i>	-,248	,049	,222	-,360*	,194	,117	,345	,196
<i>Emocional</i>	-,181	,012	,291	-,064	,400*	,575**	,447*	,575**
<i>Cuerpo/mente</i>	-,080	-,127	,256	,145	,417*	,497**	,417*	,524**
<i>Relacional</i>	-,295	,028	-,087	,055	,028	,199	,027	,046
Tratamiento FertiQoI	-,059	,052	,221	,122	,414*	,288	,184	,329
<i>Ambiente</i>	-,012	,053	,223	,179	,392*	,317	,248	,278
<i>Tolerabilidad</i>	-,014	-,246	-,037	,019	,087	,229	,130	,343

(**) Estadísticamente significativo $p < 0,05$

Las correlaciones se acercaron a la linealidad en las dimensiones (Figuras 27 y 28):

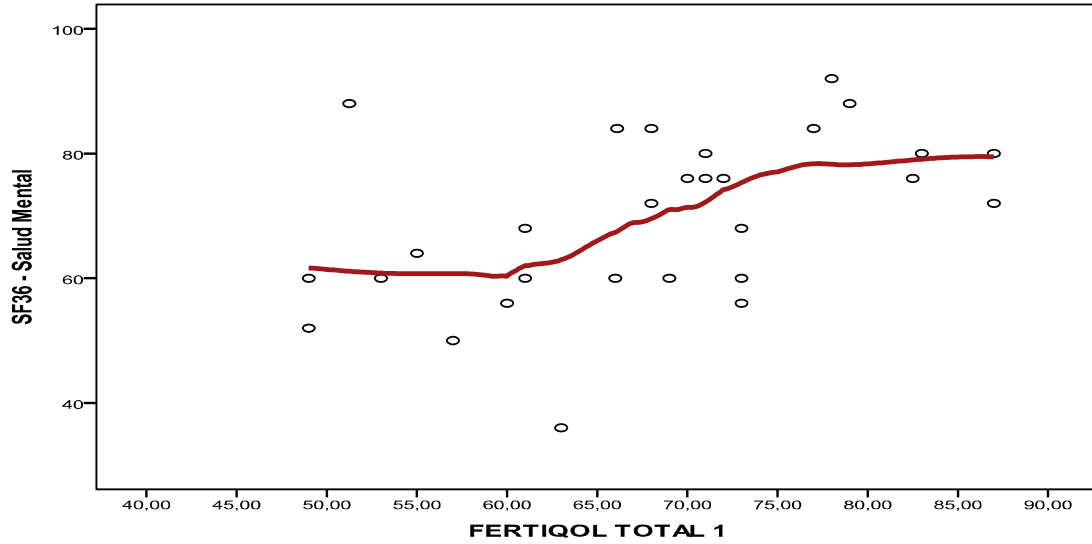


Figura 27. Correlación entre dimensión “salud mental” de SF36 y FertiQol total

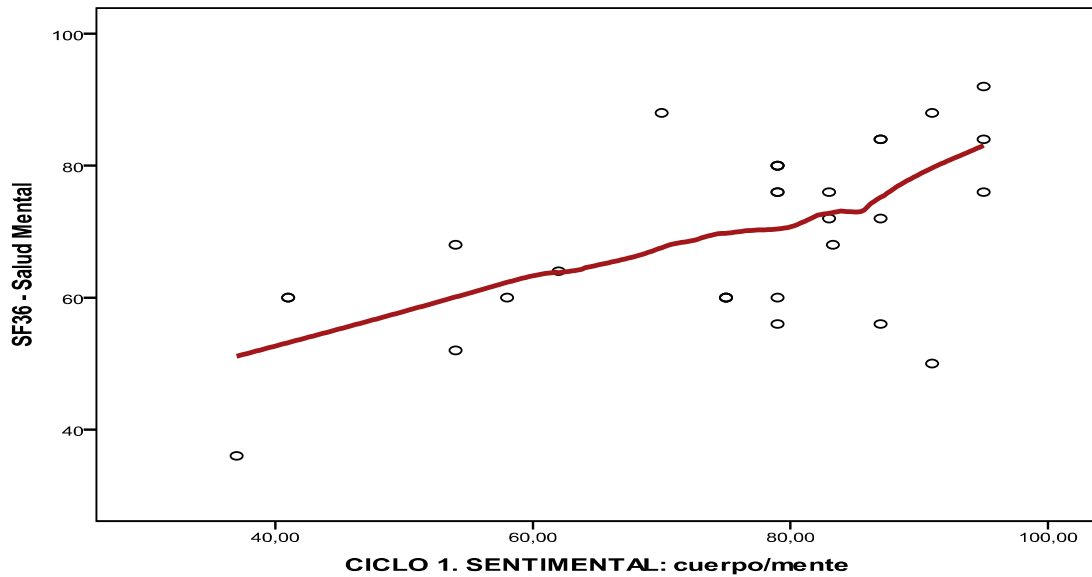


Figura 28. Correlación entre dimensión “salud mental” de SF36 y “cuerpo-mente” de FertiQol

Predictores de calidad de vida

La estimación de los factores predictores se estimó mediante la prueba t y la significación a través de la prueba Mann-Whitney.

Los principales predictores (Tabla 23) de calidad de vida fueron: ir a la consulta acompañada de la pareja, nacionalidad, tipo de tratamiento, situación laboral, consumo de tabaco, edad, número de ciclos, factor de esterilidad y resultado del tratamiento

Ningún factor fue un predictor significativo para todas las dimensiones.

Tres subescalas del cuestionario Sf36 ("función física", "vitalidad" y "función social") y una de fertiQol ("ambiente") no se asociaron con ningún factor predictor.

Variables exploradas en las que no se halló ninguna relación estadísticamente significativa fue el índice de masa corporal, tipo de esterilidad, pacientes con síndrome de ovario poliquístico. Tampoco se documentó ninguna relación significativa de las puntuaciones de ambos cuestionarios con la presencia de RAM ni con el número de las mismas (Evaluado con la correlación de Spearman)

Se llevo a cabo un análisis de regresión para explorar si los fármacos empleados podrían afectar a la calidad de vida de las pacientes. Los resultados mostraron (Tabla 24) que los fármacos antagonistas de GnRH (hormona liberadora de gonadotropinas), cetorelix y ganirelix se asociaban con mejor calidad de vida así como menotropina con la peor.

Tabla 23. Factores predictores de QOL para cada una de las dimensiones de los cuestionarios FertiQol y SF36

FACTORES PRECICTORES	CUESTIONARIO SF 36					CUESTIONARIO FERTIQOL				
	Rol físico	Dolor corporal	Salud general	Rol emocional	Salud mental	Social	Emocional	Cuerpo/ mente	Relacional	Tolerabilidad
Tabaco	<i>No</i>	100,0 ± 0,0					73,9 ± 19,2			
	<i>Si</i>	93,8 ± 17,7					85,7 ± 8,4			
	<i>p=</i>	0,08					0,07			
Factor esterilidad	<i>Masculino</i>	100,0 ± 0,0					80.4 ± 16,5			
	<i>Femenino</i>	100,0 ± 0,0					72.8 ± 13,6			
	<i>Mixto</i>	95,0 ± 22,4					60,7 ± 21.3			
	<i>Idiopático</i>	75,0 ± 0,0					50,0 ± 0,0			
	<i>p=</i>	0,08					0,05			
resultados	<i>No embarazo</i>	100,0 ± 0,0		86,1 ± 8,6		67,1 ± 13,2		78,3 ± 13,5		
	<i>Embarazo</i>	90,0 ± 22,4		74,0 ± 9,6		81,2 ± 3.3		85,7 ± 8,3		
	<i>Cancelación</i>	100,0 ± 0,0		82,5 ± 13,1		70,4 ± 10.5		58.0 ± 19,2		
	<i>p=</i>	0,07		0,08		0,03		0,01		
Edad	<i>< 35 años</i>		70,0 ± 21,9							
	<i>> 35 años</i>		85,0 ± 14,5							
	<i>p=</i>		0,04							
Estado laboral	<i>Desempleada</i>		66,8 ± 19,4		63,6 ± 40.7					
	<i>Empleada</i>		79,6 ± 19,9		90,5 ± 6,5					
	<i>p=</i>		0,09		0,04					
Nacionalidad	<i>No Español</i>		92,5 ± 6,5		83,0 ± 11,9					91,0 ± 5,6
	<i>Español</i>		82,9 ± 10,4		68,6 ± 13,1					70,6 ± 18,3
	<i>p=</i>		0,06		0,05					0,07
Número ciclos. Coeficiente correlación (significancia)										
					-0,4 (0.19)					-0,3 (0.08)
Acompañada	<i>No</i>					66,8 ± 14.2				65,5 ± 19,8
	<i>Si</i>					74,1 ± 11,1				81,4 ± 13,8
	<i>p=</i>					0,08				0,01
Tratamiento	<i>Inseminación</i>								69,6 ± 13,2	
	<i>FIV</i>								58,6 ± 15,3	
	<i>p=</i>								0,08	

Datos expresados como mediana ± SD. Significativo p<0,05

Tabla 24 . Contribución de fármacos a la CVRS. Se muestran los resultados estadísticamente significativos

FÁRMACO	DIMENSIÓN	BETA (CI 95%)	p
Menotropina	SF36 Salud mental	-14.7 (-24.4 to -5.0)	0.005
	Core FertiQol	-8.8 (-17.3 to -0.4)	0.041
Cetrorelix	SF36 Salud mental	22.9 (11.4. to 34.3)	<0.001
	Core FertiQol	17.1 (7.2 to 27.0)	0.001
Ganirelix	SF36 Salud mental	11.5 (0.4 a 22.7)	0.043

Variables independientes: menotropina, cetrorelix y ganirelix. Variables dependientes: SF36 salud mental, core fertiQol. Resultados expresados como coeficiente no estandarizado. Estadísticamente significativo $p < 0,05$

DISCUSIÓN

- ▣ Datos epidemiológicos y descriptivos de las pacientes
- ▣ Atención farmacéutica
- ▣ Efectos adversos
- ▣ Calidad de vida
- ▣ Limitaciones del estudio
- ▣ Puntos fuertes y aportaciones

7. DISCUSIÓN:

7.1 DATOS EPIDEMIOLÓGICOS Y DESCRIPTIVOS

Porcentaje de pacientes con problemas de infertilidad

Se estima que el número de pacientes con problemas de esterilidad en España se sitúa aproximadamente en el 15%-18%, aunque es imposible dar un porcentaje fiable. Se cree que entre el 25-50% de las parejas estériles podrían no consultar por ello. Se considera que la prevalencia y demanda de los servicios médicos reproductivos es inferior a la típicamente estimada; y seguramente consultan menos las pacientes con esterilidad secundaria que si ésta es primaria. Además, los estudios basados en los censos de población no pueden distinguir entre la no procreación voluntaria, las mujeres sin relaciones sexuales, las que tienen hijos no conocidos y la esterilidad propiamente dicha¹⁷⁶.

En el hospital la Mancha-Centro ha tenido lugar un descenso de los TRA motivado por la construcción del hospital de Tomelloso, a la que se derivaron muchas pacientes y por temor a la gripe A en 2009.

Esto no puede interpretarse como un estancamiento en el número de pacientes puesto que posiblemente la subvención de la técnica se realiza a un número máximo de pacientes por año.

Variables relacionadas con el paciente y factores externos

Mientras que los datos de la sociedad Española de fertilidad (SEF) indican un aumento de las pacientes de más de 40 años, en las pacientes a estudio se observa una elevación del rango de edad 30-39 años.

Podría atribuirse al hecho de que en el área de influencia del hospital la Mancha-centro la edad de maternidad es inferior a la media nacional y a que el tratamiento no se encuentra subvencionado en pacientes mayores de 40 años.

Respecto a los hábitos de vida, se podría destacar un mayor número de pacientes fumadoras, con vida sedentaria, empleadas laboralmente y con una mayor tasa de sobrepeso-obesidad respecto a las cifras de la región en mujeres en ese rango de edad:

- Las estadísticas del Instituto Nacional de Estadística¹⁷⁷ (INE) muestra que en Castilla la Mancha la media de fumadoras es del 22,1%, cifra algo inferior al de la media nacional (24,9%). En un estudio realizado en el instituto Balear de fertilidad (www.ibi-es.com), se estima que una de cada tres mujeres estériles está bajo los efectos del tabaco. El 21,70% son fumadoras activas diarias y el 13,9% son fumadoras pasivas en su hogar. En la cohorte incluida en el estudio se recogen cifras algo superiores a las recogidas por el INE de fumadoras y al estudio del instituto Balear de fumadoras activas diarias.
- En Castilla la Mancha el 55,1% de la población realiza ejercicio siendo del 35,8% en nuestra cohorte de pacientes.
- El porcentaje de mujeres en España entre 18 y 24 años con peso insuficiente suponen el 4,5%, normopeso 61,2%, sobrepeso 20,0% y obesidad 8,7% y desconocido del 5,5%. En nuestra cohorte no hay ninguna paciente con peso insuficiente y es superior la cifra de sobrepeso y obesidad.

- Podemos destacar un mayor número de pacientes empleadas. En Castilla la Mancha, la tasa de actividad femenina se sitúa en el 47,0%¹⁷⁸ mientras que nuestras pacientes la cifra es muy superior llegando al 66,0%. No podemos obviar que la incorporación de la mujer al mercado laboral ha sido un factor relacionado con el aumento de las cifras de infertilidad en los países desarrollados.

Variables relacionadas con la patología: tipo, causa y factores de esterilidad, abortos previos

Las tasas de aborto espontáneo en nuestras pacientes es previsiblemente superior a la de la población general (20,4 % frente al 15-20%¹⁷⁹).

El tipo de esterilidad primaria ha sido a lo largo de los años la principal causa de esterilidad dado que muchas parejas con un hijo previo no se someten a TRA.

En el área de la Mancha-Centro, al igual que a nivel nacional, hay mayor porcentaje de causas de esterilidad masculinas que femeninas. Entre las causas femeninas más frecuentes destaca el factor tubárico, lo que coincide con los estudios publicados al respecto de la sociedad española de fertilidad.

El decremento de la calidad seminal es un fenómeno aceptado del mundo industrializado¹⁸⁰ y así lo demuestra el peso de la evidencia que sugiere el deterioro de parámetros seminales con el paso de los años¹⁸¹. En los pacientes del estudio ha aumentado las cifras de valores anormales en el número de espermatozoides, volumen espermático y recuento de formas móviles.

Esto no implica una disminución de la calidad seminal en la región puesto que el estudio no está diseñado para extraer este tipo de conclusiones pero sí se puede afirmar que los pacientes que solicitan TRA en el área presentan una calidad seminal con tendencia descendente en los últimos 5 años. De todos modos, una menor calidad seminal no es el único factor implicado en la infertilidad masculina. Diferentes estudios demuestran que hay características no correlacionadas con el espermiograma que pueden ser potencialmente utilizadas en el diagnóstico del eyaculado¹⁸². Entre ellos, el estado del ADN en los espermatozoides, así como su perfil genético de ARN y parámetros de la capacidad defensiva frente al estrés oxidativo¹⁸³⁻¹⁸⁷.

Se observa una relación entre bajo volumen espermático y bajo número de espermatozoides. Sin embargo un mayor volumen no implica mayor número de espermatozoides en nuestros pacientes. Estos datos concuerdan con estudios que han sugerido que un volumen seminal aumentado (> 6 mL) puede ser un signo de infección de las vías seminales y, en particular, de las vesículas seminales¹⁸⁸.

La duración de la infertilidad o tiempo hasta concepción ha sido tradicionalmente empleado como un factor principal para comenzar el examen de la pareja estéril y comenzar tratamiento. Es de suponer que cuanto más largo sea este intervalo menor será la probabilidad de concepción y por tanto los estudios de esterilidad comienzan cuando la pareja no ha conseguido embarazo tras un año de relaciones sexuales sin protección. De hecho, una larga duración de infertilidad puede considerarse como indicación del empleo de TRA incluso sin estudios de esterilidad femenina. Por el contrario, algunos autores consideran¹⁸⁹ que las cifras de fertilidad podrían ser superiores a las estimadas pero no se espera el suficiente tiempo para alcanzar el embarazo, lo que podría implicar un sobretratamiento de las pacientes.

La mediana de años de esterilidad en estas pacientes fue de 3 años. Se observa una disminución cuando la causa de esterilidad es masculina. Lo que puede explicarse por un diagnóstico más precoz de la esterilidad masculina y por tanto menor tiempo de derivación a la clínica de reproducción asistida.

La influencia de la nacionalidad y el entorno rural en la duración de la esterilidad podría tener su origen en razones socioculturales o a diferencias entre los países en asistencia sanitaria y financiación de este tipo de técnicas.

Variables del tratamiento: tipo de tratamiento, cancelaciones y éxitos

La tasa de cancelaciones no es uno de los indicadores que se recoge en los registros de la sociedad española de fertilidad, por lo que no se pueden establecer comparaciones entre ellas.

En la curva hasta embarazo/último control se observa que al final del periodo de observación (tiempo transcurrido hasta la aparición del suceso), prácticamente dos tercios de las pacientes han conseguido un embarazo. La estimación se determinó por el método de Kaplan-Meier, un análisis utilizado con frecuencia en estudios de supervivencia y que permite utilizar la información de cada paciente hasta la ocurrencia del evento (en nuestro caso el embarazo) o hasta la última visita de seguimiento (datos censurados).

7.2 ATENCIÓN FARMACEUTICA

Conocimiento medicación

En este estudio, el aumento del conocimiento de la medicación fue de un 29,3%. El mayor porcentaje obtenido fue en las preguntas sobre los efectos adversos de la medicación. Este tipo de información no es habitualmente suministrada en la clínica de reproducción asistida.

Satisfacción de las pacientes

El alto deseo de éxito del tratamiento junto con el hecho de que las pacientes tengan un número reducido de oportunidades y que posteriormente la realización del tratamiento por su cuenta es costoso y no asequible para todas ellas conlleva que se trate de un grupo de pacientes receptivas y muestren una alta satisfacción con la atención farmacéutica recibida. Se comprobó un impacto favorable tanto en la puntuación total de los cuestionarios como en las puntuaciones por dimensiones.

