

Artículo de Revisión

Inducción de Ovulación: Conceptos básicos

*Dr. Juan Carlos López Rodríguez

Introducción

La infertilidad, definida como 1 año de intento de concepción sin éxito es uno de los trastornos crónicos más prevalentes que involucra adultos jóvenes. Se considera que 1 de cada 5 parejas cursará con dificultades para concebir.

Desde el año 1978, cuando nació la primera bebé producto de técnicas de reproducción asistida, el manejo de la infertilidad femenina ha sido transformada por la Fertilización In Vitro. El ICSI (Inyección Intracitoplasmática de Espermatozoides), reportado por primera vez en 1992, ha cambiado de igual manera el manejo de la infertilidad masculina.⁽¹⁾

Los trastornos de la ovulación representan el 15% de las causas de infertilidad en las parejas y el 40% de infertilidad en las mujeres.⁽²⁾

La Organización Mundial de la Salud clasifica los trastornos ovulatorios de la siguiente manera:

-TIPO I: Anovulación Hipogonadotrópica-Hipoestrogénica. Sufren de un defecto a nivel del hipotálamo o la hipófisis. Se presentan como amenorrea primaria. No responden al test con progesterona y su manejo se basa en el uso de GnRH en pulsos o infusiones de gonadotropinas.

-TIPO II: Normogonadotrópica- Normoestrogénica. Es la forma más común de anovulación. La principal causa es el síndrome de ovarios poliquísticos. Se presenta principalmente con oligomenorreas. Su manejo puede ser con sensibilizadores a la insulina, antiestrógenos, inhibidores de aromatasas o gonadotropinas.

-TIPO III: Hipergonadotrópica- Hipoestrogénica. Se debe a falla ovárica primaria. Son resistentes a los distintos métodos de estimulación ovárica. Una vez confirmado el diagnóstico, el mejor abordaje es la donación de óvulos.

*Ginecólogo Obstetra
Especialista en Medicina Reproductiva

Abstract

Infertility, defined as one year of intent of conception without success is one of the most prevalent chronic disfunctions that involve young adults. It is considered that 1 out of every 5 couples will present difficulties for conception.

The management of Female Infertility has greatly improved by the use of In Vitro Fertilization as ICSI (Intracytoplasmic Sperm Injection) has helped a lot to improve male infertility.

Ovulation alterations represent 15% of the causes of Infertility among couples and 40% of female infertility.

Para seleccionar el medicamento adecuado en cada caso se debe hacer un análisis completo para determinar en qué grupo se encuentra la paciente.

Los inductores de la ovulación pueden utilizarse en los siguientes contextos:

–Para reiniciar los ciclos ovulatorios en una paciente que no ovula con el fin de que se produzca al menos un folículo ovulatorio.

–Para realizar una estimulación mínima controlada (de 1 a 3 folículos) en pacientes que serán tratadas con indicación de días fértiles o inseminación intrauterina.

–Para producir una superovulación (hiperestimulación ovárica controlada) en una paciente que será manejada con técnicas de alta complejidad (Fertilización In Vitro o ICSI). En este caso, el objetivo es estimular la mayor cantidad de folículos para aspirar los óvulos y fecundarlos en el laboratorio con el semen del esposo. Los embriones que no son transferidos pueden ser criopreservados.

El objetivo de este artículo es revisar los aspectos básicos relacionados con las distintas técnicas y medicamentos

exógenas. Hollman y cols observó en 58 mujeres obesas anovulatorias sometidas a un programa de pérdida de peso por 32 semanas, que una disminución de 10.2kg resultó en un 80% con mejoría de ciclos menstruales y 29% con embarazo espontáneo.⁽⁴⁾

La mayoría de los estudios muestran reinicio de los ciclos ovulatorios en más del 60% de las pacientes, y porcentajes de embarazo espontáneos cercanos al 40% con pérdidas de peso de un 5-10% del peso inicial. Los estudios no vieron el resultado de esos embarazos.

II- SENSIBILIZADORES DE INSULINA:

La resistencia a la insulina es una de las causas de anovulación en pacientes con síndrome de ovarios poliquísticos y en las obesas. Entre los medicamentos propuestos se encuentran la metformina y las tiazolidinedionas (rosiglitazona y pioglitazona). La más usada, la metformina, es una biguanida desarrollada en 1957 para el tratamiento de la diabetes tipo 2. Tiene el importante efecto de disminuir niveles de glucosa en pacientes diabéticos sin causar hipoglicemia. Reduce la gluconeogénesis hepática y aumenta la sensibilidad periférica a la insulina⁽⁵⁾. Su efecto adverso más frecuente es la intolerancia gástrica, la cual se minimiza comenzando el tratamiento con dosis bajas y gradualmente aumentando a la dosis óptima. Su efecto secundario más serio, aunque raro, es la acidosis láctica, pero esta ha sido reportada exclusivamente en poblaciones de alto riesgo, como pacientes con falla renal, hepática o cardíaca. Su dosis óptima es de 850mg dos veces al día o 500mg tres veces al día. Luego de 3 a 6 meses de tratamiento, el 55% de las pacientes presentarán ciclos ovulatorios espontáneos. Su papel como inductor de ovulación ha sido cuestionado por estudios recientes.⁽⁶⁾

III- CITRATO DE CLOMIFENO:

