



Parc Taulí Sabadell
Hospital Universitari
Salut Mental



Complicacions psicopatològiques dels tractaments de fertilitat en dones amb trastorn mental greu

Alexandre González Rodríguez

Servei de Salut Mental

Hospital Universitari Parc Taulí, UAB, Sabadell, Barcelona

21 de febrer 2020

ÍNDEX

1. Introducció
2. Infertilitat
3. Tractaments de fertilitat
4. Protocols FIV
5. Review Mètode
6. Review Resultats
7. Conclusions
8. Discussió

Introducció

Introducció

Infertilitat

Tractaments

fertilitat

Protocols FIV

Review

(Mètode)

Review

(Resultats)

Conclusions

Discussió

- Les dones amb problemes de fertilitat pateixen distrés emocional durant els processos de tractament de fertilitat (*Rooney and Domar, 2018*)
- La relació entre tècniques de reproducció assistida (ART) i estrés és complexe i cal estudiar amb cura la relació entre ambdues variables (*Stanhiser and Steiner, 2018*)
- L'estrés ha demostrat incrementar les taxes d'abandonament en els tractaments de fertilitat (*Stanhiser and Steiner, 2018*)
- L'estrés emocional s'ha correlacionat amb menor èxit dels ART (*Bloch et al., 2011*)

Introducció

Introducció

Infertilitat

Tractaments

fertilitat

Protocols FIV

Review

(Mètode)

Review

(Resultats)

Conclusions

Discussió

- Els tractaments ART incrementen l'estrés emocional en dones que es sotmeten a aquestes opcions terapèutiques (*Rooney and Domar, 2018*)
- Les conseqüències en salut mental es poden explicar, en part, per factors psicològics, neuroticisme, i factors biològics (e.g. naturalesa bioquímica dels tractaments) (*Stenbaek et al., 2015*)

Infertilitat

Introducció

Infertilitat

Tractaments

fertilitat

Protocols FIV

Review

(Mètode)

Review

(Resultats)

Conclusions

Discussió

- El diagnòstic de la infertilitat és un procés curós que requereix l'estudi de la parella (*Hanson et al., 2017*)
- Cal tenir en compte la història mèdica (problemes de salut, ús d'altres fàrmacs, etc), exploració física, estudis analítics (nivells hormonals), estudi ecogràfic, histerosalpingografia (estudi úter, trompes i ovaris) (*Hanson et al., 2017; Santos et al., 2017*)
- En un 5-15% dels casos totes les proves resulten normals (infertilitat d'origen desconegut) (*Chambers et al., 2019*)

Tractaments de fertilitat

Introducció

Infertilitat

Tractaments

fertilitat

Protocols FIV

Review

(Mètode)

Review

(Resultats)

Conclusions

Discussió

- Hi ha diverses opcions terapèutiques (4) (*Niederberger et al., 2018*)

1) Inseminació Intrauterina (IUI)

- Dipositar esperma a l'úter mentre la dona està ovulant

2) Inseminació in Vitro (IVF)