La cobertura de la encuesta fue de un 40,4%, y por lo tanto siempre podemos preguntarnos si los que han entregado la encuesta son los pacientes más satisfechos o los menos satisfechos.

Los mayores porcentajes de satisfacción se obtuvieron en las preguntas referidas a la información recibida y accesibilidad del personal y las menores puntuaciones en el horario, puesto que el horario de atención a pacientes externos es solo por las mañanas.

7.3 EFECTOS ADVERSOS

Prevalencia, etiopatogenia y severidad de efectos adversos

La prevalencia de RAM encontrada en el presente estudio no es por tanto despreciable. No se pueden comparar con las cifras bibliográficas puesto que como se ha mencionado no se han hecho estudios al respecto. Si revisamos la ficha técnica de los medicamentos implicados observamos una incidencia superior a la registrada.

Entre los EA de mayor prevalencia se mencionan las reacciones en el lugar de inyección, del sistema nervioso central, gastrointestinales, endocrino-metabólicas, neuromusculares y genitourinarios. Es bien sabido que otros efectos como la cefalea (del SNC), las náuseas y los vómitos (gastrointestinales) se asocian con cambios en los niveles de estrógenos circulantes. Podría haber una potenciación las alteraciones psiquiátricas derivadas del efecto colateral de los fármacos como resultado del deseo de concepción.

En cuanto a la etiopatogenia o mecanismo de generación la mayoría de las RAM recogidas dependieron del propio efecto farmacológico (tipo A ó no inmunológicas).

Se trata bien de efectos colaterales (que forman parte de la acción farmacológica del medicamento pero cuya acción resulta indeseable en el recurso de la aplicación) o bien de efectos secundarios (efectos que surgen como consecuencia del acción farmacológica pero que no forma parte de ella). Una proporción baja, el 0,5% estuvo relacionada con cuadros inesperados, raros e infrecuentes (tipo B ó inmunológicos) caso de la alergia; de pronóstico leve.

Los resultados absolutos están de acuerdo con un principio farmacológico elemental que consiste en que si las reacciones tipo A dependen de las propiedades farmacológicas del producto, deben producirse con una frecuencia mucho más alta.

Con respecto a la severidad de las reacciones adversas, correspondieron a reacciones leves. Estas cifras están de acuerdo con ficha técnica de los medicamentos y el tipo de pacientes; pacientes jóvenes, sin comorbilidades o empleo de fármacos concomitantes y sin posibles factores de riesgo.

Cabe además reseñar que la monitorización de las pacientes se realiza cada 4-5 días de modo que permite un control más exhaustivo de los posibles riesgos asociados al tratamiento.

A pesar de que todos los efectos adversos se consideraron de carácter leve, cada vez se apoya más el uso de bajas dosis de gonadotropinas. Es el denominado "friendly" pauta. Esto se basa en que no se observa un incremento de niños vivos con el uso de altas dosis y además podría tener lugar mayores riesgos¹⁹⁰. Además sugerimos que podría disminuir costes y efectos adversos indeseables así como mejorar la aceptabilidad de las pacientes¹⁹¹

La relación de causalidad es muy difícil de establecer puesto que este estudio no está diseñado para la monitorización de las pacientes a largo plazo.

Las estimaciones de la clasificación de los efectos adversos por su tipología, pronóstico, causalidad y órgano implicado son similares a las esperadas.

Factores confusores en la tolerabilidad de los fármacos

En general las pacientes con más edad, mayor número de años de esterilidad y menor baja reserva parecen tolerar mejor los fármacos. Por el contrario, se observa peor tolerancia en las pacientes fumadoras. Otras variables confusoras con riesgo de una peor tolerancia a los fármacos son el aumento del índice de masa corporal, vida sedentaria y la terapia de tratamiento FIV versus inseminación artificial.

Tolerabilidad asociado al tipo de fármaco

En la bibliografía hay pocas comparaciones entre los fármacos. En un estudio se apuntó a una tolerabilidad superior de folitropina alfa frente a beta ¹⁹². Sin embargo no tuvieron en consideración las variables confusoras e interaccionantes.

En nuestro estudio el patrón de seguridad fue más favorable para beta que para alfa. Esta diferencias dependieron en alguna medida del tipo de TRA en el que se usaron (FIV o IA) o si se administraban como monoterapia o en combinación. Por ello se podría plantear el empleo de una o otra dependiendo del tipo de tratamiento requerido (beta en fecundación in vitro y alfa en inseminación artificial puesto que suele emplearse en monoterapia).

Tolerabilidad asociado a la combinación de fármacos

Tampoco se ha identificado ningún estudio en el que se analizara si el empleo de la combinación de dos o más fármacos puede influenciar en la incidencia de RAM_s. Solamente en un estudio descriptivo se ha analizado la seguridad asociada a la combinación de FSH 150 UI junto a LH 75 UI¹⁹³. No obstante, en la presente tesis se ha demostrado que la combinación de fármacos afecta al perfil de seguridad. Las interacciones por combinación fueron estadísticamente significativas en el caso de menotropina ($p=0,046$) y folitropina beta ($p=0,035$).

Tolerabilidad asociado al tipo de RAM y vía de administración

Focalizándonos, en el tipo de RAM, las de reacción en el lugar de inyección son las únicas que han sido ampliamente estudiadas.

Se ha discutido si el desarrollo de los síntomas de tolerancia local que se producen con las inyecciones de gonadotrofinas son producto de las impurezas contenidas en las preparaciones de gonadotrofinas urinarias^{42, 194-196}. Actualmente los métodos de extracción y purificación llevados a cabo en la producción de gonadotropinas menopáusicas humanas pueden explicar la menor incidencia de reacciones locales. En este estudio se empleó hMG de alta pureza y gonadotropinas recombinantes.

Algunos autores apuntan que el uso de bolígrafos y plumas precargadas facilitan su administración y son más flexibles en el ajuste de dosis. Lo que permite aprovechar más las dosis que sus equivalentes en viales¹⁵¹.

De hecho, en algunos trabajos¹⁴⁹ con sistema de bolígrafo los requerimientos de hormona fueron inferiores a los del vial y se acortó la duración del tratamiento¹⁴¹. La reconstitución de los viales podría suponer un mayor estrés¹⁹⁷⁻¹⁹⁸ para las pacientes. En un artículo¹⁴⁸ se hipotetiza que las plumas podrían requerir mayor educación de los pacientes.

Todo esto unido a que las plumas permiten la autoadministración¹⁹⁹⁻²⁰⁰ de la medicación y una mayor comodidad, especialmente cuando las pacientes requieren la administración de varios fármacos²⁰¹, justifica que muchas investigaciones indiquen una mayor aceptabilidad de las plumas^{135, 140, 147, 150, 202, 206} por parte de las pacientes.

Contrariamente, en nuestro estudio las pacientes que recibieron tanto folitropina beta como alfa en bolígrafo mostraron peor tolerancia que las tratadas con menotropina en viales con ganirelix en jeringa precargada. Cetorelix, la cual se administra en vial se asoció con el mayor riesgo de efectos adversos. Sin embargo deben tenerse en consideración otros muchos factores^{149, 163, 203} relacionados con intolerancia local como volumen y velocidad de inyección, osmolaridad, excipientes, tamaño de aguja o la parte del cuerpo donde se inyecta.

Respecto a la vía de administración, todas nuestras pacientes emplearon la vía subcutánea (con excepción de nafarelina inhalada). En dos estudios no se encontraron diferencias de la administración subcutánea respecto a la intramuscular²⁰⁴. Sin embargo, un tercer artículo indica que la forma subcutánea permite la auto administración de la medicación y reduce el dolor de inyección¹⁹⁶

7.4 CALIDAD DE VIDA

Los instrumentos de medida de la calidad de vida tienen el potencial de proporcionar a clínicos e investigadores, medidas sobre la efectividad de intervenciones²⁰⁵. Se prevé que la integración de las dimensiones de cantidad y calidad de vida, será uno de los elementos centrales en la reflexión sobre criterios y prioridades de asignación de recursos, así como en la evaluación de tecnologías y decisiones clínicas.

La capacidad reproductiva es un aspecto muy privado de nuestra vida. Por lo que el inicio de una intervención terapéutica se suele asociar con la cesión de un elemento de la intimidad a personas extrañas. Esto junto con otros factores como los religiosos podría explicar la baja cantidad de encuestas realizadas.

Las características basales de las pacientes que respondieron y que no respondieron los cuestionarios de calidad fueron similares salvo que contestaron un mayor porcentaje de pacientes que iniciaron su tratamiento con la técnica FIV. Esto puede deberse a que las pacientes en tratamiento con inseminación artificial reciben menos visitas y no entregan el cuestionario. Además probablemente las pacientes en tratamiento de fecundación in vitro, dado que tienen un menor número de oportunidades se encuentran más receptivas y colaboradoras.

El cuestionario únicamente se ha realizado en mujeres. Numerosos estudios muestran una peor calidad de vida en mujeres que hombres demostrada mediante la realización de diferentes medidas de calidad de vida^{134, 206-211}.

Resultados de los cuestionarios

El Instituto Nacional de estadística muestran que la valoración del estado percibido salud en el año 2006 en mujeres en Castilla la Mancha en la franja de edad entre los 26 y 44 años fue muy buena en el 23,7% de los casos, buen en el 50,8%, regular en el 20,4%, mala en el 3,8% y muy mala en el 2,0%.

En el cuestionario fertiQol, la media de la escala "core fertiQol" es mas alta que la encontrada en la escala "fertiQol tratamiento". Esto se debe fundamentalmente por la subescala "medio". Las pacientes deben desplazarse con asiduidad al centro de reproducción asistida y posteriormente al hospital a por la medicación. Encuentran dificultades por la mala comunicación existente en la zona y sufren estrés por tener que ausentarse de su trabajo.

Las puntuaciones más bajas (mediana del 62%) de la parte "core fertiQol" corresponden a la subescala "relacional". Los bajos niveles encontrados en esta subescala confirman que la infertilidad podría desestabilizar el equilibrio emocional de la pareja. Es razonable pensar que la pérdida de la posibilidad de tener un hijo con la pareja con la que comparten su vida, se podría relacionar con fenómenos depresivos culpa, baja autoestima y parálisis emocional y consecuentemente minar la relación con la pareja. El estudio de Drosdzol¹²⁹ analizó el efecto de la infertilidad en relaciones maritales y sexuales en parejas infértiles (no necesariamente sometidas a técnicas de reproducción asistida) y encontró una mejor relación con la pareja en mujeres infértiles que fértiles. Estas diferencias pueden ser explicadas por las diferencias en la población de estudio y diferencias metodológicas en las que se incluye diferentes herramienta de medida.

Comparación entre cuestionarios

Si comparamos ambos cuestionarios observamos una mayor homogeneidad entre las escalas de fertiQol que entre las de SF36.

El cuestionario fertiQol profundiza más detalladamente en la esfera emocional y SF36 incluye tanto la parte física como en la mental. El cuestionario fertiQol es más específico y permite ahondar en reductos concretos de la infertilidad como son las relaciones de pareja y sociales así como las subescalas del tratamiento, tolerabilidad y medio.

No es extraño por tanto que la correlación entre ambos cuestionarios sea mayoritariamente positiva y tenga lugar principalmente en los ítems de la parte emocional de ambos cuestionarios. Se observa una relación cercana a la linealidad en las relaciones "fertiQol total" con "SF36 salud mental" y "fertiQol cuerpo/mente" con "SF36 salud mental".

Factores predictores de calidad de vida

1. *Edad*. La mediana de CVRS en la subescala "SF36 dolor corporal" es superior en mayores de 35 años. El aumento de edad conllevó un menor riesgo de RAM y se vincula a mayor calidad de vida en estas pacientes. En las mujeres jóvenes quizás el problema podría ser más impactante y difícil de asumir.

Esta tendencia es reforzada por el estudio de Chachamovich¹³¹ en el que las pacientes con mayor edad obtuvieron mejores puntuaciones estadísticamente significativas en "salud general" y "funcionamiento físico".

2. *Ir a la consulta acompañada por la pareja.* La presencia de la pareja en la consulta, refuerza el apoyo del paciente, de modo que permite una mejor relación social y afronte más positivamente el tratamiento. En ocasiones es la pareja la que se encarga de la administración del tratamiento, de forma que ambos son partícipes del mismo e incluye aspectos valorativos y afectivos. La CVRS en estas pacientes fue estadísticamente significativa en "fertiQol relacional" y "fertiQol tolerabilidad".

3. *Consumo de tabaco.* El tabaco disminuye la CVRS en la escala "SF36 rol físico". Curiosamente se observa un aumento de CVRS en la escala "Core fertiQol", habría que examinar detenidamente las posibles causas de esta relación.

4. *Estado laboral.* Las mujeres activas presentan mejores puntuaciones en "SF36 dolor corporal" y "fertiQol emocional". La vida laboral puede constituir una fuente de distracción del problema y satisfacción personal de las pacientes en otros planos.

5. *Nacionalidad.* La escala "SF36 salud general", "SF36 salud mental" y "fertiQol tolerabilidad" es superior en pacientes inmigrantes. La mayoría eran de origen rumano, en cuyo país el tratamiento no está financiado. Comenzar un tratamiento de fertilidad abre nuevas perspectivas a estos pacientes.

6. *Aumento en el número de ciclos.* La reiteración del tratamiento por fallo del anterior puede ser una fuente de estrés. Cada nuevo intento incrementa la angustia sufrida por los, con elaboraciones cognitivas de desesperanza. De esto se deriva que en esta tesis, el número de ciclos se correlacione de forma negativa con "SF36 salud mental" y "fertiQol cuerpo/mente".

Estos hallazgos coinciden con los del estudio de Guido Ragni¹³³ en el que disminuían las puntuaciones de "SF36 salud mental". En el estudio de Chachamovich¹³¹, el aumento del número de ciclos además de afectar a la escala de salud psicológica de SF36, también se identificó una disminución de la escala de "vitalidad" de SF36.

El-Messidi y sus colaboradores¹³⁴, describieron ausencia de diferencias significativas entre mujeres infértiles que habían sufrido un fracaso y que iniciaban un nuevo ciclo. Sin embargo, el estudio únicamente reclutó pacientes en tratamiento de inseminación artificial y diferió en la metodología empleada.

7. Causa de infertilidad. Frecuentemente el miembro infértil siente que está privando a su pareja de la oportunidad de tener hijos. La culpabilización del uno al otro por su incapacidad para concebir puede acontecer, especialmente cuando sólo uno de los dos es infértil. De hecho la CVRS se relaciona positivamente en la escala "fertiQol emocional" con el factor de esterilidad masculina. Sería conveniente estudiar si en hombres acontece igualmente este fenómeno.

8. Tipo de terapia. Respecto al tipo de tratamiento, la inseminación artificial alcanza mayores resultados de CVRS en lo referente a fertiQol total y "fertiQol relacional". Las pacientes sometidas a inseminación artificial tienen un mayor número de intentos, además es más frecuente la causa de origen masculina lo que se asocia a mejores puntuaciones en los ítems sobre las relaciones con la pareja.

9. Duración de esterilidad. Algunas parejas retrasan el primer contacto con las Unidades de Reproducción Asistida por no verse capaz de afrontar un diagnóstico desfavorable. En un estudio²²² las pacientes con menos de 5 años de esterilidad mostraron mejor CVRS en "SF36 función física". Sin embargo en este estudio no se encontró ninguna asociación de la duración de esterilidad y CVRS.

10. *Fármacos empleados*. En cuanto a su relación con los fármacos, Se observa mayor calidad de vida en general en pacientes que emplean antagonistas, habría que analizar en detalle el resultado obtenido.

Relación de la calidad de vida con el éxito del tratamiento

En cuanto a la relación entre calidad de vida y resultado exitoso, algunos estudios apuntan a una relación directa¹³⁷ si bien es incierto si es concretamente el estrés emocional lo que se relaciona con un resultado positivo.

Si que parece estar más claro que podría relacionarse con los abandonos. En un estudio, las principales razones de abandono se atribuyen el estrés emocional y el mal pronóstico²¹².

En esta tesis, se ha encontrado mayor tasa de embarazos estadísticamente significativos en "fertiQol social" y "fertiQo cuerpo-mente". Hay que tener en consideración que las pacientes con mejor calidad de vida podrían tener un mejor pronóstico.

Comparación de los resultados del cuestionario FertiQol con los resultados obtenidos en otros países

Las propiedades psicométricas de fertiQol²¹³ fueron elaborados a partir de una muestra de pacientes, tanto hombres como mujeres con problemas de fertilidad, con o sin tratamiento médico. La muestra provenía de Australia, Canadá, Nueva Zelanda, Gran Bretaña y Estados Unidos.

Se reclutaron un total de 1414 participantes. La intercorrelación se realizó a través de la adecuación muestral de Kaiser-meyer-olkin >0.80 .

La comparación de los resultados de las medidas psicométricos con los resultados de esta tesis muestra puntuaciones estadísticamente significativas superiores en las escalas "emocional", "cuerpo/mente" y la dimensión "core fertiQoI", moderadamente superior en la escala "social" y "tolerabilidad" y mínimamente inferior en la "relacional".

7.5 LIMITACIONES DEL ESTUDIO

El trabajo realizado en la presente investigación no está exento de limitaciones. Estas limitaciones se encuentran enmarcadas en los siguientes aspectos:

- En primer lugar, los derivados de la posible generalización de los resultados y su aplicabilidad a otros estudios:

Se ofreció la participación a todos los pacientes, sin embargo se restringe a pacientes que cumplen los criterios de inclusión. La muestra de pacientes seleccionada se centra en el área de influencia de la Mancha-Centro.

Las opciones de tratamiento subvencionado para estas pacientes es limitado. Es posible que las pacientes de clínicas privadas que se autofinancien el tratamiento puedan tener diferentes expectativas y por tanto la CVRS. No es frecuente que las pacientes con este tipo de terapias se beneficien de tratamiento gratuito.

Consecuentemente, las conclusiones de este estudio podrían ser útiles para comparar resultados con futuras investigaciones en pacientes de clínicas privadas.

La naturaleza observacional de la investigación no ha permitido una asignación aleatoria de los diferentes tratamientos por lo que no podemos garantizar la comparabilidad de los pacientes. Sin embargo se han controlado los posibles factores de confusión introduciendo en el modelo todas aquellas variables que se pueden relacionar con la aparición de RAM en este tipo de pacientes.

Por otro lado, el análisis de fármacos se limita a los empleados en este tipo de pacientes por la clínica de reproducción asistida de referencia, por lo que no se incluyen todos los fármacos potencialmente utilizables en estas técnicas. No obstante se trata de los fármacos empleados con más asiduidad.

- En lo que respecta a la obtención de datos para obtener información relevante cabe destacar:

El periodo de obtención de datos fue entre junio de 2005 y febrero de 2010, por lo que los datos relativos a los años 2005 y 2009 no son de años completos

El Registro de la Sociedad Española de Fertilidad presenta ciertas limitaciones. No todos los Centros acreditados participan en la aportación de datos.

En el registro SEF 2008 participaron sólo 119 centros, un 14% menos que el año anterior, por lo que se registraron un 23% menos de ciclos de IAC, IAD, FIV y descongelación.

A esto hay que añadir que el último registro disponible de la SEF data del año 2008, por lo que no podemos compararlo con nuestros datos del 2009.

Los datos del instituto nacional de epidemiología no contienen en todos los casos las variables deseadas.

Este estudio se encuentra limitado por su diseño seccional. El momento concreto en el que los cuestionarios de CVRS fueron entregados podría influenciar en las puntuaciones. El empleo de dos cuestionarios nos ha permitido obtener mayor información para explorar este tema. Desafortunadamente esta estrategia implica que los pacientes necesiten más tiempo para completar los cuestionarios y conlleva que la entrega de los mismos tenga lugar en diferentes momentos.

No podemos olvidar las dificultades encontradas para encuestar a las pacientes, fundamentalmente propiciadas por el hecho de que requieren una visita médica y farmacéutica cada 4-5 días por lo que es un proceso muy arduo y difícil de compatibilizar con su actividad laboral.

Es posible que la naturaleza sobre ámbitos personales de algunas preguntas puedan influenciar en los participantes. Es difícil valorar si contestan con sinceridad junto con el hecho del cansancio acumulado por el gran número de cuestionarios y consentimientos que deben rellenar (consentimiento informado, que hacer con los embriones sobrantes...). El cuestionario de calidad de vida era entregado a la paciente el primer día que comenzaban el tratamiento y la paciente no siempre lo entregaba en la siguiente visita, lo que dificulta establecer la asociación entre RAM y calidad de vida.

Se ha tratado de minimizar la valoración errónea de los mismos intentando asegurar la anonimidad del paciente. Únicamente los farmacéuticas podían acceder a los resultados de los cuestionarios

- Metodológicamente,

Se han considerado una gran variedad de posibles predictores de CVRS y tolerabilidad de los fármacos.

Sería interesante ampliar los hallazgos sobre las diferencias en diferentes países, contextos culturales considerando la influencia de cambios de mentalidad, rol de la mujer o facilidad de adopción del país, actividad económica, nivel cultural, si se trata de mujeres estudiantes, si las mujeres se encuentran contratadas temporalmente... Así, las mujeres con creencias religiosas, ya sean católicas practicantes, musulmanas o de otra religión, tienen 1,2 hijos por mujer, mientras que las mujeres no creyentes no llegan a la media de 1 hijo.

La actividad económica de la mujer determina también el número de hijos que decide tener. Las mujeres estudiantes, que tienen menos edad, son las que tienen un menor número de hijos. Entre el resto de mujeres, las contratadas temporales son las de menor fecundidad, sólo 0,7 hijos por mujer. Las amas de casa, sin embargo, son las que más hijos tienen en media, casi dos hijos por mujer.

- A la hora de discutir los resultados, hemos encontrado dificultades al no hallar líneas de investigación o trabajos internacionales por su escasez y heterogeneidad. Las diferencias en la investigación sobre este tema en cuanto a diseño de los estudios, herramientas de medida de CVRS o contextos culturales hace complicado la comparación de estudios y consecuentemente alcanzar conclusiones más precisas. La presencia de un cuestionario de calidad de vida común en pacientes con problemas de fertilidad es un punto de partida esencial para obtener conclusiones definitivas al respecto.

7.6 PUNTOS FUERTES Y APORTACIONES DEL ESTUDIO

El principal punto fuerte de este trabajo lo constituye el hecho de ser el primero en nuestro país que ofrece datos significativos en relación a calidad de vida en pacientes con fertilidad, que emplea como instrumento de medida el cuestionario específico fertiQoI, indaga en los posibles factores predictores de calidad de vida en estas pacientes y compara los resultados con el cuestionario general de calidad de vida SF36. El cuestionario fertiQoI-SF36 versión reducida podría ser empleado como un instrumento para el screening de pacientes con riesgo alto de poseer algún problema emocional antes de iniciar el TRA y de este modo permitiría anticipar la vulnerabilidad del paciente a hacer frente a los posibles efectos negativos del tratamiento.

Existe poca experiencia documentada sobre la valoración de calidad de vida relacionada con salud por parte del farmacéutico, y se han descrito algunas barreras con respecto a las actitudes sobre el concepto de calidad de vida, medida de calidad de vida y papel del farmacéutico²¹⁴. Sería adecuado la realización de estudios encaminados a esclarecer el efecto de un programa de atención farmacéutica en la mejora de su calidad de vida relacionada con la salud.

Además cabe destacar que el análisis de los efectos adversos, obtenidos mediante un método prospectivo longitudinal en panel, se realizó a través del programa estadístico stata. De este modo, fue posible conocer las verdaderas variables predictoras, analizando la posible confusión entre variables, así como el posible efecto de interacción entre ellas. Los resultados no se vieron influenciados por pacientes con un elevado número de visitas y con una tolerancia al tratamiento extrema (por exceso o defecto).

Se comprobó como diversos factores relacionados con las TRA, como la edad, la causa de esterilidad y el tipo de fármaco son determinantes importantes asociados a la incidencia de efectos adversos medicamentosos.

Se explicitó un modelo causal suficientemente completo que tuviera en cuenta los principales factores potencialmente implicados en la seguridad farmacológica de este tipo de tratamientos. También se tuvieron en cuenta las posibles relaciones dinámicas entre la administración de los fármacos y la aparición de los efectos secundarios analizando esta asociación con las técnicas que tiene en cuenta la naturaleza longitudinal de datos.

Otro aspecto remarcable es que se trata del primer estudio sobre atención farmacéutica en este tipo de pacientes. A la luz de los resultados respecto a la alta aceptabilidad de la atención farmacéutica recibida y una mejora del conocimiento de la medicación, podría argumentarse que podría servir como un interesante proyecto a implantar generalizable a otras unidades de fertilidad.

El número de variables recogidas fue muy elevado (248), lo que ha permitido un análisis exhaustivo de los posibles variables y covariables asociados a los resultados del estudio minimizando la posible contaminación generada por otros factores.

En vista de la escasa evidencia disponible actualmente, estos hallazgos contribuyen a la comprensión y entendimiento del sujeto y las consecuencias psicológicas secundarias a la experiencia de la infertilidad. Identificar de forma temprana a las mujeres con baja CVRS podría permitir el apoyo psicológico y recursos psicosociales adecuados, sobre todo en aquellas pacientes que más lo necesitan. Las reacciones adversas son un problema clínico que pasa frecuentemente inadvertido para el médico con aspectos importantes por definir, cuyo interés sanitario, económico y social es creciente.

No podemos olvidar que a igualdad de eficacia, la seguridad constituye un pilar fundamental en el posicionamiento terapéutico de los fármacos

Por tanto, las conclusiones obtenidas vienen a ofrecer un punto de partida nacional que permitirá avanzar en la investigación sobre el tema en España, facilitando la creación de nuestro propio corpus teórico evitando la constante remisión a los escasos estudios provenientes de otros contextos. Ante la necesidad de disponer de una primera aproximación validada empíricamente, esta investigación podría permitir obtener una visión completa de la problemática que facilita su comprensión global. Los resultados propiciarán una amplia reflexión sobre la cuestión y sirven de guía a ulteriores investigaciones sobre la materia.

CONCLUSIONES

8. CONCLUSIONES:

Datos descriptivos

1. Se identificaron en la población de estudio una mayor incidencia de mujeres con sobrepeso-obesidad, fumadoras, con vida sedentaria, situación laboral activa que en la población general junto con disminución de la calidad seminal en varones en el periodo de estudio.

Atención farmacéutica

2. La intervención farmacéutica mejoró el conocimiento global de la medicación en al menos una de cuatro pacientes, sobre todo en relación a la utilización de los dispositivos. El cuestionario diseñado es una herramienta útil y sencilla de implantar en una unidad de pacientes externos.

3. La gran mayoría de las pacientes se ha mostrado satisfechas con la atención recibida, correspondiendo la mejor puntuación a la calidad de información recibida seguido de la accesibilidad del personal.

4. Ambos indicadores (apartado 2 y 3) muestran que la consulta de atención farmacéutica sería una fórmula adecuada para mejorar el adiestramiento y educación del paciente respecto a su tratamiento.

Efectos adversos

5. Se identificaron los tipos de reacciones adversas con mayor prevalencia como las reacciones en el lugar de inyección, del sistema nervioso central, gastrointestinales, endocrino-metabólicas, neuromusculares y genitourinarios.

6. Los fármacos mostraron diferente perfil de efectos adversos y su tolerabilidad se vió afectada por variables confusoras (como la edad, tabaco, IMC o ejercicio) e interaccionantes (tipo de tratamiento y combinación de fármacos). Por tanto, estos factores deberían tenerse en consideración en la elección y posicionamiento terapéutico de los mismos

Calidad de vida

7. La calidad de vida de las pacientes se encontró disminuida principalmente por las dificultades de desplazamiento al centro y en las dimensiones asociadas a los problemas en las relaciones tanto con la pareja como sociales.

8. El cuestionario fertiQol es más específico en la detección de reductos concretos relacionados con los problemas de fertilidad. La correlación entre ambos cuestionarios (FertiQol y SF36) fue de mayor magnitud en los ítems de la parte emocional. Se propone el empleo de FertiQol junto con una parte reducida de SF36 centrado en la parte física.

9. Diversos factores condicionan la calidad de vida de las pacientes como edad mayor 35 años tabaco, consumo de tabaco, acompañada pareja, situación laboral activa, inmigrantes, número de ciclos correlación negativa, factor masculino y tratamiento de inseminación artificial frente a FIV

10. El empleo de estos cuestionarios en la práctica clínica habitual podría servir como método de screening de las pacientes que podrían beneficiarse de un programa de apoyo psicoafectivo y social.

ANEXOS

- ▶ Consentimiento informado
- ▶ Hoja de recogida de datos
- ▶ Información sobre los fármacos
- ▶ Efectos adversos de los fármacos
- ▶ Entrevista sobre el conocimiento de la medicación
- ▶ Folletos informativos
- ▶ Encuesta satisfacción

9.1 CONSENTIMIENTO INFORMADO

Se informó a las pacientes mediante un consentimiento informado que las pacientes cumplimentaron para participar en el estudio. A continuación se muestra el modelo de consentimiento informado

Descripción y objetivos del estudio

Usted va a participar en un estudio realizado en el hospital de la Mancha-Centro.

Con este estudio pretendemos conocer si recoger la medicación en el servicio de farmacia del hospital, supone una ventaja en cuanto a una mayor información sobre la medicación que va a necesitar, así como conocer los efectos adversos que puedan afectar a su calidad vida

Nuestra principal finalidad es poder identificar los problemas más importantes para usted así como los que puedan afectar al éxito de su tratamiento y de este modo poder mejorarlos. Para ello, en diferentes momentos de su seguimiento, le serán entregados unos cuestionarios para cumplimentar que nos permitirán detectar cual es su calidad de vida en cada momento.

Debe saber que su participación en este estudio es voluntaria, y que puede decidir no participar, o cambiar su decisión y retirar su consentimiento en cualquier momento, sin que por ello se altere la relación con su médico ni produzca perjuicio alguno en su tratamiento.

La duración del estudio es aproximadamente de un año y los datos serán recogidos cuando la paciente acuda al Servicio de Farmacia a recoger la medicación.

Se recogerán los datos de todas las pacientes que quieran participar en el estudio sin ningún tipo de selección

Aspectos éticos

Este estudio no va a modificar su tratamiento y no supone ningún riesgo para su salud.

Debe además saber que los datos que vamos a recoger son totalmente confidenciales y en todo momento se mantendrá la protección de datos de acuerdo a la ley 15/1999

Dña-----

Mayor de edad, con DNI -----

En pleno uso de sus facultades, libre y voluntariamente, tras haber sido informada del estudio que se va a realizar, doy mi consentimiento para aportar los datos necesarios para la realización de dicho estudio

Firmado: -----

En -----, a ----- de ----- de 200

9.2 HOJAS DE RECOGIDA DE DATOS

Se diseñaron mediante la aplicación de Microsoft Access formularios para facilitar la recogida de datos

1. Formulario de datos inicial: ciclos autorizados, fecha de inclusión, tipo de paciente (prospectivo, retrospectivo, ambispectivo), fecha de inicio de cada ciclo, tipo de tratamiento empleado

NHC: 3504 **NOMBRE Y APELLIDOS:** [Empty field]

CICLOS AUTORIZADOS: 9 **PACIENTE INICIA SU PRIMER CICLO (TOTALMENTE NUEVA)**

FIN DE CICLOS AUTORIZADOS **PACIENTE EMPEZO ANTES Y POSTERIORMENTE SE INCLUYE**

FECHA INCLUSION ESTUDIO: 04/02/2010 **PACIENTE EMPEZO ANTES Y NO HA VUELTO**



CICLO COMIENZA ESTUDIO: 1 DE FIV

ejem: 01-01-2009




FECHA	TRATAMIENTO	ENCUESTA ENTREGADA	TRAIDA POR PACIENTE	RESULTADO
FECHA 1: 23/03/2007	Inseminación	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	NO EMBARAZO
FECHA 2: 19/04/2007	Inseminación	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	NO EMBARAZO
FECHA 3: 14/05/2007	Inseminación	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	NO EMBARAZO
FECHA 4: 04/02/2010	In vitro	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	NO EMBARAZO
FECHA 5: [Empty]	[Empty]	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	[Empty]

CUIDADO!!!!!!!!!! BUSCAR PACIENTE

2. Formulario de datos: conociendo del paciente sobre la medicación, variables sociodemográficas y variables clínicas

NHC:	<input type="text" value="2053"/>			CUIDADO!!!!!!!!!! BUSCAR PACIENTE
TRABAJO:	<input type="text"/>	HORAS SUEÑO DIARIAS:	<input type="text"/>	NACIONALIDAD: <input type="text" value="ESPAÑOLA"/>
POBLACION:	<input type="text" value="HERENCIA"/>	ACOMPAÑADA PAREJA	<input type="checkbox"/>	
NUMERO ABORTOS:	<input type="text"/>	EMBARAZO PREVIO	<input type="checkbox"/>	
TAZAS CAFE/DÍA:	<input type="text"/>	MEDICACIÓN HABITUAL:	<input type="text"/>	
CIGARRILLOS/DÍA:	<input type="text"/>	EDAD MUJER:	<input type="text" value="39"/>	ALTURA (cm)
EJERCICIO DIARIO:	<input type="text"/>	EDAD HOMBRE:	<input type="text" value="42"/>	IMC:
TIPO DE EJERCICIO:	<input type="text"/>	PESO:	<input type="text"/>	PESO/ALTURA X ALTURA
<input type="checkbox"/> ¿SABE PARA QUE SE UTILIZA CADA MEDICAMENTO?	<input type="checkbox"/> ¿SABE DONDE DEBE CONSERVAR LA MEDICACIÓN?			
<input type="checkbox"/> ¿SABE QUE DOSIS DEBE ADMINISTRARSE?	<input type="checkbox"/> ¿SABE USAR LOS DISPOSITIVOS?¿SABE COMO RECONSTITUIR LOS VIALES?			
<input type="checkbox"/> ¿SABE A QUE HORA DEBE ADMINISTRÁRSELO?	<input type="checkbox"/> ¿ LE HAN EXPLICADO CUALES SON LOS PRINCIPALES EFECTOS ADVERSOS			
<input type="checkbox"/> ¿SABE COMO Y EN QUE PARTE DEL CUERPO DEBE ADMINISTRÁRSI	TOTAL:	<input type="text"/>		

3. Formulario de datos: parámetros clínicos (analítica, tipo de esterilidad, duración de la esterilidad, causa de esterilidad)

EDAD MUJER:	<input type="text" value="30"/>	RESULTADO	EXITO <input type="checkbox"/>	CAUSA ESTERILIDAD:	
EDAD HOMBRE:	<input type="text"/>	PENDIENTE	NO EXITO <input type="checkbox"/>	FACTOR MASCULINO:	<input type="text"/> 2: <input type="text"/>
TIPO ESTERILIDAD:	primaria	HIPERESTIMULACION	<input type="checkbox"/>	FACTOR FEMENINO:	SOP <input type="text"/> 2: <input type="text"/>
AÑOS INFERTILIDAD:	<input type="text"/>	CONTRAINDIACIONES:	no <input type="text"/>	FACTORES MIXTOS	<input type="checkbox"/>
		SATISFACCIÓN	<input type="text"/>	OTROS FACTORES ESTERILIDAD:	<input type="text"/>
		ADHERENCIA 1:	<input type="text"/>		
ejem: 01-01-2009					
FECHAS INICIO	21/03/2007	ANALÍTICA: 			
FECHA FIN TRATAMIENTO	01/10/2007				
CICLOS INSEMINACION:	<input type="text" value="0"/>				
CANCELACION INSEM:	<input type="text" value="0"/>	FSH:	<input type="text" value="4,1"/>	VOL ESPERMATICO:	<input type="text"/>
CICLOS IN VITRO:	<input type="text" value="0"/>	LH:	<input type="text" value="4,9"/>	ESPERMATOZOIDES:	<input type="text"/>
CANCELACION IN VITRO	<input type="text" value="0"/>	ESTRADIOL:	<input type="text" value="41,6"/>	MOTILIDAD I:	<input type="text"/>
CAUSA CANCELACION:	<input type="text"/>	PROLACTINA:	<input type="text" value="32,1"/>	MOTILIDAD II:	<input type="text"/>
				MORFOLOGÍA:	<input type="text"/>
				REM:	<input type="text"/>