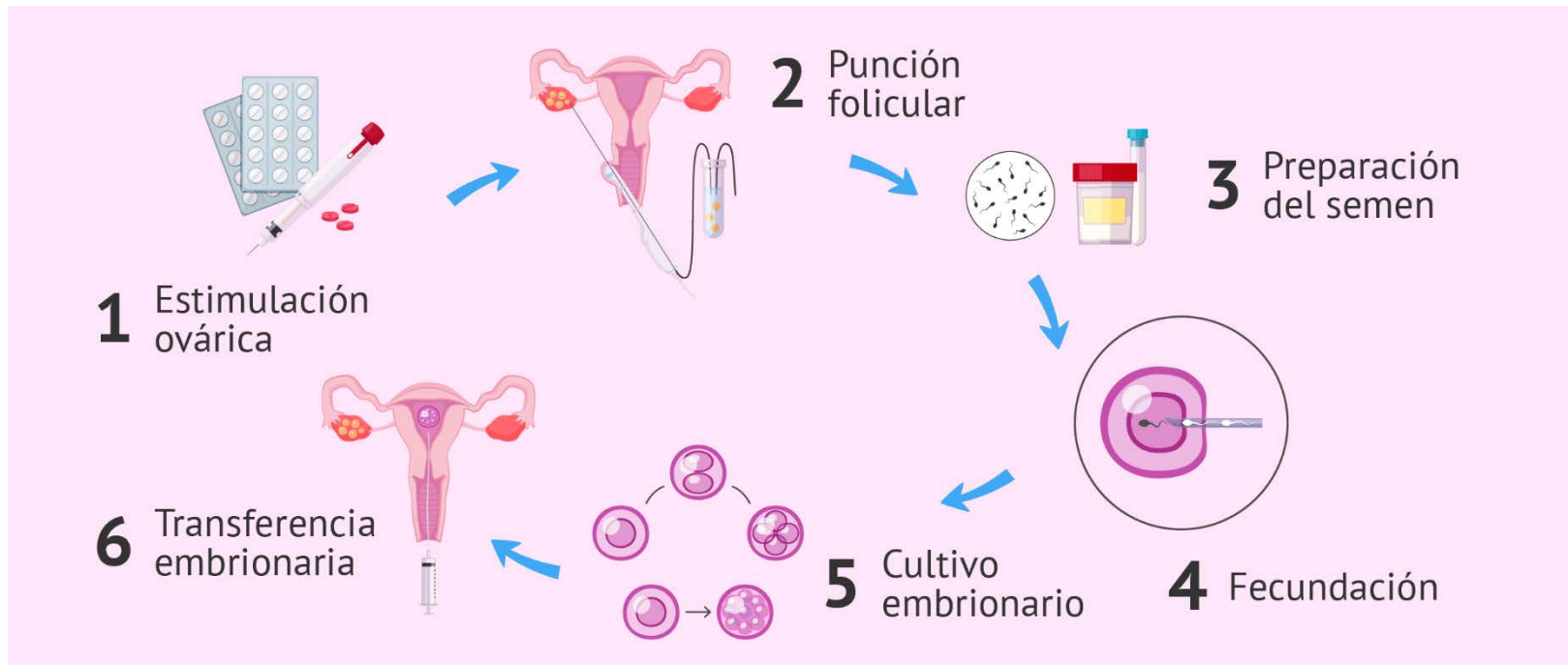
- Estimulació ovàrica controlada + fertilització d'ovòcits amb esperma al laboratori

3) Transferència de Gàmetes Intratubàrica (GIFT)

4) Transferència de Zigots Intratubàrica (ZIFT)

Tractaments de fertilitat

- *Tècnica de la Fecundació In Vitro*



Introducció

Infertilitat

Tractaments

fertilitat

Protocols FIV

Review

(Mètode)