4. Formulario de datos: tipo de tratamiento y fármacos

NHC:	<input type="text" value="64716"/>	NOMBRE Y APELLIDOS:	<input type="text" value="#¿Nombre?"/>		
FECHA1:	<input type="text" value="10/12/2009"/>	TRATAMIENTO 1:	<input type="text" value="in vitro"/>	FSH1:	<input type="text" value="PUREGON"/>
RESULTADO 1:	<input type="text" value="NO EMBARAZO"/>			FSH/LH 1:	<input type="text"/>
FECHA 2:	<input type="text"/>	TRATAMIENTO 2:	<input type="text"/>	FSH2:	<input type="text"/>
RESULTADO 2:	<input type="text"/>			FSH/LH2:	<input type="text"/>

9.3 INFORMACIÓN SOBRE LOS FÁRMACOS

1. Principales contraindicaciones de cada una de las especialidades

Especialidades	Contraindicaciones
hCG:	Tumores del hipotálamo o de la hipófisis. Hipersensibilidad al principio activo o cualquiera de sus excipientes. Aumento del tamaño de los ovarios o quistes no debidos a enfermedad del SOP. Hemorragias ginecológicas de etiología desconocida. Carcinoma ovárico, uterino o mamario. Embarazo extrauterino en los 3 meses previos. Problemas tromboembólicos activos. No debe usarse en fallo ovárico primario, malformaciones de los órganos sexuales incompatibles con el embarazo, tumores fibroides del útero incompatibles con el embarazo, mujeres postmenopáusicas.
FSH recombinante	Hipersensibilidad al principio activo folitropina alfa, a la FSH o a cualquiera de los excipientes. Tumores del hipotálamo o de la hipófisis. Quistes ováricos o aumento del tamaño de los ovarios o quistes no debidos a la enfermedad del SOP, hemorragias ginecológicas de etiología desconocida. Carcinoma ovárico, uterino o mamario. Malformaciones de órganos sexuales o miomas uterinos incompatibles con el embarazo,
HMG	Tumores: hipotálamo-hipofisaria, útero, ovario, mama. Embarazo y lactancia. Hemorragia ginecológica de causa desconocida. Hipersensibilidad al principio activo o alguno de los excipientes. Aumento de los ovarios o quistes no provocados por SOP. No debería administrarse: fallo ovárico primario, malformaciones de los órganos sexuales incompatibles con el embarazo. Miomas uterinos incompatibles con el embarazo.
CETRORELIX	Hipersensibilidad al principio activo o a cualquier análogo estructural de GnRH, a hormonas peptídicas extrínsecas o alguno de los excipientes. Embarazo y lactancia. Pacientes postmenopáusicas. Alteraciones moderadas o severas de la función renal o hepática
GANIRELIX	Hipersensibilidad al principio activo o alguno de los excipientes. Hipersensibilidad a GnRH o cualquiera de sus análogos. Insuficiencia renal o hepática moderada o grave. Embarazo o lactancia
LEUPRORELINA	Hipersensibilidad a acetato de leuprorelina o nonapéptidos similares o cualquiera de sus excipientes. Mujeres embarazadas. Hemorragia vaginal no diagnosticada.
NAFARELINA	Hipersensibilidad a la GnRH, análogos de la GnRH, entre ellos nafarelina o alguno de sus excipientes. Sangrado vaginal de causa no determinada. Embarazo, lactancia. Haber recibido tratamiento con nafarelina durante seis meses.
TRIPTORELINA	Hipersensibilidad a GnRH, análogos de la GnRH, entre ellos triptorelina

2. Composición de cada una de las especialidades


Especialidad	Composición (ficha técnica de los medicamentos)
Ovitrelle®:	Para asegurar la administración de 250 mcg (6500 UI) cada jeringa contiene 280 mcg de coriogonadotropina alfa obtenida por tecnología de ADN recombinante en células de ovario de hámster chino. <u>Excipientes:</u> sacarosa, ácido fosfórico, hidróxido sódico.
FSH recomb.	FSH recombinante producida en células de ovario de hámster chino, modificada por ingeniería genética.
gonal® y puregon®	<u>Excipientes de gonal®:</u> sacarosa, fosfato monosódico monohidrato, fosfato disódico dihidrato, ácido fosfórico, hidróxido sódico. <u>Excipientes de puregon®:</u> sacarosa, citrato, polisorbato 20. El PH se puede ajustar con hidróxido sódico y/o clorhídrico. <u>Disolvente:</u> API
hMG	75 UI de FSH + 75 UI de LH
Menopur®	<u>Excipientes:</u> lactosa monohidrato, polisorbato 20, hidróxido sódico, ácido clorhídrico. <u>Disolvente:</u> cloruro sódico. Cetrorelix 0,25 mg/mL
CETRORELIX	<u>Excipientes:</u> manitol
Cetotide®	<u>Disolvente:</u> API
GANIRELIX	0,25 mg de garinelix en 0,5 mL de solución acuosa
orgalutgran®	<u>Excipientes:</u> ácido acético, manitol, API. Se puede ajustar el PH con hidróxido sódico y ácido acético. Cada pulverización libera 100 mcL de solución acuosa (200 mcg de nafarelina base).
NAFARELINA	
Synarel®	<u>Excipientes:</u> sorbitol (E-420), cloruro de benzalconio, ácido acético glacial y agua purificada.
TRIPTORELINA	1,875 mg/mL de triptorelina base (3,75 mg en 2 mL de volumen total)
procrin®	<u>Excipientes:</u> polímero DL láctico-co-glicolido, manitol, carmelosa de sodio, polisorbato 80 <u>Disolvente:</u> manitol y API

9.4 EFECTOS ADVERSOS

1. Principales efectos adversos de acuerdo a ficha técnica

Especialidades	Efectos adversos (ficha técnica)
hCG:	<p>Nauseas y vómitos dosis dependiente</p> <p><u>Frecuentes:</u> náuseas, vómitos, dolor abdominal, cefalea, cansancio, reacción lugar inyección.</p> <p><u>Poco frecuentes.</u> Depresión, irritabilidad, diarrea, dolor de mamas</p> <p><u>Raro:</u> tromboembolismo, reacciones alérgicas, erupción cutánea</p> <p><u>Otros:</u> embarazo ectópico, torsión ovárica,</p>
FSH recombinante	<p><u>Frecuente:</u> reacción lugar inyección (cardenales, dolor, enrojecimiento, hinchazón, picazón)</p> <p><u>Poco frecuente:</u> hipersensibilidad (urticaria, erupción, edema, prurito)</p> <p><u>Raro:</u> tromboembolismo.</p> <p><u>Otros:</u> dolor y/o congestión pélvica, dolor y/o distensión abdominal, molestias mamarias (tensión, dolor y/o congestión), aumento del tamaño ovárico, aborto espontáneo.</p>
HMG	<p>Dolor abdominal, náuseas, plenitud abdominal, dolor de cabeza, reacción y dolor en el lugar de inyección, dolor pélvico</p> <p><u>Raro:</u> reacciones alérgicas, tromboembolismo venoso, torsión ovárica.</p>
CETRORELIX	<p><u>Frecuente:</u> reacción lugar inyección (eritema, hinchazón, prurito)</p> <p><u>Raro:</u> hipersensibilidad, cefaleas, náuseas,</p>
GANIRELIX	<p>Reacción dermatológica en el lugar de inyección (enrojecimiento con o sin hinchazón), hipersensibilidad (urticaria, disnea, hinchazón facial), empeoramiento de eczema preexistente, cefalea, náuseas, dolor pélvico, distensión abdominal, embarazo ectópico, aborto espontáneo</p>
LEUPRORELINA	<p>Sofocos, amenorrea, hipermenorrea, dolor de cabeza, inestabilidad emocional, insomnio, quistes ováricos, distensión abdominal, astenia, escalofríos, inflamación, fotosensibilidad, tumefacción (hueso temporal), ictericia. Otras descritas pero no está claro su relación con el fármaco.</p>
NAFARELINA	<p><u>Muy frecuentes o frecuentes:</u> Cefalea, parestesia, irritación de la mucosa nasal, acné, seborrea, hirsutismo, mialgia, sofocos, disminución del tamaño de la mama, aumento transitorio del tamaño de la mama, depresión, labilidad emocional, insomnio, hirsutismo</p> <p><u>Poco frecuentes o de frecuencia desconocida:</u> cambios de libido, sangrado vaginal, secreción vaginal, hemorragia uterina, sequedad vaginal, cambios en la presión arterial, síntomas artríticos, olor corporal, aumento transitorio del vello púbico, alopecia, visión borrosa, migraña, palpitaciones, cambio en la densidad ósea, aumento de GPT, GOT y fosfatasa alcalina.</p>
TRIPTORELINA	<p>Enrojecimiento, sudoración, trastornos del sueño, cefalea, alteración del ánimo, sequedad vaginal, dispareunia, disminución de la libido, dolor de mama, calambres musculares, dolor de articulaciones, aumento de peso, dolor/trastornos abdominales, astenia, exacerbación de los síntomas de endometriosis (dolor pélvico, dismenorrea), hemorragia vaginal: menorragia, metrorragia o sangrado, hipertrofia ovárica, pélvica y/o dolor abdominal.</p> <p><u>Raras:</u> fiebre, malestar, depresión, cambio de personalidad, mareo, vértigo, aumento de la presión arterial, disnea, diarrea, vómitos, reacciones alérgicas: prurito, urticaria, exantema, edema de Quincke, musculoesquelético: artralgia, mialgia, debilidad muscular, dolor óseo, trastornos menstruales: amenorrea, metrorragia, menorragia.</p>

2. Formulario de efectos adversos



CEFALEA

RETENCIÓN LIQUIDOS

HINCHAZÓN TRIPA

PIERNAS HINCHADAS

TIRANTEZ PECHO

DOLOR ESPALDA

DOLOR MUSCULAR

EXTREMIDADES DORMID

CAMBIOS DE PESO

OLOR CORPORAL

REACCIÓN ALÉRGICA

LAGRIMEO

IRRITACION NASAL

INFECCIONES RESPIRATORIAS

RINITIS

ACNÉ, SEBORREA

HIRSUTISMO

ALOPECIA

OTRAS:

SE SIENTA MAS SENSIBLE. PINCHAZO EN OVARIOS. DOLOR PIERNAS

INFECCIONES URINARIAS

PRURITO VAGINAL


SANGRADO VAGINAL

CANSAUCIO

SOFOCOS

CAMBIO DE HUMOR


EDEMA, URTICARIA, HINCHAZÓN, ERUPCIÓN, DIFICULTAD RESPIRATORIA: EJEMPLO:



ALTERACIONES GASTROINTESTINALES

NAUSEAS, VÓMITOS, DIARREA, PLENITUD, NAUSEAS AUMENTO APETITO

CUALES: POCO APETITO



REACCIÓN LUGAR INYECCIÓN

DOLOR, HINCHAZÓN, MORADO, IRRITADO:









ESPECIFICAR

¿SE HA OLVIDADO PONERSE LA MEDICACIÓN?:

¿SE LA HA PUESTO EN EL HORARIO INDICADO?:

9.5 CALIDAD DE VIDA

1. Formulario de recogida de resultados sobre calidad de vida

 SF36-3: <input type="text"/>					 SF36-4: <input type="text"/>						
 FERTIQOL TOTAL 3: <input type="text"/>					 FERTIQOL TOTAL 4: <input type="text"/>						
sentimental					tratamiento			sentimental			
emocional	cuerpo/mente	relacion	social	total	medio	tolerabilidad	total	emocional	cuerpo/mente	relacion	socia
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
CICLO5						CICLO5					
 SF36-5: <input type="text"/>					 SF36-6: <input type="text"/>						
 FERTIQOL TOTAL 5: <input type="text"/>					 FERTIQOL TOTAL 6: <input type="text"/>						
sentimental					tratamiento			sentimental			
emocional	cuerpo/mente	relacion	social	total	medio	tolerabilidad	total	emocional	cuerpo/mente	relacion	socia
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

2. Cuestionarios de calidad de vida: fertiQol y SF36

FertiQoL International

Cuestionario de Calidad de Vida en la Fertilidad (2008)

En cada pregunta le rogamos marcar (la casilla) la respuesta que más se ajusta a su opinión y sentimiento.

Relacione sus respuestas con sus pensamientos y sentimientos actuales.

Algunas preguntas pueden ser de su vida privada, pero son necesarias para medir bien todos los aspectos de su vida.

Le rogamos rellenar las líneas marcadas con un asterisco (*) solo si tiene una pareja.

En cada pregunta, marque la respuesta que más se ajusta a sus pensamientos y sentimientos actuales		Muy Mala	Mala	Ni buena ni mala	Buena	Muy Buena
A	¿Cómo clasificaría usted su salud?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
En cada pregunta, marque la respuesta que más se ajusta a sus pensamientos y sentimientos actuales		Muy Insatisfecho(a)	Insatisfecho(a)	Ni Satisfecho(a) ni Insatisfecho(a)	Satisfecho(a)	Muy Satisfecho(a)
B	¿Está usted satisfecho(a) con la calidad de su vida?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

En cada pregunta, marque la respuesta que más se ajusta a sus pensamientos y sentimientos actuales		Totalmente	Mucho	Moderadamente	No Mucho	Nada
Q1	¿Se encuentran su atención y concentración afectados por pensamientos de infertilidad?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Q2	¿Piensa que no puede avanzar con otros planes de su vida debido a problemas de fertilidad?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Q3	¿Se siente vacío(a) o agotado(a) debido a problemas de fertilidad?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Q4	¿Se siente capaz de afrontar sus problemas de fertilidad?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

En cada pregunta, marque la respuesta que más se ajusta a sus pensamientos y sentimientos actuales		Muy Insatisfecho(a)	Insatisfecho(a)	Ni Satisfecho(a) ni Insatisfecho(a)	Satisfecho(a)	Muy Satisfecho(a)
Q5	¿Está satisfecho(a) del apoyo que recibe de sus amistades sobre sus problemas de fertilidad?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
*Q6	¿Está satisfecho(a) con sus relaciones sexuales aunque tenga problemas de fertilidad?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

En cada pregunta, marque la respuesta que más se ajusta a sus pensamientos y sentimientos actuales		Siempre	Muy Frecuente	Frecuente	A Veces	Nunca
Q7	¿Causan sus problemas de fertilidad sentimientos de celos y resentimiento?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Q8	¿Siente desconsuelo o sentimiento de pérdida por no poder tener un hijo (o más hijos)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Q9	¿Alterna usted entre esperanza y desesperación debido a los problemas de fertilidad?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Q10	¿Se siente aislado(a) socialmente debido a problemas de fertilidad?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
*Q11	¿Son usted y su pareja amorosos a pesar de tener problemas de fertilidad?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Q12	¿Interfieren sus problemas de fertilidad con sus obligaciones o tareas diarias?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Q13	¿Se siente molesto(a) asistiendo a situaciones sociales como festividades y celebraciones debido a sus problemas de fertilidad?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Q14	¿Siente que su familia puede comprender lo que usted está sufriendo?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

En cada pregunta, marque la respuesta que más se ajusta a sus pensamientos y sentimientos actuales		Muchísimo	Mucho	Moderadamente	Un poco	Nada
*Q15	¿Han fortalecido los problemas de fertilidad su compromiso hacia su pareja?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Q16	¿Se siente triste y deprimido(a) sobre sus problemas de fertilidad?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Q17	¿Se siente inferior a las personas que tienen hijos por sus problemas de fertilidad?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Q18	¿Le molesta la fatiga que experimenta debido a sus problemas de fertilidad?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
*Q19	¿Han provocado sus problemas de fertilidad repercusiones negativas en su relación?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
*Q20	¿Siente que es difícil hablarle a su pareja sobre sus sentimientos relacionados con la infertilidad?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
*Q21	¿Está contento(a) con su relación a pesar de tener problemas de fertilidad?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Q22	¿Siente presión social para tener un hijo (o más hijos)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Q23	¿Le causan enojo sus problemas de fertilidad?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Q24	¿Siente dolor y malestar físico debido a sus problemas de fertilidad?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

FertiQoL International

Módulo de Tratamiento Opcional

¿Ha comenzado usted tratamiento para la fertilidad (incluya cualquier consulta o intervención médica)? En caso afirmativo, le rogamos responder las siguientes preguntas. En cada pregunta le rogamos marcar (en la casilla) la respuesta que más se ajusta a su opinión y sentimiento. Relacione sus respuestas con sus pensamientos y sentimientos actuales.

Algunas preguntas pueden ser de su vida privada, pero son necesarias para medir bien todos los aspectos de su vida.

En cada pregunta, marque la respuesta que más se ajusta a sus pensamientos y sentimientos actuales		Siempre	Muy Frecuente	Frecuente	A Veces	Nunca
T1	¿Afecta negativamente su estado de ánimo el tratamiento de infertilidad?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
T2	¿Tiene a su disposición los servicios médicos de fertilidad que usted desearía?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

En cada pregunta, marque la respuesta que más se ajusta a sus pensamientos y sentimientos actuales		Muchísimo	Mucho	Moderadamente	Un poco	Nada
T3	Describa lo complicado que es soportar el procedimiento y / o administración del medicamento para su(s) tratamiento(s) de infertilidad	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
T4	¿Le molestan los efectos del tratamiento en sus actividades diarias o laborales?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
T5	¿Siente usted que el personal médico encargado de su fertilidad comprende lo que usted está sufriendo?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
T6	¿Le molestan las secuelas físicas de los medicamentos y tratamiento de fertilidad?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

En cada pregunta, marque la respuesta que más se ajusta a sus pensamientos y sentimientos actuales		Muy Insatisfecho (a)	Insatisfecho (a)	Ni Satisfecho(a) ni Insatisfecho (a)	Satisfecho (a)	Muy Satisfecho (a)
T7	¿Está satisfecho(a) con la calidad de los servicios que tiene disponibles para abordar sus necesidades emocionales?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
T8	¿Cómo clasificaría usted la cirugía y/o tratamiento(s) médico(s) que ha recibido?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
T9	¿Cómo clasificaría usted la calidad de la información que ha recibido sobre el medicamento, la cirugía y/o tratamiento médico?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
T10	¿Está satisfecho(a) de sus comunicaciones con el personal médico de fertilidad?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>



CUESTIONARIO DE SALUD SF-36
VERSIÓN ESPAÑOLA 1.4 (junio de 1999)

INSTRUCCIONES:

Las preguntas que siguen se refieren a lo que usted piensa sobre su salud. Sus respuestas permitirán saber cómo se encuentra usted y hasta qué punto es capaz de hacer sus actividades habituales

Conteste cada pregunta tal como se indica. Si no está seguro/a de cómo responder a una pregunta, por favor conteste lo que le parezca más cierto.

Copyright© 1995 Medical Outcomes Trust

All rights reserved.

(Versión 1.4, Junio 1.999)

Correspondencia:

Dr. Jordi Alonso
Unidad de Investigación en Servicios Sanitarios
I.M.I.M.
Doctor Aiguader, 80
E- 08003 Barcelona, España
Tel. + 34 3 221 10 09
ax. + 34 3 221 32 37
E-mail: pbarbas@imim.es

MARQUE UNA SOLA RESPUESTA

1. En general, usted diría que su salud es:

- 1 Excelente
- 2 Muy buena
- 3 Buena
- 4 Regular
- 5 Mala

2. ¿Cómo diría que es su salud actual, comparada con la de hace un año?

- 1 Mucho mejor ahora que hace un año
- 2 Algo mejor ahora que hace un año
- 3 Más o menos igual que hace un año
- 4 Algo peor ahora que hace un año
- 5 Mucho peor ahora que hace un año

LAS SIGUIENTES PREGUNTAS SE REFIEREN A ACTIVIDADES O COSAS QUE USTED PODRÍA HACER EN UN DÍA NORMAL.

3. Su salud actual, ¿le limita para hacer **esfuerzos intensos**, tales como correr, levantar objetos pesados, o participar en deportes agotadores?

- 1 Sí, me limita mucho
- 2 Sí, me limita un poco
- 3 No, no me limita nada

4. Su salud actual, ¿le limita para hacer **esfuerzos moderados**, como mover una mesa, pasar la aspiradora, jugar a los bolos o caminar más de una hora?

- 1 Sí, me limita mucho
- 2 Sí, me limita un poco
- 3 No, no me limita nada

5. Su salud actual, ¿le limita para **coger o llevar la bolsa de la compra**?

- 1 Sí, me limita mucho
- 2 Sí, me limita un poco
- 3 No, no me limita nada

6. Su salud actual, ¿le limita para **subir varios pisos** por la escalera?

- 1 Sí, me limita mucho
- 2 Sí, me limita un poco
- 3 No, no me limita nada

7. Su salud actual, ¿le limita para **subir un solo piso** por la escalera?

- 1 Sí, me limita mucho
- 2 Sí, me limita un poco
- 3 No, no me limita nada

8. Su salud actual, ¿le limita para **agacharse o arrodillarse**?

- 1 Sí, me limita mucho
- 2 Sí, me limita un poco
- 3 No, no me limita nada

9. Su salud actual, ¿le limita para caminar **un kilómetro o más**?

- 1 Sí, me limita mucho
- 2 Sí, me limita un poco
- 3 No, no me limita nada

10. Su salud actual, ¿le limita para caminar **varias manzanas** (varios centenares de metros)?

- 1 Sí, me limita mucho
- 2 Sí, me limita un poco
- 3 No, no me limita nada

11. Su salud actual, ¿le limita para caminar **una sola manzana** (unos 100 metros)?

- 1 Sí, me limita mucho
- 2 Sí, me limita un poco
- 3 No, no me limita nada

12. Su salud actual, ¿le limita para **bañarse o vestirse por sí mismo**?

- 1 Sí, me limita mucho
- 2 Sí, me limita un poco
- 3 No, no me limita nada

LAS SIGUIENTES PREGUNTAS SE REFIEREN A PROBLEMAS
EN SU TRABAJO O EN SUS ACTIVIDADES COTIDIANAS.

13. Durante las 4 últimas semanas, ¿tuvo que **reducir el tiempo** dedicado al trabajo o a sus actividades cotidianas, a causa de su salud física?

1 Sí

2 No

14. Durante las 4 últimas semanas, ¿**hizo menos** de lo que hubiera querido hacer, a causa de su salud física?

1 Sí

2 No

15. Durante las 4 últimas semanas, ¿tuvo que **dejar de hacer algunas tareas** en su trabajo o en sus actividades cotidianas, a causa de su salud física?

1 Sí

2 No

16. Durante las 4 últimas semanas, ¿tuvo **dificultad** para hacer su trabajo o sus actividades cotidianas (por ejemplo, le costó más de lo normal), a causa de su salud física?

1 Sí

2 No

17. Durante las 4 últimas semanas, ¿tuvo que **reducir el tiempo** dedicado al trabajo o a sus actividades cotidianas, a causa de algún problema emocional (como estar triste, deprimido, o nervioso)?

1 Sí

2 No

18. Durante las 4 últimas semanas, ¿**hizo menos** de lo que hubiera querido hacer, a causa de algún problema emocional (como estar triste, deprimido, o nervioso)?

1 Sí

2 No

19. Durante las 4 últimas semanas, ¿no hizo su trabajo o sus actividades cotidianas **tan cuidadosamente** como de costumbre, a causa de algún problema emocional (como estar triste, deprimido, o nervioso)?

1 Sí

2 No

20. Durante las 4 últimas semanas, ¿hasta qué punto su salud física o los problemas emocionales han dificultado sus actividades sociales habituales con la familia, los amigos, los vecinos u otras personas?

1 Nada

2 Un poco

3 Regular

4 Bastante

5 Mucho

21. ¿Tuvo dolor en alguna parte del cuerpo durante las 4 últimas semanas?

- 1 No, ninguno
- 2 Sí, muy poco
- 3 Sí, un poco
- 4 Sí, moderado
- 5 Sí, mucho
- 6 Sí, muchísimo

22. Durante las 4 últimas semanas, ¿hasta qué punto el dolor le ha dificultado su trabajo habitual (incluido el trabajo fuera de casa y las tareas domésticas)?

- 1 Nada
- 2 Un poco
- 3 Regular
- 4 Bastante
- 5 Mucho

LAS PREGUNTAS QUE SIGUEN SE REFIEREN A CÓMO SE HA SENTIDO Y CÓMO LE HAN IDO LAS COSAS DURANTE LAS 4 ÚLTIMAS SEMANAS. EN CADA PREGUNTA RESPONDA LO QUE SE PAREZCA MÁS A CÓMO SE HA SENTIDO USTED.

23. Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo se sintió lleno de vitalidad?

- 1 Siempre
- 2 Casi siempre
- 3 Muchas veces
- 4 Algunas veces
- 5 Sólo alguna vez
- 6 Nunca

24. Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo estuvo muy nervioso?

- 1 Siempre
- 2 Casi siempre
- 3 Muchas veces
- 4 Algunas veces
- 5 Sólo alguna vez
- 6 Nunca

25. Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo se sintió tan bajo de moral que nada podía animarle?

- 1 Siempre
- 2 Casi siempre
- 3 Muchas veces
- 4 Algunas veces
- 5 Sólo alguna vez
- 6 Nunca

26. Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo se sintió calmado y tranquilo?

- 1 Siempre
- 2 Casi siempre
- 3 Muchas veces
- 4 Algunas veces
- 5 Sólo alguna vez
- 6 Nunca

27. Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo tuvo mucha energía?

- 1 Siempre
- 2 Casi siempre
- 3 Muchas veces
- 4 Algunas veces
- 5 Sólo alguna vez
- 6 Nunca

28. Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo se sintió desanimado y triste?

- 1 Siempre
- 2 Casi siempre
- 3 Muchas veces
- 4 Algunas veces
- 5 Sólo alguna vez
- 6 Nunca

29. Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo se sintió agotado?

- 1 Siempre
- 2 Casi siempre
- 3 Muchas veces
- 4 Algunas veces
- 5 Sólo alguna vez
- 6 Nunca

30. Durante las 4 últimas semanas, ¿ cuánto tiempo se sintió feliz?

- 1 Siempre
- 2 Casi siempre
- 3 Muchas veces
- 4 Algunas veces
- 5 Sólo alguna vez
- 6 Nunca

31. Durante las 4 últimas semanas, ¿ cuánto tiempo se sintió cansado?

- 1 Siempre
- 2 Casi siempre
- 3 Muchas veces
- 4 Algunas veces
- 5 Sólo alguna vez
- 6 Nunca

32. Durante las 4 últimas semanas, ¿con qué frecuencia la salud física o los problemas emocionales le han dificultado sus actividades sociales (como visitar a los amigos o familiares)?

- 1 Siempre
- 2 Casi siempre
- 3 Algunas veces
- 4 Sólo alguna vez
- 5 Nunca

POR FAVOR, DIGA SI LE PARECE CIERTA O FALSA
CADA UNA DE LAS SIGUIENTES FRASES.

33. Creo que me pongo enfermo más fácilmente que otras personas.

- 1 Totalmente cierta
- 2 Bastante cierta
- 3 No lo sé
- 4 Bastante falsa
- 5 Totalmente falsa

34. Estoy tan sano como cualquiera.

- 1 Totalmente cierta
- 2 Bastante cierta
- 3 No lo sé
- 4 Bastante falsa
- 5 Totalmente falsa

35. Creo que mi salud va a empeorar.

- 1 Totalmente cierta
- 2 Bastante cierta
- 3 No lo sé
- 4 Bastante falsa
- 5 Totalmente falsa

36. Mi salud es excelente.

- 1 Totalmente cierta
- 2 Bastante cierta
- 3 No lo sé
- 4 Bastante falsa
- 5 Totalmente falsa

9.6 ENTREVISTA SOBRE CONOCIMIENTO MEDICACIÓN

Consideraciones:

- a) Se transcribirá literalmente las contestaciones del paciente
- b) Si el paciente no responde a la pregunta se dejará en blanco.
- c) Si el paciente dice que no sabe se tachará la casilla n/s.
- d) Si el paciente nos comunica mediante la expresión de la cara, ruidos... (comunicación no verbal) que no sabe se tachará la casilla n/s.



¿Sabe para qué tiene que tomar/utilizar este medicamento?



¿Qué cantidad/dosis necesita del medicamento?



¿Sabe a que hora y que día debe comenzar el tratamiento?



¿Dónde debe conservar la medicación?



¿En qué lugar del cuerpo debe administrárselo?



¿Sabe utilizar los dispositivos? ¿Sabe cómo debe reconstituir los viales?



¿Sabe cuáles son los principales efectos adversos?

9.7 FOLLETOS INFORMATIVOS**PREPARACIÓN DEL MATERIAL**

1. VIALES O PLUMAS
2. AGUJAS Y JERINGAS
3. TOALLITAS ALCOHOL
4. CONTENEDOR

**PREPARACIÓN DEL ÁREA**

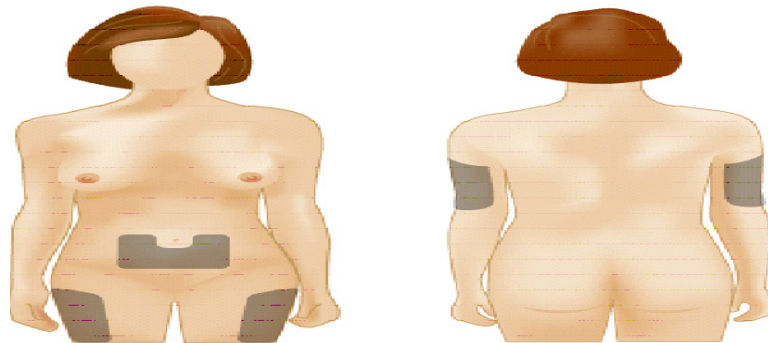
1. ELIGE UNA SUPERFICIE PLANA
2. LIMPIA LA SUPERFICIE CON ALCOHOL Y DÉJALA SECAR
3. LIMPIAR LAS MANOS CON JABÓN

LIMPIEZA

1. DESECHAR LAS AGUJAS EN EL CONTENEDOR
2. NO REUSAR AGUJAS

MINIMIZAR EFECTOS

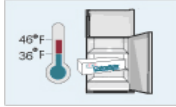
1. **ROTE LA ZONA INYECCIÓN**
2. **SAQUE LA MEDICACIÓN DE LA NEVERA 15 MINUTOS ANTES DE LA ADMINISTRACIÓN PARA QUE SE ATEMPERE**
3. **ESPERE A QUE SE EVAPORE EL ALCOHOL**
4. **QUITE LAS BURBUJAS DE AIRE ANTES DE LA ADMINISTRACIÓN**
5. **TRATE DE RELAJAR LOS MÚSCULOS**
6. **NO CAMBIE LA DIRECCIÓN DE LA AGUJA UNA VEZ QUE LA HA INTRODUCIDO EN LA PIEL**
7. **APLIQUE HIELO 30-60 SEGUNDOS ANTES Y DESPUÉS DE LA INYECCIÓN**
8. **LOS BAÑOS TEMPLADOS DISMINUYEN LAS REACCIONES EN EL LUGAR DE INECCIÓN**

**LUGARES DE ADMINISTRACIÓN SUBCUTÁNEA**

CONSERVACIÓN DE MEDICAMENTOS


NEVERA

GONAL
PUREGON
OVITRELLE

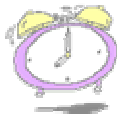


FUERA DE LA NEVERA

SYNAREL
CETROTIDE
ORGALUTRÁN
NENOPUR
PROCRIN



HORA DE ADMINISTRACIÓN



1. ADMINISTRAR TODOS LOS DÍAS A LA MISMA HORA (8-10 NOCHE)
2. ADMINISTRAR OVITRELLE A LA HORA INDICADA POR SU MÉDICO.

PUREGON



MATERIAL

1. PLUMA DE PUREGÓN
2. CARTUCHO
3. TOALLITA ALCOHOL

PREPARACIÓN

1. LAVE LAS MANOS CON AGUA Y JABÓN
2. LAVE LA ZONA DE PREPARACIÓN CON ALCOHOL Y DEJAR SECAR
3. DEJE ATEMPERAR EL CARTUCHO

CARGAR EL CARTUCHO

QUIT E LA CUBIERTA DE LA PLUMA Y DESENROSQUE LA PARTE AMARILLA



SAQUE EL CARTUCHO DEL ENVOLTORIO Y COMPROBAR QUE ES TRANSPARENTE Y NO TIENE NINGUNA PARTÍCULA EN SUSPENSIÓN



PUREGON

COLOQUE EL CARTUCHO CON LA PARTE METALICA HACIA ABAJO

VUELVA A ENROSCAR LA PLUMA. ASEGURÁNDOSE DE QUE NO QUEDAN HUECOS.



ENROSQUE LA AGUJA (NO REUTILIZARLA)

COLOCAR EL INDICADOR DE DOSIS EN 37,5



PONGA LA PLUMA HACIA ARRIBA, QUITE CON CUIDADO LA CUBIERTA DE LA AGUJA



PRESIONE EL ÉMBOLO. SALDRÁ UNA GOTITA POR LA AGUJA. HABRÁ SACADO DE ESTE MODO LAS POSIBLES BURBUJAS DE AIRE. SOLO ES NECESARIO REALIZAR ESTA OPERACIÓN LA PRIMERA VEZ QUE UTILIZA EL CARTUCHO



PUREGON

INYECCIÓN DE LA PLUMA

PREPARAR ZONA INYECCIÓN

1. LA MEJOR ZONA ES EL ABDOMEN
2. LAVE LA ZONA CON UNA TOALLIGA DE ALCOHOL Y DEJAR SECAR AL MENOS UN MINUTO

1. COLOQUE EL INDICADOR EN LA DOSIS QUE SE LE HA PAUTADO. SI SE PASA, NO INTENTE VOLVER HACIA ATRÁS, GIRE EN LA MISMA DIRECCIÓN HASTA EL FINAL Y PODRÁ VOLVER A TENER EL MARCADOR EN EL CERO.
2. NO INTENTE CORREGIR LA DOSIS UNA VEZ QUE HA INYECTADO LA AGUJA EN LA PIEL
3. SI AL PRESIONAR EL ÉMBOLO, NO BAJA, NO FUERCE LA PLUMA. SE DEBE A QUE EL CARTUCHO ESTA VACÍO.



MENOPUR

MATERIAL

1. VIAL DE MENOPUR
2. DISOLVENTE
3. JERINGA Y AGUJAS
4. TOALLITA ALCOHOL

PREPARACIÓN

1. LAVAR LAS MANOS CON AGUA Y JABÓN
2. LAVAR LA ZONA DE PREPARACIÓN CON ALCOHOL Y DEJAR SECAR

PREPARAR LA ZONA INYECCIÓN

1. LAVAR LA ZONA CON ALCOHOL Y DEJAR SECAR
2. EL MEJOR LUGAR ES EL ABDOMEN Y MUSLO



PREPARACIÓN DE LA MECIACIÓN

COLOQUE LA AGUJA EN LA JERINGA



QUITE LAS BURBUJAS DEL CUELLO DEL DISOLVENTE GOLPEANDOLO CON LOS DEDOS. ROMPA EL CUELLO DEL DISOLVENTE COJA CON LA JERINGA (CON LA AGUJA ROSA) EL CONTENIDO DEL DISOLVENTE

MENOPUR

QUITE LA TAPA AZUL DEL VIAL, LAVE LA GOMA GRIS CON ALCOHOL Y DÉJELO SECAR. PINCHE LA GOMA GRIS CON UN ÁNGULO DE 45°



MUEVA SUAVEMENTE EL VIAL SIN AGITAR.