Review

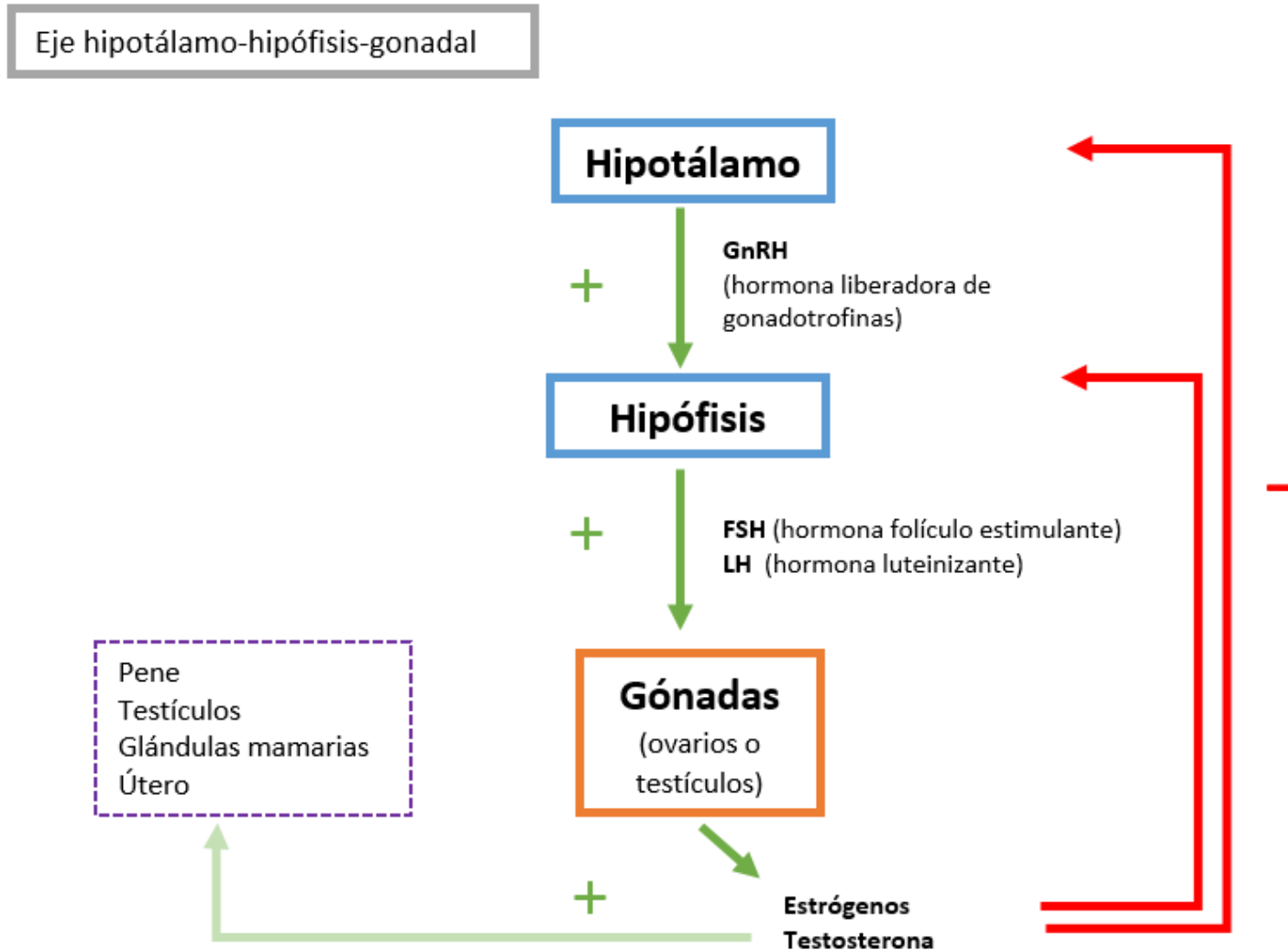
(Resultats)

Conclusions

Discussió

Protocols FIV

- Introducció
- Infertilitat
- Tractaments
- fertilitat
- Protocols FIV**
- Review
- (Mètode)
- Review
- (Resultats)
- Conclusions
- Discussió



Protocols FIV

Introducció

Infertilitat

Tractaments

fertilitat

Protocols FIV

Review

(Mètode)

Review

(Resultats)