ASEGÚRESE QUE EL CONTENIDO DEL VIAL ESTA TRANSPARENTE

RETIRE LAS BURBUJAS DE LA JERINGA



SI REQUIERE USAR MAS DE UN VIAL DE MENOPUR, DISUELVE UN VIAL, COJA EL CONTENIDO DEL VIAL CON LA JERINGA Y DISUELVA CON ESE CONTENIDO EL OTRO VIAL (NO ES NECESARIO EL EMPLEO DE DOS DISOLVENTES)

INYECCIÓN DE LA JERINGA

1. PONGA LA AGUJA SUBCUTANEA (MARRÓN O GRIS) INYECTE LA INYECCIÓN CON UN ÁNGULO DE 90°



GONAL**MATERIAL**

1. PLUMA DE GONAL
2. TOALLITA ALCOHOL

PREPARACIÓN

1. LAVAR LAS MANOS CON AGUA Y JABÓN
2. LAVAR LA ZONA DE PREPARACIÓN CON ALCOHOL Y DEJAR SECAR
3. DEJAR ATEMPERAR LA PLUMA

PREPARACIÓN DE LA PLUMA

COLOQUE EL INDICADOR DE DOSIS EN 37,5



**ENROSQUE LA AGUJA
COLOQUE LA PLUMA HACIA ARRIBA Y PRESIONE EL ÉMBOLO. SALDRÁ UNA GOTITA EN LA AGUJA.
ESTO SOLO HABRÁ QUE REALIZARLO LA PRIMER A VEZ QUE USE LA PLUMA
QUITE LA AGUJA**



AJUSTE LA DOSIS PRESCRITA

GONAL

LAVE CON ALCOHOL LA ZONA DE LA PLUMA DONDE SE PONE LA AGUJA



ENROSQUE LA AGUJA Y QUITE LA PARTE PROTECTORA



TIRE DEL ÉMBOLO. LA DOSIS DEL ÉMBOLO DEBE COINCIDIR CON LA DEL INDICADOR. SI ES OTRA, INDICA LA CANTIDAD RESTANTE DE MEDICACIÓN EN LA PLUMA.

**PREPARAR ZONA INYECCIÓN**

1. LA MEJOR ZONA ES EL ABDOMEN
2. LAVE LA ZONA CON UNA TOALLIGA DE ALCOHOL Y DEJAR SECAR AL MENOS UN MINUTO



ORGALUTRÁN

MATERIAL

1. JERINGA ORGALUTRÁN
2. TOALLITA ALCOHOL

PREPARAR LA ZONA INYECCIÓN

1. LAVAR LA ZONA CON ALCOHOL Y DEJAR SECAR
2. EL MEJOR LUGAR ES EL ABDOMEN Y MUSLO

PREPARACIÓN

1. LAVAR LAS MANOS CON AGUA Y JABÓN
2. LAVAR LA ZONA DE PREPARACIÓN CON ALCOHOL Y DEJAR SECAR

INYECCIÓN DE LA JERINGA

1. TIRE DEL ÉMBOLO PARA ASEGURARSE QUE NO HAY SANGRE
2. INYECTE LA INYECCIÓN CON UN ÁNGULO DE 90º
3. CAMBIE LA ZONA DE INYECCIÓN

OVITRELLE

MATERIAL

1. JERINGA OVITRELLE
2. TOALLITA ALCOHOL

PREPARAR LA ZONA INYECCIÓN

1. LAVAR LA ZONA CON ALCOHOL Y DEJAR SECAR
2. EL MEJOR LUGAR ES EL ABDOMEN Y MUSLO

PREPARACIÓN

1. LAVAR LAS MANOS CON AGUA Y JABÓN
2. LAVAR LA ZONA DE PREPARACIÓN CON ALCOHOL Y DEJAR SECAR

INYECCIÓN DE LA JERINGA

1. QUITE LAS POSIBLES BURBUJAS
2. INYECTE LA INYECCIÓN CON UN ÁNGULO DE 90º
3. MUY IMPORTANTE A LA HORA PRESCRITA POR SU MÉDICO



CETROTIDE

MATERIAL

1. VIAL
2. JERINGA CON DISOLVENTE
3. TOALLITA ALCOHOL

PREPARACIÓN

1. LAVAR LAS MANOS CON AGUA Y JABÓN
2. LAVAR LA ZONA DE PREPARACIÓN CON ALCOHOL Y DEJAR SECAR

PREPARAR LA ZONA INYECCIÓN

1. LAVAR LA ZONA CON ALCOHOL Y DEJAR SECAR
2. EL MEJOR LUGAR ES EL ABDOMEN Y MUSLO

PREPARACIÓN DE LA MECIACIÓN

1. quite la tapa azul del vial, lave la goma gris con alcohol y déjelo secar. pinche con la jeringa la goma gris con un ángulo de 45°



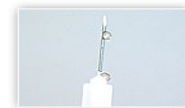
CETROTIDE

MUEVA SUAVEMENTE EL VIAL SIN AGITAR CON LA JERINGA PUESTA

SAQUE EL LÍQUIDO CON ESA MISMA JERINGA



ASEGÚRESE QUE EL CONTENIDO DEL VIAL ESTÁ TRANSPARENTE
RETIRE LAS BURBUJAS DE LA JERINGA



INYECCIÓN DE LA JERINGA

1. INYECTE LA INYECCIÓN CON UN ÁNGULO DE 90°



SYNAREL

MATERIAL

1. INHALADOR

SI ESTORNUDA
INMEDIATAMENTE
DESPUÉS, REPITA LA
OPERACIÓN.

SI UTILIZA UNA
INHALACIÓN EN CADA
ORIFICO AL DÍA, CADA
INHALADOR DURA UN
MES

ADMINISTRACIÓN DE LA MECIACIÓN

INCLINE LA CABEZA HACIA DELANTE

COLOQUE EL INHALADOR EN UN ORIFICIO

TAPE EL OTRO ORIFICIO

**PRESIONE EL PULVERIZADOR DE FORMA
RÁPIDA Y UNA SOLA VEZ**

**INCLINE LA CABEZA HACIA DETRÁS UNOS
SEGUNDOS.**

PROCRIN



LIMPIAR EL VIAL CON ALCOHOL Y DEJAR SECAR

COGER 0,2 ML (1MG) CADA DÍA, UTILIZANDO UNA JERINGA NUEVA

ADMINISTRAR SUBCUTANEMAMENTE



DECAPEPTYL

LIMPIAR EL VIAL CON ALCOHOL Y DEJAR SECAR

RECONSTITUIR EL VIAL CON LOS 2 ML DE DISOLVENTE

ROTAR SUAVEMENTE PARA QUE SE DISUELVA SIN AGITAR

**COMPROBAR QUE ESTE TRANSPARENTE Y SIN PARTÍCULAS EN
SUSPENSIÓN**

USAR LA AGUJA ROSA PARA EXTRAER LA SOLUCIÓN

CAMBIE LA AGUJA PARA LA INYECCIÓN SUBCUTANEA.

ENCUESTA DE SATISFACCIÓN:

Estamos interesados en conocer su opinión acerca de la calidad de la atención que se le ofrece desde la unidad de atención farmacéutica a pacientes externos del servicio de farmacia. Para ello solicitamos su colaboración con esta encuesta, que será de gran utilidad para mejorar día a día.

Datos demográficos

Sexo: Hombre Mujer

Grupo de edad: Menos de 18 años De 19 a 40 años De 41 a 65 años Más de 65 años

¿Desde cuándo acude a por su tratamiento a la consulta/servicio de farmacia?

Es la primera vez Menos de 1 año Entre 1 y 3 años Entre 3 y 5 años Más de 5 años

¿Cuánto tiempo hace que toma tratamiento?

Es la primera vez Menos de 1 año Entre 1 y 3 años Entre 3 y 5 años Más de 5 años

Seleccionar el grado de satisfacción (de muy bueno a muy malo) para cada uno de los siguientes aspectos en relación a la atención recibida en este Centro:

1.- LIMPIEZA DEL CENTRO:

MUY BUENO

BUENO

REGULAR

MALO

MUY MALO

2.- FACILIDAD PARA DESPLAZARSE HASTA EL CENTRO:.-

MUY BUENO

BUENO

REGULAR

MALO

MUY MALO

3.- LOCALIZACIÓN Y ACCESO AL SERVICIO DE FARMACIA:

MUY BUENO

BUENO

REGULAR

MALO

MUY MALO

4.- LA INFORMACIÓN SOBRE SU ENFERMEDAD HA SIDO

MUY BUENO

BUENO

REGULAR

MALO

MUY MALO

5.- EL TRATO RECIBIDO EN LA CONSULTA MÉDICA

MUY BUENO
BUENO
REGULAR
MALO
MUY MALO

6- LA INFORMACIÓN SOBRE SU TRATAMIENTO EN EL Sº FARMACIA LE RESULTA

MUY BUENO
BUENO
REGULAR
MALO
MUY MALO

7.- CONSIDERA QUE EL TRATO RECIBIDO EN FARMACIA ES

MUY BUENA
BUENA
REGULAR
MALA
MUY MALA

8. – EL TIEMPO QUE SE LE DEDICA A DISPENSAR LA MEDICACIÓN ES EL Sº DE

MUY BUENA
BUENA
REGULAR
MALA
MUY MALA

9.- LA COMPETENCIA DEL PERSONAL DEL HOSPITAL ES

MUY BUENA
BUENA
REGULAR
MALA
MUY MALA

10. – EL GRADO DE SATISFACCIÓN GLOBAL ES

MUY BUENA
BUENA
REGULAR
MALA
MUY MALA

11.- LA CALIDAD DE LA ATENCIÓN EN GENERAL ES

MUY BUENA
BUENA

REGULAR
MALA
MUY MALA

SUGERENCIAS O COMENTARIOS:

BIBLIOGRAFÍA

1. Dyer SJ. The value of children in African countries: insights from studies on infertility. *J Psychosom Obstet Gynaecol.* 2007;28(2):69-77.
2. Boivin J, Bunting L, Collins JA, Nygren KG. International estimates of infertility prevalence and treatment-seeking: potential need and demand for infertility medical care. *Hum Reprod.* 2007;22(6):1506-12.
3. World Health Organisation. The epidemiology of infertility. Vol. 582, World Health Organization Technical Report Service, 1975.
4. Speroff, Greene AC, O'Keane JA. Investigation of the fertility couple. En: Copeland LJ: *Textbook of Gynecology* 2nd edition, editors: Copeland LJ, Jarell JF. WB Saunders Co; 2000, p 357-71.
5. Remohi J, Bellver J Domingo J, Bosch E, Pellicer A. Manual práctico de esterilidad y reproducción humana. 3ª edición. Editorial McGraw-Hill interamericana, Madrid 2008, p 1-8.
6. Speroff L, Ortiz MA. *Clinical gynecologic endocrinology and infertility*, 7ª Edición. Lippincott, Williams and Wilkins, Philadelphia, 2005.
7. Belliver J, Melo MAB, Bosch E, Serra V, Remohi J, Pellicer A. Obesity and poor reproductive outcome: the potential role of endometrium. *Fertil Steril.* 2007;88(2):446-51
8. Brown-Woodman PD, post EJ, Gass GC, Wite IG. The effect of a single sauna exposure on spermatozoa. *Arch Androl.* 1984;12(1):9-15
9. Saikhun J, Kitiyanant Y, Vanadurongwan V, Pavasuthipaisit K. Effects of sauna on sperm movement characteristics of normal men measured by computer-assisted sperm analysis. *Int J Androl.* 1998;21(6):358-63.
10. Sheynkin Y, Jung M, Yoo P, Schulsinger D, Komaroff E. Increase in scrotal temperature in laptop computer users. *Hum Reprod.* 2005;20(2):452-5
11. Munkelwitz R, Gilbert BR. Are boxer shorts really better? A critical analysis of the role of underwear type in male subfertility. *J Urol.* 1998;160 (4):1329-33
12. Sharpe R. Lifestyle and environmental contribution to male infertility. *British Medical Bulletin* 2000;56(3):630-41
13. Parazzini F, Marchini M, Luchini L, Tosí L, Mezzopane R, Fedele L. Tight underpants and trousers and risk of dyspermia. *Int J Androl.* 1995;18(3):137-40
14. Jung A, Schill WB, Schuppe HC(B). Improvement of semen quality by nocturnal scrotal cooling in oligozoospermic men with a history of testicular maldescent. *Int J Androl.* 2005;28(2):93-8
15. Jung A, Hofstätter JP, Schuppe HC, Schil WB. Relationship between sleeping posture and fluctuations in nocturnal scrotal temperature. *Reprod Toxicol.* 2003;17(4):433-8
16. Fejes I, Závacki Z, Szöllosi J, Koloszar S, Daru J, Kovács I, Pái A. Is there a relationship between cell phone use and semen quality? *Arch Androl.* 2005;51(5):385-93
17. Erogul O, Ozlas E, Yildirim I, Kir T, Aydur E, Komesli G, Irkilata HC, Irmak MK, Peker AF. Effects of electromagnetic radiation from cellular phone on human sperm motility_ An in vitro study. *Arc Med Res.* 2006;37(7):840-3
18. Agarwal A, Deepinder F, Sharma RK, Ranga G, Li J. Effect of cell phone usage on semen analysis in men attending infertility clinic: An observational study. *Fertil Steril.* 2008; 89(1): 124-8.

19. Lee RM, silver RM. Recurrent pregnancy loss: summary and clinical recommendations. *Semin Reprod Med.* 2000;18(4):433-40.
20. ACOG practice bulletin. Management of recurrent early pregnancy loss. *Int J Gynaecol Obstet.* 2002;79:179-190.
21. Regan L, Rai R. Epidemiology and the medical causes of miscarriage. *Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2000;14(5):839-54.
22. Remohí J, Cobo A, Romero J.L, Pellicer A, Simon C. Manual práctico de esterilidad y reproducción humana. 2 Ed. McGraw-Hill. 2005
23. Sanchez I, Amorós D, Lucco F, González S, Ballesteros A, Pellicer A. Inseminación artificial. Manual práctico de esterilidad y reproducción humana. Aspectos clínicos. Editorial McGraw hill interamericana, 2008. 23-41.
24. Steptoe PC, Edwards RG. Birth after reimplantation of a human embryo. *Lancet.* 1978;2(8085):366
25. Belaisch-Allart J. Indications of fertilization in vitro (FIV) and intratubal transfer. *Rev Prat.* 1990;40(29):2685-8.
26. Van Steirteghem A. Twenty years of in vitro fertilization: realization and questions for the future. *Verh K Acad Geneeskdg Belg.* 2001;63(3):193-240.
27. Pandian Z, Bhattacharya S, Vale L, Templeton A. In vitro fertilisation for unexplained subfertility. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005 Apr 18;(2):CD003357.
28. Tesarik J, Sousa M. key elements of a highly efficient intracytoplasmic sperm injection technique:ca²⁺ fluxes and oocyte cytoplasmic dislocation. *Fertil Steril.* 1995;64(4):770-6.
29. Tsirigotis M, Yang D, Redgment CJ, Nicholson N, Pelekanos M, Craft IL. Assisted fertilization with intracytoplasmic sperm injection *Fertil Steril.* 1994;62(4):781-5.
30. Palermo GD, Cohen J, Alikani M, Adler A, Rosenwaks Z. Intracytoplasmic sperm injection: a novel treatment for all forms of male factor infertility. *Fertil Steril.* 1995;63(6):1231-40.
31. Van Rumste MME, Evers JLH, Farquhar CM. Intra-cytoplasmic sperm injection versus conventional techniques for oocyte insemination during in vitro fertilisation in patients with non-male subfertility. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2003;(2):CD001301.
32. Papanikolaou EG, Platteau P, Albano C, Nogueira D, Cortvrindt R, Devroey P, Smits J. Immature oocyte in-vitro maturation: clinical aspects. *Reprod Biomed Online.* 2005;10(5):587-92.
33. Grøndahl C. Oocyte maturation. Basic and clinical aspects of in vitro maturation (IVM) with special emphasis of the role of FF-MAS. *Dan Med Bull.* 2008;55(1):1-16.
34. GONADOTROPINAS: FSH Y LH. Harrison Principios de Medicina Interna, 17a edición. Parte 15. Endocrinología y metabolismo Sección 1. Endocrinología www.harrisonmedicina.com/. Consultado el 1 de febrero 2011.
35. Stockman PG, de Leeuw R, Van der Wijngaard HA, Kloosterboer HJ, Veemer HM, Sanders AL. Human chorionic gonadotropin in commercial human menopausal gonadotropin preparations. *Fertil Steril.* 1993;60(1):175-8.