Conclusions

Discussió

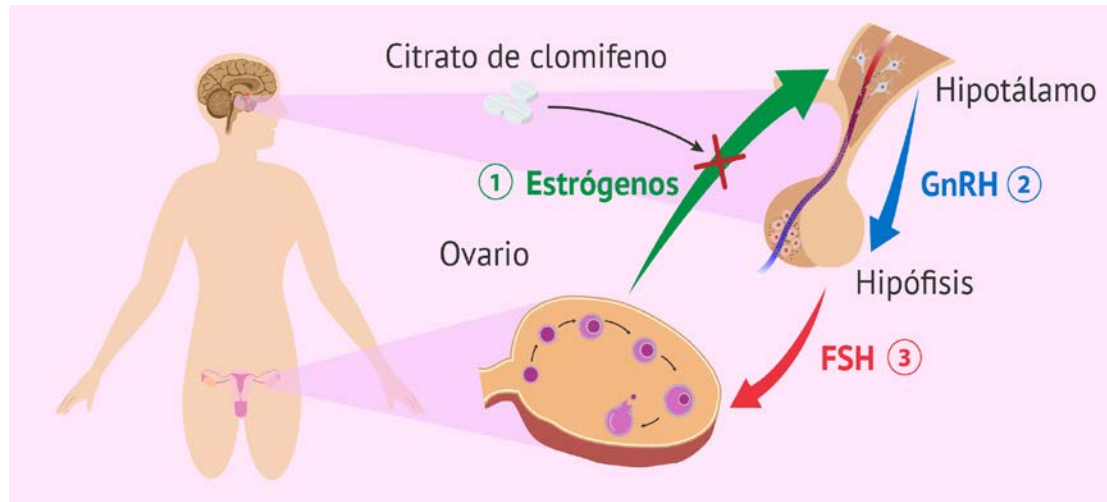
- Els protocols d'estimulació ovàrica pretenen obtenir el nombre màxim d'ovòcits possible (*Lunenfeld et al., 2019*)
- Estímul ovàric s'inicia amb l'acció de **GnRH** (Hormona alliberadora de gonadotrofines)---- secreció pulsàtil i vida mitja curta
- GnRH estimula l'alliberació de FSH i LH a la hipòfisi
- **FSH** (Hormona fol.licle-estimulant) estimula la maduració dels fol.licles
- **LH** estimularà el trencament del fol.licle madur (ovulació)

Protocols FIV

TRACTAMENTS UTILITZATS EN L'ESTIMULACIÓ OVÀRICA

CITRAT DE CLOMIFÈ (CC)

- Mec. Acció: bloqueja receptors estrogènics
- Antiestrogènic (2n-3r dia cycle)
- Resultat: increment de FSH
- Embaràs: 40% d'èxit



Introducció

Infertilitat

Tractaments

fertilitat

Protocols FIV

Review

(Mètode)

Review

(Resultats)

Conclusions

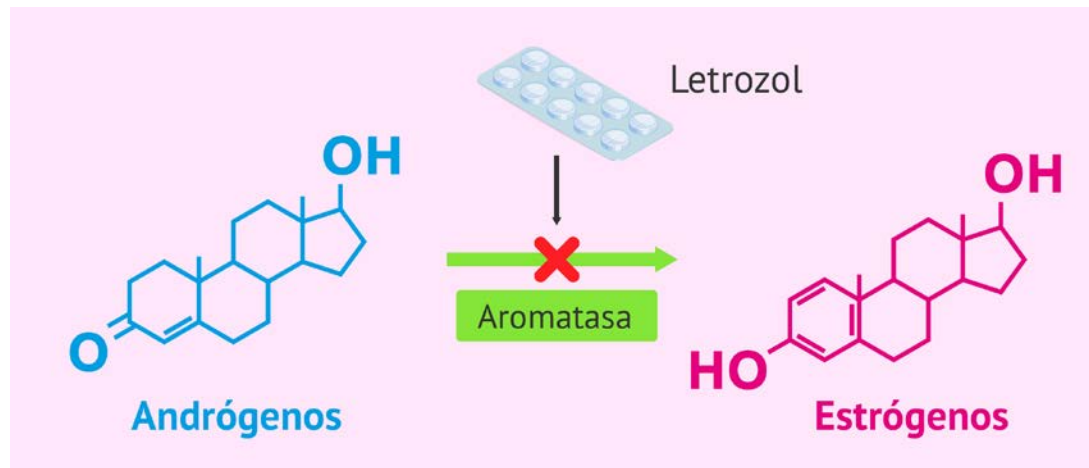
Discussió

Protocols FIV

TRACTAMENTS UTILITZATS EN L'ESTIMULACIÓ OVÀRICA

INHIBIDORS DE L'AROMATASA (IA)

- Anastrozol, vorozol i letrozol (Femara ®)
- Mec. Acció: supressió producció d'estrògens centrals
- Bloqueja conversió andrògens a estrògens
- Incrementa gonadotrofines (FSH) sense efecte antiestrogènic



Introducció

Infertilitat

Tractaments

fertilitat

Protocols FIV

Review

(Mètode)

Review

(Resultats)

Conclusions

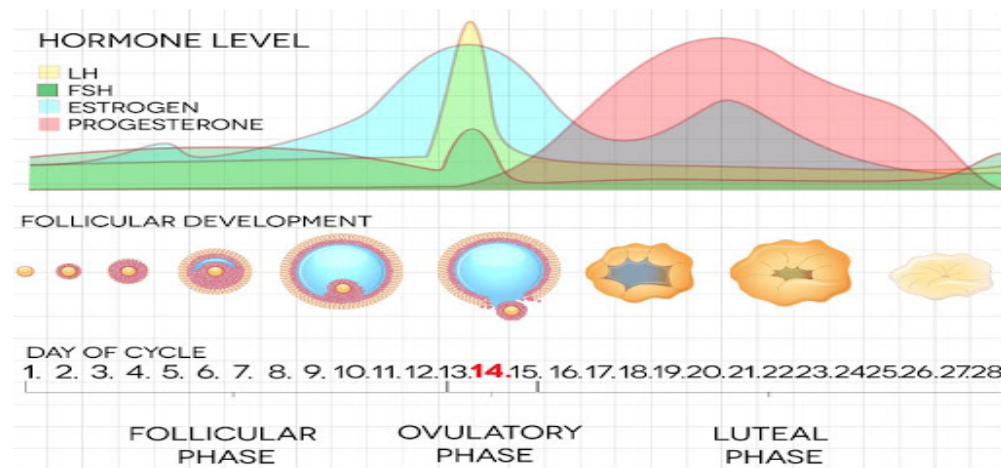
Discussió

Protocols FIV

TRACTAMENTS UTILITZATS EN L'ESTIMULACIÓ OVÀRICA

GONADOTROFINES (FSH, LH)

- Gonadotrofines menopàusiques humanes (hMG) (conté FSH, LH)
- Gonadotrofines recombinants (r-FSH, r-LH)
- En tractaments d'alta complexitat
- Desenvolupament fol·licular múltiple (més ovòcits)
- Risc Síndrome d'Hiperestimulació Ovàrica



Introducció

Infertilitat

Tractaments

fertilitat

Protocols FIV

Review

(Mètode)

Review

(Resultats)

Conclusions

Discussió

Protocols FIV

TRACTAMENTS UTILITZATS EN L'ESTIMULACIÓ OVÀRICA

ANÀLEGS DE LA GnRH

- Secreció pulsàtil, vida mitja curta
- Abans no s'utilitzaven (15% taxa d'èxit; luteinització prematura)
- Anàlegs agonistes GnRH i antagonistes GnRH

a) Agonistes GnRH

- Indueixen **Hipogonadisme** (major control del cicle)
- Mec. Acció: Estimulació tònica (no pulsàtil) GnRH
- Saturació receptors GnRH (període de desensibilització)
- Pèrdua secreció de FSH, LH

Introducció

Infertilitat

Tractaments

fertilitat

Protocols FIV

Review

(Mètode)

Review

(Resultats)

Conclusions

Discussió

Protocols FIV

TRACTAMENTS UTILITZATS EN L'ESTIMULACIÓ OVÀRICA

ANÀLEGS DE LA GnRH

b) Antagonistes GnRH

- Mec. Acció: bloqueig competitiu de Rec. GnRH
- Acció ràpida (no requereixen de període de desensibilització)
- Evita el pic prematur de LH
- 2 protocols
 - Llarg: 0.25 mg diari
 - Curt: 1 dosi de 3 mg

INDUCTORS DE LA OVULACIÓ

- Posteriorment s'administra hCG o r-FSH

Introducció

Infertilitat

Tractaments

fertilitat

Protocols FIV

Review

(Mètode)

Review

(Resultats)

Conclusions

Discussió

Systematic Review PNECAT (Objectius i Mètode)

Introducció

Infertilitat

Tractaments

fertilitat

Protocols FIV

Review

(Mètode)

Review

(Resultats)