36. Daya S, Gunby J. Recombinant versus urinary follicle stimulating hormone for ovarian stimulation in assisted reproduction cycles. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;(4):CD002810.
37. Ludwig M, Rabe T, Bühler k, Diedrich k, Federbaum R. Efficacy of recombinant FSH in comparison to urinary hMG following a long down-regulation protocol-an analysis of 24.764 ART cycles in Germany. *Journal für Reproduktionsmedizin und Endokrinologie.* 2004;4(1): 1-5.
38. Porchet HC, Le Cotonnec JY, Neuteboom M, Canali S, Zanol G. Pharmacokinetics of recombinant human luteinizing hormone after intravenous, intramuscular and subcutaneous administration in monkeys and comparison with intravenous administration of pituitary human luteinizing hormone. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995;80(2):667-73.
39. Bayram N, Van Wely M; Van der Veen F. Recombinant FSH in alternative doses or versus urinary gonadotrophins for ovulation induction in subfertility associated with polycystic ovary syndrome: a systematic review based on a Cochrane review. *Hum Reprod.* 2003;18(6):1143-9.
40. 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* 2011 Issue 2. Art. No.: CD005354. DOI: 10.1002/14651858.CD005354.
41. Ludwig M, Doody KJ, Doody KM. Use of recombinant human chorionic gonadotropin in ovulation induction. *Fertil Steril.* 2003;79(5):1051-9.
42. International Recombinant Human Chorionic Gonadotropin Study Group. Induction of ovulation in World health Organization Group II anovulatory women undergoing follicular stimulation with recombinant human follicle-stimulating hormone: a comparison of recombinant chorionic recombinant (rhCG) and urinary hCG. *Fertil Steril.* 2001;75(6):1111-8
43. Schally AV. Luteinizing hormone-releasing hormone analogs: their impact on the control of tumorigenesis. *Peptides.* 1999;20(10):1247-62
44. Conn PM, Crowley WF Jr. Gonadotropin-releasing hormone and its analogs. *Annu Rev Med.* 1994;45:391-405.
45. El-Nemr A, Bhide M, Khalifa Y, Al-Mizyen E, Gillot G, Lower AM et al. Clinical evaluation of three different gonadotrophin-releasing hormone analogues in a IVF programme: a prospective study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2002;103(2):140-5
46. Farmacología clínica de las hormonas adenohipofisarias e hipotalámicas. Flórez J, Armijo JA, Mediavilla A. *Farmacología humana.* 4ªed. Barcelona: Masson SA, 2003. P 180.
47. Felberbaum RE, Reissmann T, Kúpker W, Bauer O, al Hasani S, Diedrich C, Diedrich K. Preserved pituitary response under ovarian stimulation with HMG and GnRH antagonists (Cetrorelix) in women with tubal infertility. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1995;61(2):151-5.
48. Tarlatzis B, Fauser BC, Kolibianakis EM, Diedrich K, Devroey P. GnRH antagonist in ovarian stimulation for IVF. *Hum Reprod Update.* 2006;12(4):333-40.
49. Olivennes F, Belaisch-Allart J, Emperaire JC, Dechaud H, Álvarez S, Moreau L, Nicollet B, et al. Prospective, randomized, controlled study of in vitro fertilization-embryo transfer with a single dose of a luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) antagonist (cetrorelix) or a depot formula of an LH_RH agonist (triptorelin). *Fertil. Steril.* 2000;73(2):314-20.
50. Albano C, Felberbaum RE, Smitz J, Riethmuller Winzen H, Engel J, Diedrich K, Devroey P. Ovarian stimulation with HMG: results of a prospective randomized phase III European study comparing the luteinizing hormone releasing hormone (LHRH) antagonist cetrorelix and the

- LHRH-agonist buserelin. European Cetorelix Study Group. *Hum. Reprod.* 2000;15(3):526-31.
51. Al-Inany H, Aboulghar M. GnRH antagonist in assisted reproduction: a Cochrane review. *Hum Reprod.* 2002;17(4):874-85.
52. Al-Inany HG, Abou-Setta AM, Aboulghar M. GnRH antagonist for assisted conception: a Cochrane review. *Reprod Biomed Online.* 2007;14(5):640-9.
53. Kolibiankis EM, Collins J, Tarlatzis BC, Devroey P, Diedrich K, Griesinger: Among patients treated for IVF with gonadotrophins and GnRH analogues, is the probability of live birth dependent on the type of analogue used? A systematic review and meta-analysis. *Human. Reprod. Update.* 2006;12(6):651-71.
54. Berin I, Stein DE, Keltz MD. A comparison of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) antagonist and GnRH agonist flare protocols for poor responders undergoing in vitro fertilization. *Fertil Steril.* 2010;93(2):360-3.
55. The European Orgalutran Study Group, G. borm and B. Mannaerts. Treatment with the gonadotrophin-releasing hormone antagonist ganirelix in women undergoing ovarian stimulation with recombinant follicle stimulating hormone is effective, safe and convenient: results of a controlled, randomized, multicentre trial. *Hum Reprod.* 2000;15(7):1490-8
56. Penzias AS. Luteal phase support. *Fertil Steril.* 2002;77(2):318-23
57. Cantineau AEP, Cohlen BJ, Heineman MJ. Protocolos de estimulación ovárica (antiestrógenos, gonadotropinas con y sin agonistas / antagonistas de GnRH) para la inseminación intrauterina (IIU) en mujeres con subfertilidad (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
58. Ragni G, Alagna F, Brigante C, Riccaboni A, Colombo M, Somigliana E, et al. GnRH antagonists and mild ovarian stimulation for intrauterine insemination: a randomized study comparing different gonadotrophin dosages. *Hum Reprod.* 2004;19(1):54-8.
59. Bakas P, Konidaris S, Liapis A, Gregoriou O, Tzanakaki D, Creatsas G. Role of gonadotropin-releasing hormone antagonist in the management of subfertile couples with intrauterine insemination and controlled ovarian stimulation. *Fertil Steril.* 2011 May;95(6):2024-8.
60. Hull MG, Armatage RJ, McDermott AU Use of follicle-stimulating hormone alone (urofollitropin) to stimulate the ovaries for assisted conception after pituitary desensitization. *Fertil Steril.* 1994;62(5):997-1003.
61. Porter RN, Smith W, Craft IL, Abdulwahid NA, Jacobs HS. Induction of ovulation for in-vitro fertilisation using buserelin and gonadotropins. *Lancet.* 1984;2(8414):1284-5.
62. Albuquerque LE, Saconato H, Maciel MC, Baracat EC, Freitas V. Depot versus daily administration of GnRH agonist protocols for pituitary desensibilization in assisted reproduction cycles: a cochrane Review. *Hum Reprod.* 2003;18(10):2008-17.
63. Cohen J. A short review of ovarian stimulation in assisted reproductive techniques. *Reprod Biomed Online.* 2003;6(3):361-6.
64. Hugues JN, Cedrin Durnerin IC. Revisiting gonadotrophin-releasing hormone agonist protocols and management of poor ovarian responses to gonadotrophins. *Hum Reprod Update.* 1998;4(1):83-101.

65. Filicori M, Cognigni GE, Arnone R, et al. Role of different GnRH agonist regimens in pituitary suppression and the outcome of controlled ovarian hyperstimulation. *Hum Reprod.* 1996 Nov;11(3):123-32.
66. Meldrum DR, Wisot A, Hamilton F, Gutlay AL, Huynh D, Kempton W. Timing of initiation and dose schedule of leuprolide influence the time course of ovarian suppression. *Fertil Steril.* 1988;50(3):400-2.
67. Urbansek J, Witthaus E. Midluteal busserelin is superior to early follicular phase busserelin in combined gonadotropin-releasing hormone analog and gonadotropin stimulation in vitro fertilization. *Fertil Steril.* 1996;65:966-71
68. Ron-El R, Herman A, Golan A, Soffer Y, Nachum H, Caspi E. Ultrashort gonadotropin-releasing hormone agonist (GnRh-a) protocol in comparison with the long-acting GnRH-a protocol and menotropin alone. *Fertil Steril.* 1992;58:1164-8
69. The ganirelix dose-finding study group. A double-blind, randomized, dose-finding study to assess the efficacy of the gonadotrophin-releasing hormone antagonist ganirelix (org 37462) to prevent premature luteinizing hormone surges in women undergoing ovarian stimulation with recombinant follicle stimulating hormone (puregon). *Hum Reprod.* 1998; 13:1323-31
70. Diedrich K, Diedrich C, Santos E, Zoll C, al-Hasani S, Reissmann T, et al. Suppression of the endogenous luteinizing hormone surge by the gonadotrophin-releasing hormone antagonist Cetrorelix during ovarian stimulation. *Hum Reprod.* 1994;9(5):788-91.
71. Albano C, Grimbizis G, Smits J, Riethmüller-Winzen H, Reissmann T, Van Steirteghem A, et al. The luteal phase of nonsupplemented cycles after ovarian superovulation with human menopausal gonadotropin and the gonadotropin-releasing hormone antagonist Cetrorelix. *Fertil Steril.* 1998;70(2):357-9.
72. Ludwig M, Katalinic A, Banz C, Schroder AK, Loning M, Weiss JM et al. Tailoring the GnRH antagonist cetrorelix acetate to individual patients needs in ovarian stimulation for IVF. Results of a prospective randomized study. *Hum Reprod* 2002; 17:2842-5.
73. Klipstein S, Reindollar RH, Regan MM, Alper MM. Initiation of the gonadotropin-releasing hormone antagonist ganirelix for in vitro fertilization cycles in which the lead follicle is > 14mm. *Fertil Steril.* 2004;81(3):714-5.
74. Pierce and Parsons, 1981. J.G. Pierce and T.F. Parsons, Glycoprotein hormones: structure and function. *Annu Rev Biochem.* 1981;50:465-95.
75. Mansour RT, Alboulghar MA, Serour GI. Study of the optimum time for human chorionic gonadotropin-ovum pickup interval in vitro fertilization. *J Assist Reprod Genet.* 1994;11(9):478-81.
76. Nadir S, Berkovitz A. Study of the pharmacokinetics of human chorionic gonadotropin and its relation to ovulation. *J In Vitro Fert Embryo Transf.* 1990;7(2):114-8.
77. Tarlatzis BC, Bili H. Safety of GnRH agonists and antagonists. *Saf.* 2004;3(1):39-46.
78. Anderson SM, Dimitrievich E. Ovulation induction for infertility is it safe or not? *S D J Med.* 1996;49 (11):419-21.
79. Sonmezer M, Atabekoglu C. Assisted reproduction and breast cancer. *Minerva Ginecol.* 2007;59(4):403-14.
80. Rupinder KR, Pratap K. Ovulation induction and ovarian cancer: is there a link? *Med J Malaysia.* 2006;61(1):132-6.

81. Horiuchi A, Konishi I. Prevention of ovarian cancer development Nippon Rinsho. Nippon Rinsho. 2004;62(10):597-600.
82. Balen A. The effects of ovulation induction with gonadotrophins on the ovary and uterus and implications for assisted reproduction. Hum Reprod. 1995;10(9):2233-7.
83. Rojas FJ. Ovulation induction. Effects of ovulation induction with gonadotrophins on the ovary and uterus and their implications for assisted reproduction. Hum Reprod. 1995;10(9):2219-24.
84. Bandera CA, Cramer DW, Friedman AJ, Sheets EE. Fertility therapy in the setting of a history of invasive epithelial ovarian cancer. Gynecol Oncol. 1995;58(1):116-9.
85. Persson I, Janson PO. Ovarian neoplasms. Protective or hazardous effects of sterilization, hysterectomy and hormonal infertility therapy? Lakartidningen. 1995;92(5):371-4.
86. Adelson MD, Reece MT. Effects of gonadotropin-releasing hormone analogues on ovarian epithelial tumors. Clin Obstet Gynecol. 1993;36(3):690-700.
87. Land JA. Ovulation, ovulation induction and ovarian carcinoma. Baillieres Clin Obstet Gynaecol. 1993;7(2):455-72.
88. Santos MA, Kuijk EW, Macklon NS. The impact of ovarian stimulation for IVF on the developing embryo. Reproduction. 2010;139(1):23-34.
89. Elizur SE, Tulandi T. Drugs in infertility and fetal safety. Fertil Steril. 2008;89(6):1595-602.
90. Doyle MB, DeCherney AH, Diamond MP. Epidemiology and etiology of ectopic pregnancy. Obstet Gynecol Clin North Am. 1991;18(1):1-17.
91. Marcus SF, Ledger WL. Efficacy and safety of long-acting GnRH agonists in in vitro fertilization and embryo transfer. Hum Fertil (Camb). 2001;4(2):85-93.
92. Soares SR, Gómez R, Simón C, García-Velasco JA, Pellicer A. Targeting the vascular endothelial growth factor system to prevent ovarian hyperstimulation syndrome. Hum Reprod Update. 2008;14(4):321-33.
93. Mochtar MH, Van der Veen, Ziech M, van Wely M. Recombinant Luteinizing Hormone (rLH) for controlled ovarian hyperstimulation in assisted reproductive cycles. Cochrane Database Syst Rev. 2007 Apr 18;(2):CD005070.
94. Al-Shawaf T, Zosmer A, Dirnfeld M, Grudzinskas G. Safety of drugs used in assisted reproduction techniques. Drug Saf. 2005;28(6):513-28.
95. Nastri CO, Ferriani RA, Rocha IA, Martins WP. Ovarian hyperstimulation syndrome: pathophysiology and prevention. J Assist Reprod Genet. 2010;27(2-3):121-8
96. Saz-Parkinson Z, López-Cuadrado T, Bouza C, Amate JM. Outcomes of new quality standards of follitropin alfa on ovarian stimulation: meta-analysis of previous studies. BioDrugs. 2009;23(1):37-42.
97. Al-Shawaf T, Grudzinskas JG. Prevention and treatment of ovarian hyperstimulation syndrome. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2003;17(2):249-61.
98. Delvigne A, Rozenberg S. Epidemiology and prevention of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS): a review. Hum Reprod Update. 2002;8(6):559-77.
99. Delvigne A, Rozenberg S. A qualitative systematic review of coasting, a procedure to avoid ovarian hyperstimulation syndrome in IVF patients. Hum Reprod Update. 2002;8(3):291-6.

100. McElhinney B, McClure N. Ovarian hyperstimulation syndrome. *Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2000;14(1):103-22.
101. Egbase PE. Severe OHSS: how many cases are preventable?. *Hum Reprod.* 2000;15(1):8-10.
102. Forman RG. Severe OHSS-an acceptable price?. *Hum Reprod.* 1999;14(11):2687-8.
103. Ben-Arie A, Weissman A, Shoham Z. Ovarian hyperstimulation: effects of GnRH analogues. Triggering the final stage of ovulation using gonadotrophin-releasing hormone analogues: effective dose, prevention of ovarian hyperstimulation syndrome and the luteal phase. *Hum Reprod.* 1996;11(6):1146-8.
104. Casper RF. Ovarian hyperstimulation: effects of GnRH analogues. Does triggering ovulation with gonadotrophin-releasing hormone analogue prevent severe ovarian hyperstimulation syndrome? *Hum Reprod.* 1996;11(6):1144-6.
105. Tsigotis M, Craft I. Ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS): how much do we really know about it?. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1994;55(3):151-5.
106. Keck C, Neulen J, Breckwoldt M, Geburtshilfe Frauenheilkd. Ovarian hyperstimulation syndrome. 1994;54(6):315-20.
107. Navot D, Bergh PA, Laufer N. Ovarian hyperstimulation syndrome in novel reproductive technologies: prevention and treatment. *Fertil Steril.* 1992;58(2):249-61. Erratum in: *Fertil Steril* 1993;59(6):1334.
108. Scheele F, Hompes PG, Bernardus RE, Schoemaker J. Severe ovarian hyperstimulation: a case report and essentials of prevention and management. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1992;45(3):187-92.
109. Rizk B, Smitz J. Ovarian hyperstimulation syndrome after superovulation using GnRH agonists for IVF and related procedures. *Hum Reprod.* 1992;7(3):320-7.
110. Kleinstein J. The hyperstimulation syndrome *Gynakologe.* 1991;24(3):130-5.
111. Golan A, Ron-el R, Herman A, Soffer Y, Weinraub Z, Caspi E. Ovarian hyperstimulation syndrome: an update review. *Obstet Gynecol Surv.* 1989;44(6):430-40
112. Schenker JG, Weinstein D. Ovarian hyperstimulation syndrome: a current survey. *Fertil Steril.* 1978;30(3):255-68.
113. Smetnik VP, Ratnikova IuA, Sokolova ZP. Syndrome of hyperstimulation of the ovarios *Akush Ginekol (Mosk).* 1977;(9):7-10.
114. Crosignani PG. Risk of infection is not the main problem. *Hum Reprod.* 2002;17(7):1676.
115. Jacobs HS, Agrawal R. Complications of ovarian stimulation. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol.* 1998;12(4):565-79.
116. Seppälä M, Tiitinen A, Teramo K, Raivio K. Assisted reproduction and risks of superovulation. *Duodecim.* 1996;112(4):245-7.
117. Ludwig M, Felberbaum RE, Diedrich K. Deep vein thrombosis during administration of HMG for ovarian stimulation. *Arch Gynecol Obstet.* 2000;263(3):139-41.
118. Loret de Mola JR, Kiwi R, Austin C, Goldfarb JM. Subclavian deep vein thrombosis associated with the use of recombinant follicle-stimulating hormone (Gonal-F) complicating mild ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril.* 2000;73(6):1253-6.

119. Vázquez F, Penchasky D, de la Parra I, Pavlovsky A, Adamczuk Y. Bilateral internal jugular thrombosis associated with thrombophilia after ovarian induction for infertility *Medicina (B Aires)*. 2002;62(4):328-30.
120. Persaud RN, Lam RW. Manic reaction after induction of ovulation with gonadotropins. *Am J Psychiatry*. 1998;155(3):447-8.
121. Noppen M, Velkeniers B, Buydens P, Devroey P, Van Steirteghem A, Vanhaelst L. Hyperthyroidism after gonadotrophic ovarian stimulation. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1988;296(6616):171-2.
122. Ogura T, Mimura Y, Otsuka F, Kishida M, Yokota K, Suzuki J. Hypothyroidism associated with anti-human chorionic gonadotropin antibodies secondarily produced by gonadotropin therapy in a case of idiopathic hypothalamic hypogonadism. *J Endocrinol Invest*. 2003;26(11):1128-35.
123. Tsunoda S, Takano H, Inoue K, Yoshikawa T. A case of lupus peritonitis and cystitis after ovulation induction therapy. *Am J Obstet Gynecol*. 2003;189(3):888-9.
124. Seiden WB, Kelly LP, Ali R. Acute intermittent porphyria associated with ovarian stimulation. A case report. *J Reprod Med*. 2003;48(3):201-3.
125. Casoli P, Tumiatì B, La Sala G. Fatal exacerbation of systemic lupus erythematosus after induction of ovulation. *J Rheumatol*. 1997;24(8):1639-40.
126. Rashidi B, Montazeri A, Ramezanzadeh F, Shariat M, Abedinia N, Ashrafi M. Health-related quality of life in infertile couples receiving IVF or ICSI treatment. *BMC Health Serv Res*. 2008; 8:186.
127. Drosdzol A, Skrzypulec V. Quality of life and sexual functioning of Polish infertile couples. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2008;13(3):271-81
128. Aliyeh G, Laya F. Quality of life and its correlates among a group of infertile Iranian women. *Med Sci Monit*. 2007;13(7):CR313-7
129. Chachamovich JR, Chachamovich E, Zachia S, Knauth D, Passos EP. What variables predict generic and health-related quality of life in a sample of Brazilian women experiencing infertility? *Hum Reprod*. 2007;22(7):1946-52.
130. Van den Akker OB. Coping, quality of life and psychological symptoms in three groups of sub-fertile women. *Patient Educ Couns*. 2005;57(2):183-9.
131. Ragni G, Mosconi P, Baldini MP, Somigliana E, Vegetti W, Caliani I, Nicolosi AE. Health-related quality of life and need for IVF in 1000 Italian infertile couples. *Hum Reprod*. 2005;20(5):1286-91.
132. El-Messidi A, Al-Fozan H, Lin Tan S, Farag R, Tulandi T. Effects of repeated treatment failure on the quality of life of couples with infertility. *J Obstet Gynaecol Can*. 2004;26(4):333-6.
133. Monga M, Alexandrescu B, Katz SE, Stein M, Ganiats T. Impact of infertility on quality of life, marital adjustment, and sexual function. *Urology*. 2004;63(1): 126-30.
134. Khayata GM, Rizk DE, Hasan MY, Ghazal-Aswad S, Asaad MA. Factors influencing the quality of life of infertile women in United Arab Emirates. *Int J Gynaecol Obstet*. 2003;80(2):183-8.
135. Weaver SM, Clifford E, Hay DM, Robinson J. Psychosocial adjustment to unsuccessful IVF and GIFT treatment. *Patient Educ Couns*. 1997;31(1):7-18.