Conclusions

Discussió

- **Objectius:** Revisar l'evidència en (1) **complicacions psicopatològiques** dels tractaments de fertilitat en dones i (2) influència dels tractaments en **l'aparició** de trastorns mentals de nova aparició.
- **Estratègia de cerca:**
 - a) **Cerca sistemàtica computeritzada:** “assajos”, “efecte tractaments hormonals infertilitat”, “depressió”, “trastorn bipolar”, “esquizofrènia” i “psicosi”
 - b) **Bases de dades:** PubMed i clinicaltrials.gov
 - c) **PRISMA statement** (*Moher et al., 2015*)
 - d) **Revisió de referències dels articles inclosos**

Systematic Review PNECAT (Objectius i Mètode)

Introducció

Infertilitat

Tractaments

fertilitat

Protocols FIV

Review

(Mètode)

Review

(Resultats)

Conclusions

Discussió

- **Termes cerca:**

(clomiphene OR GnRH OR letrozole OR vorozole OR anastrozole OR aromatase inhibidors OR FSH OR LH OR r-FSH OR r-LH OR In Vitro fertilization OR IVF OR ICSI OR intracytoplasmic sperm injection OR ovarian stimulation OR controlled ovarian hyperstimulation)

AND

(psychiatric OR psychopathology OR psychopathological OR relapse OR recurrence OR depression OR bipolar OR mania OR psychosis OR schizophrenia)

AND

trial

Systematic Review PNECAT (Objectius i Mètode)

Introducció

Infertilitat

Tractaments

fertilitat

Protocols FIV

Review

(Mètode)

Review

(Resultats)

Conclusions

Discussió

- **Criteris d'inclusió:**

- a) Assajos que avaluïn l'efecte dels tractaments hormonals per infertilitat en dones

- b) Assajos que avaluïn els efectes psicopatològics en pacients sense/ amb diagnòstic psiquiàtric previ

- c) Assajos publicats en revistes amb revisió a parells o assajos registrats a clinicaltrials.gov

- d) Anglès, Espanyol, Holandès

- **Criteris d'exclusió:**

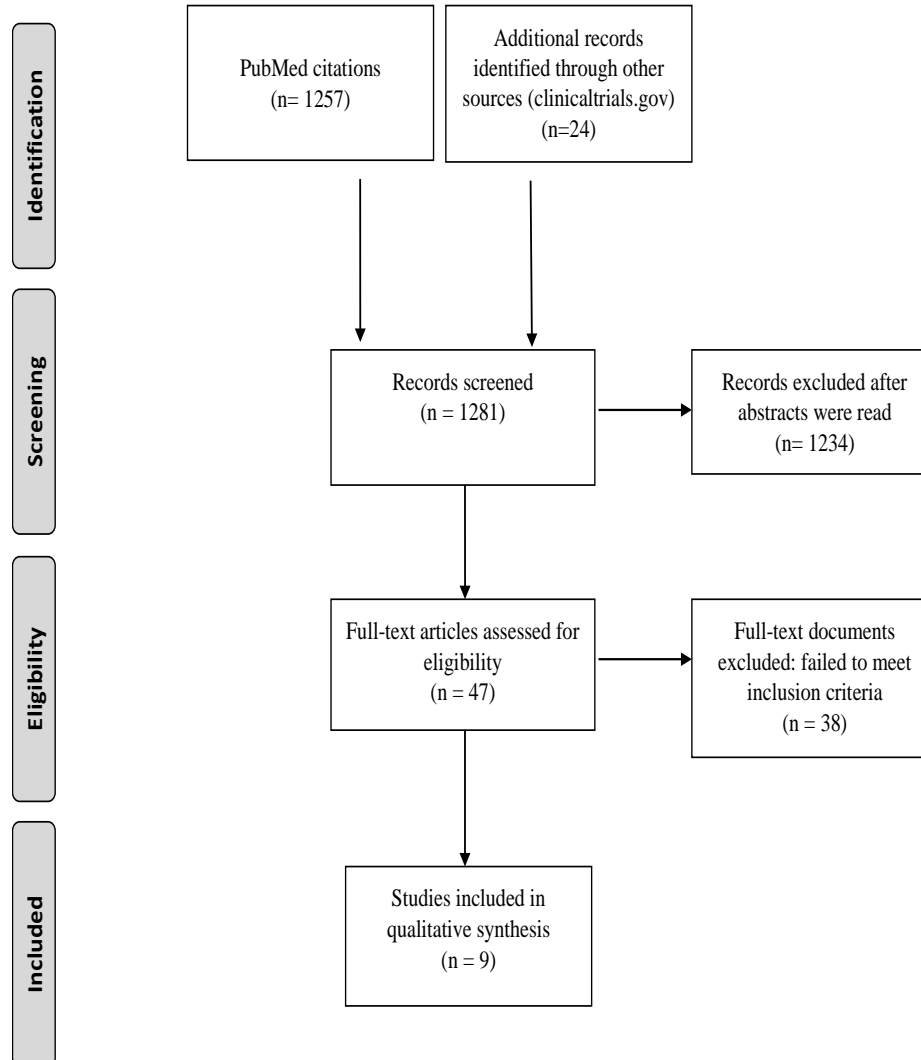
- a) Estudis naturalístics i casos reportats

- b) Ús de tractaments hormonals per altra ús (no infertilitat)

- c) Estudi de l'efectivitat hormones per tractar trastorns mentals

Systematic Review PNECAT (Resultats)

- Introducció
- Infertilitat
- Tractaments
- fertilitat
- Protocols FIV
- Review
- (Mètode)
- Review**
- (Resultats)**
- Conclusions
- Discussió



Systematic Review PNECAT (Resultats)

Introducció

Infertilitat

Tractaments

fertilitat

Protocols FIV

Review

(Mètode)

Review

(Resultats)

Conclusions

Discussió

- **8 assajos publicats** (*síndrome depressiva de nova aparició*)

1) Haemmerli-Keller et al., 2018

2) Greco et al., 2016

3) Stenbaek et al., 2015

4) Mamata et al., 2015

5) Bloch et al., 2011

6) Heijnen et al., 2007

7) De Klerk et al., 2007

8) Tapanainen et al., 1993

- **1 assaig registrat i completat a clinicaltrials.gov**

1) Pittman J. 2010 (NCT01291056; clomifè)

Systematic Review PNECAT (Resultats)

Assajos que reporten complicacions psicopatològiques dels components hormonal en tractaments de fertilitat (1)

- Introducció
- Infertilitat
- Tractaments fertilitat
- Protocols FIV
- Review (Mètode)
- Review (Resultats)
- Conclusions
- Discussió

Autor i any de publicació	Mostra (n) i país	Tractament	Avaluació psicopatològica	Resultats
Haemmerli-Keller et al., 2018	119 dones, Suïssa	Assaig no randomitzat: a) c-IVF (GnRH antagonistes) (n=62) a) NC-IVF (no GnRH) (n=57)	- Escala de Depressió del Centre d'Estudis Epidemiològics (CES-D) - Inventori Breu de símptomes (BSI)	Dones sotmeses a NC-IVF (no GnRH) puntuacions menors en depressió comparades amb c-IVF
Greco et al., 2016	236 dones, Itàlia	Assaig randomitzat controlat (mètodes transferència blastocist): a) Cicle natural (n=118) b) Protocol artificial (n=118): GnRH agonista + estradiol	Escala d'Ansietat i Depressió de Hamilton (HADS) -Possible: 7/8 -Probable: 10/11	No diferències entre grups

Systematic Review PNECAT (Resultats)

Assajos que reporten complicacions psicopatològiques dels components hormonal en tractaments de fertilitat (2)

	Autor i any de publicació	Mostra (n) i país	Tractament	Avaluació psicopatològica	Resultats
Introducció	Mamata et al., 2015	692 dones, Índia	Assaig no randomitzat:	HADS- Ansietat (7 ítems) HADS- Depressió (7 ítems)	No diferències en símptomes depressius ni ansiosos entre grups (agonistes i antagonistes GnRH)
Infertilitat			a) Antagonistes GnRH (n=232)		
Tractaments fertilitat			a) Agonistes GnRH (n=460)		
Protocols FIV	Stenbaek et al., 2015	83 dones, Dinamarca	Assaig randomitzat	Perfil dels estats d'ànim (POMS)	Protocol antagonista GnRH més fluctuacions en fase d'estimulació,
Review (Mètode)			a) Antagonistes GnRH + r-FSH (n=42)	Escala d'Estrés Percebut (PSS)	
Review (Resultats)			b) Agonistes GnRH (n=41)	Inventori de Depressió Major (MDI)	No diferències en símptomes depressius
Conclusions					
Discussió					