136. Schmidt L, Holstein B.E, Boivin J, SaËngren H, Tjùrnhùj-Thomsen T, Blaabjerg J, Hald F, Nyboe A, Rasmussen P.E. Patients' attitudes to medical and psychosocial aspects of care in fertility clinics: findings from the Copenhagen Multicentre Psychosocial Infertility (COMPI) Research Programme. *Hum Reprod.* 2003;18(3):628-37.
137. Schneeweiss S. Postmarketing studies of drug safety. *BMJ.* 2011; 342:d342.
138. Gibreel A, Bhattacharya S. Recombinant follitropin alfa/lutropin alfa in fertility treatment. *Biologics.* 2010;4:5-17.
139. Somkuti SG, Schertz JC, Moore M, Ferrande L, Kelly E. Patient experience with follitropin alfa prefilled pen versus previously used injectable gonadotropins for ovulation induction in oligoanovulatory women. *Curr Med Res Opin.* 2006;22(10):1981-96.
140. Gocial B, Keye WR, Fein SH, Nardi RV. Subcutaneously administered repronex in female patients undergoing in vitro fertilization is as effective and well tolerated as intramuscular menotropin treatment. *Fertil Steril.* 2000;74(1):73-9.
141. Galera F. Observational study to assess the therapeutic usefulness of Cetrotide(registered trademark) in the treatment of patients undergoing ovarian stimulation for assisted reproductive techniques. *Rev Iberoam Fertil Reprod Humana.* 2003;20(5):291-8.
142. Beavers N. Two new fertility drugs offer convenient self-administration. *Drug Topics.* 1997;141(21):30-32.
143. Porter R, Kissel C, Saunders H, Keck C. Patient and nurse evaluation of recombinant human follicle-stimulating hormone administration methods: Comparison of two follitropin injection pens. *Curr Med Res Opin.* 2008;24(3):727-35.
144. Nahuis M, Van Der Veen F, Oosterhuis J, Mol BW, Hompes P, Van Wely M. Review of the safety, efficacy, costs and patient acceptability of recombinant follicle-stimulating hormone for injection in assisting ovulation induction in infertile women. *Int J Womens Health.* 2009;1(1):205-11
145. Kettel LM, Scholl G, Bonaventura L, Pang S, Sacks P, Chantilis S, Mahony M; Follistim Pen OI Study Group. Evaluation of a pen device for self-administration of recombinant human FSH in clomiphene citrate-resistant anovulatory women undergoing ovulation induction. *Reprod Biomed Online.* 2004;9(4):373-80
146. Pang S, Kaplan B, Karande V, Westphal LM, Scott R, Givens C, Sacks P; Follistim Pen Trade Mark COH Study Group. Administration of recombinant human FSH (solution in cartridge) with a pen device in women undergoing ovarian stimulation. *Reprod BioMed Online.* 2003;7(3):319-26.
147. Platteau P, Laurent E, Albano C, Osmanagaoglu K, Vernaeve V, Tournaye H, Camus M, Van Steirteghem A, Devroey P. An open, randomized single-centre study to compare the efficacy and convenience of follitropin (beta) administered by a pen device with follitropin (alpha) administered by a conventional syringe in women undergoing ovarian stimulation for IVF/ICSI. *Hum Reprod.* 2003;18(6):1200-4.
148. Rama Raju GA, Suryanarayana K, Prakash GJ, Krishna KM. Comparison of follitropin-(beta) administered by a pen device with conventional syringe in an ART programme - A retrospective study. *J Clin Pharm Ther.* 2008;33(4):401-7.
149. Christianson MS, Barker MA, Schouweiler C, Lindheim SR. A retrospective comparison of clinical outcomes and satisfaction using reconstituted recombinant gonadotropins (rFSH) or cartridge rFSH with a pen device in donor oocyte cycles. *Curr Med Res Opin.* 2007;23(4):865-70.

150. Harrison S, Wolf T, Abuzeid MI. Administration of recombinant follicle stimulating hormone in a woman with allergic reaction to menotropin: A case report. *Gynecol Endocrinol*. 2000;14(3):149-52.
151. Redfearn A, Hughes EG, O'Connor M, Dolovich J. Delayed-type hypersensitivity to human gonadotropin: Case report. *Fertil Steril* 1995;64(4):855-6.
152. Kinoshita T, Ootaka K, Itou M. Adverse effects of injection site with hMG. *Jpn J Fertil Steril*. 2000;45(2):47-50.
153. Harika G, Gabriel R, Quereux C, Wahl P, Lavaud F. Hypersensitization to human menopausal gonadotropins with anaphylactic shock syndrome during a fifth in vitro fertilization cycle. *J Assisted Reprod Genet*. 1994;11(1):51-3.
154. Dore PC, Rice C, Killick S. Human gonadotrophin preparations. *BMJ*. 1994;308(6942):1509.
155. Kinoshita T, Ootaka K, Ito M. Delayed-type hypersensitivity reaction to human menopausal gonadotrophin [1]. *J Obstet Gynaecol Res*. 1999;25(6):437-8.
156. Diedrich K. Efficacy and safety of highly purified menotropin versus recombinant follicle-stimulating hormone in in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection cycles: A randomized, comparative trial. *Fertil Steril*. 2002;78(3):520-8.
157. Dickey RP, Thornton M, Nichols J, Marshall DC, Fein SH, Nardi RV. Comparison of the efficacy and safety of a highly purified human follicle-stimulating hormone (Bravelle(trademark)) and recombinant follitropin-(beta) for in vitro fertilization: A prospective, randomized study. *Fertil Steril*. 2002;77(6):1202-8.
158. Feigenbaum SL, Miller P, Kaufmann R, Elkind-Hirsch K, Fein SH, Marshall DC. A new highly purified human-derived FSH, Bravelle(trademark), is as effective and well tolerated as recombinant follitropin beta in ovulation induction in infertile women with ovulatory dysfunction. *Today's Ther Trends*. 2001;19(4):297-313.
159. Alviggi C, Revelli A, Anserini P, Ranieri A, Fedele L, Strina I, et al. A prospective, randomised, controlled clinical study on the assessment of tolerability and of clinical efficacy of Merional (hMG-IBSA) administered subcutaneously versus Merional administered intramuscularly in women undergoing multifollicular ovarian stimulation in an ART programme (IVF). *Reprod Biol Endocrinol*. 2007;5:45.
160. Giles J, Requena A, Guillen A, Garcia Velasco JA. Comparative, prospective, randomized study about the use of hp-HMG vs u-HMG in an egg donation program. *Rev Iberoam Fertil Reprod Humana*. 2004;21(5):313-9.
161. Nichols J, Knochenhauer E, Fein SH, Nardi RV, Marshall DC. Subcutaneously administered repronex(registered trademark)a in oligoovulatory female patients undergoing ovulation induction is as effective and well tolerated as intramuscular human menopausal gonadotropin treatment. *Fertil Steril*. 2001;76(1):58-66.
162. Engmann L, Shaker A, White E, Bekir JS, Jacobs HS, Tan SL. Local side effects of subcutaneous and stimulation in in vitro fertilization: A prospective, randomized study. *Fertil Steril* 1998;69(5):836-40.
163. Olivennes F, Ayoubi JM, Fanchin R, Rongieres-Bertrand C, Hamamah S, Bouchard P, et al. GnRH antagonist in single-dose applications. *Hum Reprod Update*. 2000;6(4):313-7.
165. van Hooren HG, Fischl F, Aboulghar, Mares, Nicollet B, Behre HM, et al. Comparable clinical outcome using the GnRH antagonist ganirelix or a long protocol of the GnRH agonist triptorelin for the prevention of premature LH surges in women undergoing ovarian stimulation. *Hum Reprod*. 2001;16(4):644-51

164. Goa KL, Wagstaff AJ. Follitropin alpha in infertility: A review. *BioDrugs*. 1998;9(3):235-60.
165. Banz C, Diedrich K, Ludwig M. Ganirelix (Orgalutran). *Tagl Prax*. 2002;43(1):193-5.
166. Gillies PS, Faulds D, Barman Balfour JA, Perry CM. Ganirelix. *Drugs*. 2000;59(1):107-11.
167. Lin YH, Wen YR, Chang Y, Seow KM, Hsieh BC, Hwang JL, et al. Safety and efficacy of mixing cetorelix with follitropin alfa: a randomized study. *Fertil Steril* 2010;94(1):179-83.
168. Overview of treatment of female infertility. Uptodate database. Disponible en: <http://www.uptodate.com/patients>. Consultado el 2 de enero de 2011.
160. Alonso J, Prieto L, Antó J. La versión española del SF-36 Health Survey (Cuestionario de Salud SF-36): un instrumento para la medida de los resultados clínicos. *Med Clin (Barc)* 1995; 104:771-776.
170. Anónimo. Talking about drug treatments. Who should say what to whom?. The second DBT Symposium. *DTB* 1994;32(5):35-37.
171. Faus MJ, amariles P, Martínez F. Dispensación. En: *Atención Farmacéutica: conceptos, procesos y casos prácticos*. Ed. Ergón. 2008. Capítulo 3.
172. González L. Información al paciente sobre medicamentos y su repercusión en el cumplimiento de la prescripción. *Medicine*. 1986;40:217-226.
173. REAL DECRETO 2236/1993, de 17 de diciembre, por el que se regula el etiquetado y prospecto de los medicamentos de uso humano.
174. Directiva 2004/27/CE del Parlamento Europeo y del Consejo de 31 de marzo de 2004 L136 34 30.42004.
175. Pla R, García D, Porta A. Información de medicamentos. www.sefh/interguias.com/libros/tomo1/tomo1_Cap2-8.pdf. Consultado el 1 de octubre 2009.
176. Greenhall, E, Vessey M. The prevalence of subfertility: a review of the current confusion and a report of two new studies. *Fertil Steril*. 1990;54(6):978-83.
177. encuesta de salud 2006 del instituto nacional de estadística. Disponible en: <http://www.ine.es/> Consultado el 2 de enero 2011.
178. Datos de la fundación ADECCO. Disponible en: <http://www.fundacionadecco.es/data/SalaPrensa/Estudios/pdf/95.pdf>. Consultado el 1 de diciembre 2010.
179. Aborto espontaneo. Medlineplus. Disponible en: <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/001488.htm>. Consultado el 1 de diciembre 2010.
180. Bostofte, E, Serup J, Rebbe H. Has the fertility of Danish men decline through the years in terms of semen quality?. *Int J Fertil*. 1983;28(2):91-5.
181. Kidd SA, Eskenazi B, Wyrobek AJ. Effects of malea age on semen quality and fertility: A review of the literatura. *Fertil Steril*. 2001;75(2):237-48.
182. Garrido N, Martinez-conejero JA, Jáuregui J, horcajadas JA, Simón C, Remohi J, et al. Microarray análisis in sperm from terile and infertile men. *Fertil Steril*. 2004;82(3):1059-66

183. Meseguer M, Martinez-Conejero JA, Muriel L, Pellicer A, Remohi J, Garrido N. The human sperm glutathione system: a key role in male fertility and successful cryopreservation. *Drug Metab Lett.* 2007;1(2):121-6.
184. Meseguer M, De los Santos MJ, Simon C, Pellicer A, Remohi J, Garrido N. Effect of sperm glutathione peroxidases 1 and 4 on embryo asymmetry and blastocyst quality in oocyte donation cycles. *Fertil Steril.* 2006;86(5):1376-85.
185. Muriel L, Garrido N, Fernandez JL, Remohi J, Pellicer A, De los Santos MJ, et al. Value of the sperm deoxyribonucleic acid fragmentation level, as measured by the sperm chromatin dispersion test, in the outcome of in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril.* 2006;85(2):371-83.
186. Meseguer M, Santiso R, Garrido N, Gil-Salom M, Remohi J, Fernandez JL. Sperm DNA fragmentation levels in testicular sperm samples from azoospermic males as assessed by the sperm chromatin dispersion (SCD) test. *Fertil Steril.* 2009;92(5):1638-45.
187. Garrido N, Remohi J, Martinez-conejero JA, Garcia_Herrero S, Pellicer A, Meseguer M. Contribution of sperm molecular features to embryo quality and assisted reproduction success. *Reprod Biomed Online.* 2008;17(6):855-65.
188. Padrón RS, Pérez M. Estudio del semen en pacientes con volumen eyaculado aumentado. *Rev Cubana Endocrinol.* 1990;1:59-65.
189. Brosens I, Gordts S, Valkenburg M, Puttemans P, Campo R, Gordts S. Investigation of the infertile couple: when is the appropriate time to explore female infertility? *Hum Reprod.* 2004;19(8):1689-92.
190. Pal L, Jindal S, Witt BR, Santoro N. Less is more: increased gonadotropin use for ovarian stimulation adversely influences clinical pregnancy and live birth after in vitro fertilization". *Fertil Steril.* 2008;89(6):1694-701.
191. Højgaard A, Ingerslev HJ, Dinesen J. Friendly IVF: patient opinions. *Hum Reprod.* 2001;16(7):1391-6.
192. Daya S. Follicle-stimulating hormone in clinical practice: an update. *Treat Endocrinol.* 2004;3(3):161-71
193. Burgués S; Spanish Collaborative Group on Female Hypogonadotrophic Hypogonadism. The effectiveness and safety of recombinant human LH to support follicular development induced by recombinant human FSH in WHO group I anovulation: evidence from a multicentre study in Spain. *Hum Reprod.* 2001; 16(12):2525-32.
194. Kaplan PF, Austin DJ, Freund R. Subcutaneous human menopausal gonadotropin administration for controlled ovarian hyperstimulation with intrauterine insemination cycles. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;182(6):1421-6.
195. Al-Inany HG, Aboulghar M, Mansour R, Proctor M. Recombinant versus urinary human chorionic gonadotrophin for ovulation induction in assisted conception. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005 Apr 18;(2):CD003719.
195. Pang SC; Kettel LM. Clinical Experiences of Integrating the Follistim Pen® for the Self-administration of Follitropin Beta into Ovarian Stimulation Treatment Regimens. *Touch Briefings.* 2007; 20-22. Disponible en <http://www.touchbriefings.com/pdf/2904/Pang.pdf>
197. Greco E, Polonio-Balbi P, Ferrero S, Baroni E, Ubaldi F, Rienzi L. Use of a fully automated injector for self-administration of follitropin alpha in an IVF/ICSI programme. *Reprod Biomed Online.* 2005;11(4):415-20.

198. Chen LN, Quan S, Li H, Yang XP, Chen SM, Zhang XY. Clinical application of prefilled pen and conventional syringe during controlled ovarian stimulation for in vitro fertilization. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*. 2009;29(1):100-4.
199. Craenmehr E, Bontje PM, Hoomans E, Voortman G, Mannaerts BM. Follitropin-beta administered by pen device has superior local tolerance compared with follitropin-alpha administered by conventional syringe. *Reprod Biomed Online*. 2001;3(3):185-189.
200. Sedbon E, Wainer R, Perves C. Quality of life of patients undergoing ovarian stimulation with injectable drugs in relation to medical practice in France. *Reprod Biomed Online*. 2006;12(3):298-303.
201. Welcker JT, Nawroth F, Bilger W. Patient evaluation of the use of follitropin alfa in a prefilled ready-to-use injection pen in assisted reproductive technology: an observational study. *Reprod Biol Endocrinol*. 2010;8:111.
202. Weiss N. Gonadotrophin products: empowering patients to choose the product that meets their needs. *Reprod Biomed Online*. 2007;15(1):31-7.
203. Voortman G, van de Post J, Schoemaker RC, van Gerven JM. Bioequivalence of subcutaneous injections of recombinant human follicle stimulating hormone (Puregon) by pen-injector and syringe. *Hum Reprod*. 1999;14(7):1698-702.
204. Out HJ, Reimitz PE, Bennink HJ. A prospective, randomized study to assess the tolerance and efficacy of intramuscular and subcutaneous administration of recombinant follicle-stimulating hormone (Puregon). *Fertil Steril*. 1997;67(2):278-83.
205. Pickard AS, Johnson JA, Farris KB. The impact of pharmacist interventions on health-related quality of life. *Ann Pharmacother*. 1999;33(11):1167-72.
206. Monga M, Alexandrescu B, Katz SE, Stein M, Ganiats T. Impact of infertility on quality of life, marital adjustment, and sexual function. *Urology*. 2004;63(1): 126-30.
207. Collins A, Freeman EW, Boxer AS, Tureck R. Perceptions of infertility and treatment stress in females as compared with males entering in vitro fertilization programs. *Fertil Steril*. 1992;57(2):350-6
208. Oddens BJ, den Tonkelaar I, Nieuwenhuyse H. Psychosocial experiences in women facing fertility problems—a comparative survey. *Hum Reprod*. 1999;14(1):255-61
209. Lee TY, Sun GH, Chao SC. The effect of an infertility diagnosis on the distress, marital and sexual satisfaction between husbands and wives in Taiwan. *Hum Reprod*. 2001;16(8):1762-7.
210. Pasch LA, Dunkel-Schetter C, Christensen A. Differences between husbands' and wives' approach to infertility affect marital communication and adjustment. *Fertil Steril*. 2002;77(6):1241-7.
211. Fekkes M, Buitendijk SE, Verrips GH, Braat DD, Brewaeyns AM, Dolfing JG, Kortman M, Leerentveld RA, Macklon NS. Health-related quality of life in relation to gender and age in couples planning IVF treatment. *Hum Reprod*. 2003;18(7):1536-43
212. Brandes M, van der Steen JO, Bokdam SB, Hamilton CJ, de Bruin JP, Nelen WL, Kremer JA. When and why do subfertile couples discontinue their fertility care?. A longitudinal cohort study in a secondary care subfertility population. *Hum Reprod*. 2009;24(12):3127-35.
213. Boivin J, Takefman J, Braverman A. The Fertility Quality of Life (FertiQoL) tool: development and general psychometric properties. *Hum. Reprod*. 2011;26(8): 2084-2091.
214. Bentley JP, Smith MC, Banahan BF 3rd, Frate DA, Parks BR. Quality of life assessment by community pharmacists: an exploratory study. *Qual Life Res*. 1998;7(2):175-86.