Systematic Review PNECAT (Resultats)

Assajos que reporten complicacions psicopatològiques dels components hormonal en tractaments de fertilitat (3)

Autor i any de publicació	Mostra (n) i país	Tractament	Avaluació psicopatològica	Resultats
Bloch et al., 2011	108 dones, Israel	Assaig randomitzat: a) Protocol curt (GnRH-a triptorelina + r-FSH (n=60) b) Protocol llarg (GnRH-a triptorelina + r-FSH (n=48)	Inventori Breu de Síntomes de Derogatis (BSI) Escala de Depressió del Centre d'Estudis Epidemiològics (CES-D)	Estats hipogonadals induïts per agonistes GnRH no s'associen a estats d'ànim No diferències entre ambdós protocols
De Klerk et al., 2007	391 dones, Holanda	Assaig randomitzat controlat a) Antagonistes GnRH (transferència 1 embrió (n=197) b) Agonistes GnRH (transferència doble d'embrió (n=194)	HADS	No diferències en distrés emocional ni símptomes depressius entre ambdós protocols

Introducció

Infertilitat

Tractaments

fertilitat

Protocols FIV

Review

(Mètode)

Review

(Resultats)

Conclusions

Discussió

Systematic Review PNECAT (Resultats)

Assajos que reporten complicacions psicopatològiques dels components hormonal en tractaments de fertilitat (4)

Autor i any de publicació	Mostra (n) i país	Tractament	Avaluació psicopatològica	Resultats
Heijnen et al., 2007	404 dones, Holanda	Assaig randomitzat controlat a) Antagonistes GnRH (transferència 1 embrió (n=205) b) Agonistes GnRH (transferència doble d'embrió (n=199)	HADS	No diferències en símptomes depressius entre ambdós grups
Tapanainen et al., 1993	100 dones, Finlàndia	Assaig randomitzat a) Long-acting s.c. goserelina (n=49) b) Buserelina + hMG (n=51)	Qüestionari adh hoc d'estimació subjectiva d'efectes secundaris (depressió, irritabilitat, etc)	Buserelina > goserelina (síntomes de depressió)

Introducció

Infertilitat

Tractaments

fertilitat

Protocols FIV

Review

(Mètode)

Review

(Resultats)

Conclusions

Discussió

Systematic Review PNECAT (Resultats)

Assaig no publicat: randomitzat creuat doble cec (Pittman, 2010)
(NCT01291056)

GRUP 1	GRUP 2
Citrat de clomifè 50 mg diari	Placebo
Placebo	Citrat de clomifè 50 mg diari

- No diferències entre ambdós grups ni en diferents estadis de l'estudi
- Escales:

- Follicular Cycle Total Physical/Behavioral/Mental Score for Calendar of Premenstrual Experiences

Introducció

Infertilitat

Tractaments

fertilitat

Protocols FIV

Review

(Mètode)

Review

(Resultats)

Conclusions

Discussió

Conclusions

Introducció

Infertilitat

Tractaments

fertilitat

Protocols FIV

Review

(Mètode)

Review

(Resultats)

Conclusions

Discussió

- L'ús **d'anàlegs de GnRH** es podria associar a increment en símptomes depressius (en dones no diagnosticades)
- No diferències entre l'ús d'agonistes o antagonistes de GnRH
- Únic assaig amb **Citrat de Clomifè** per a ART no reporta aparició de símptomes depressius significatius (no diferència amb placebo)
- Citrat de Clomifè (efecte antiestrogènic)--- no increment símptomes depressius?
- No estudis en psicosi ni trastorn bipolar
- No estudis amb **inhibidors de l'aromatasa** (bloqueig producció d'estrògens)



GRÀCIES PER LA VOSTRA ATENCIÓ!!