Desarrollado por Greenblat y colaboradores en 1961. Químicamente el citrato de clomifeno (como el tamoxifeno) es un derivado no esteroideo trifeniletileno que exhibe propiedades antagonistas de estrógeno. Es eliminado por el hígado y excretado en heces. Alrededor del 85% de la dosis es eliminada aproximadamente 6 días después, aunque un metabolito menos activo puede circular por 1 mes. Debido a su estructura, se une a los receptores de estrógeno. Sin embargo, a diferencia del estrógeno, el citrato de clomifeno se une a los receptores nucleares por un período de tiempo prolongado, y finalmente depleta las concentraciones de receptores de estrógeno, interfiriendo con el proceso normal de reposicionamiento. Su efectividad en inducción de ovulación se atribuye a acciones en el nivel hipotalámico, previniendo la correcta interpretación de los niveles de estrógeno circulantes. La consecuencia de este fenómeno

será la elevación sistémica de GnRH y gonadotropinas endógenas. La dosis varía de 50mg a 250 mg cada día por 5 días seguidos comenzando el tercer o 4 día del ciclo. Aunque las dosis mayores de 100mg no son aprobadas por la FDA. Con dosis de 50 mg el 52% de las mujeres ovulará.

Entre los principales efectos adversos se encuentra un efecto antiestrogénico en el grosor endometrial, alteraciones visuales, alteraciones gastrointestinales, oleadas de calor y desarrollo multifolicular (8% de embarazos múltiples). El 20-25 % de las pacientes no responderá al tratamiento con citrato de clomifeno.⁽⁷⁾

IV- INHIBIDORES DE AROMATASA:

Bloquean la enzima que aromatiza los andrógenos para convertirlos en estrógenos, provocando un ambiente hipostrogénico similar al del citrato de clomifeno pero sin afectar los receptores de estrógeno. El mecanismo final será la elevación de gonadotropinas endógenas. Entre los inhibidores de aromatasa utilizados están los de tercera generación (letrozole, anastrozole, vorozole). Se utilizan dosis de 2.5 a 5 mg diarios por 5 días desde el tercer o cuarto día del ciclo. Sus tasas de ovulación y embarazo son comparables a las del citrato de clomifeno.⁽⁸⁾

V- DRILLING OVÁRICO:

Utilizado en el síndrome de ovarios poliquísticos. En 1935, Stein y Leventhal luego de describir el cuadro de amenorrea, hirsutismo, obesidad y apariencia de ovarios poliquísticos, recomendaron el manejo a través de la cuña de ovarios. Éste fué rápidamente abandonado por el desarrollo de adherencias, el compromiso de la reserva ovárica, así como la producción de nuevos agentes inductores de ovulación. En 1984, Gjónaess describe el manejo laparoscópico con diatermia en 62 mujeres con PCOS (9 resistentes al citrato de clomifeno). De las 62 mujeres, 91% presentó ciclos menstruales en < 3 meses; 7 de las 9 resistentes a citrato de clomifeno ovularon. Las 2 restantes respondieron después al citrato de clomifeno. Reportó una tasa de 69% de embarazos. El mecanismo de acción no es del todo conocido, pero se ha observado una disminución de los niveles séricos e intraováricos de andrógenos e insulina. La técnica debe ser lo menos invasiva posible, con laser o electrocauterio, aplicando 40w de potencia durante 4 segundos en cuatro puntos en cada ovario de 4mm de profundidad. Revisiones sistemáticas han encontrado tasas de ovulación y embarazo similares a las encontradas con gonadotropinas, pero con menos tasas de embarazos múltiples.⁽⁹⁾

VII- OTROS MEDICAMENTOS:

Existen otros medicamentos utilizados en tratamientos de baja complejidad con buenos resultados especialmente en pacientes con resistencia al citrato de clomifeno.

Entre ellos se encuentran los glucocorticoides (dexametasona) y la bromocriptina esta última utilizada en pacientes con infertilidad inexplicada. En la práctica clínica han caído en desuso.

INDUCCION DE OVULACION DE ALTA COMPLEJIDAD

Se refiere a la hiperestimulación ovárica controlada que se realiza para ciclos de Fertilización in Vitro o ICSI (inyección intracitoplasmática de espermatozoides). La estimulación para este tipo de tratamientos tiene como objetivo el desarrollo multifolicular para optimizar los resultados en cada ciclo.

Tiene varios componentes:

- Estimulación folicular con gonadotropinas
- Inhibición del pico de LH prematuro con análogos de la GnRH
- Inducción de la maduración final oocitaria con HCG
- Soporte de fase lútea (una vez transferidos los embriones dentro del útero).

1- Gonadotropinas:

En 1958 Carl Gemzel extrae gonadotropinas de glándulas pituitarias humanas, dando los primeros pasos para el desarrollo de estas hormonas. Éste resultó un reservorio insuficiente, y se reportaron casos de enfermedad de Creutzfeldt Jacobs. En 1955, Bradbury y Albert desarrollan un sistema para extraer gonadotropina de orina de mujeres menopáusicas. A pesar de que se reportaron embarazos con las Gonadotropinas Menopáusicas Humanas (Lunenfeld, 1962), se encontraba una gran variación lote a lote, con respuestas inconsistentes, así como algunos casos supuestos (no comprobados) de enfermedades por priones.

También aumenta la demanda de gonadotropinas a nivel mundial (se requieren 2 a 3 litros de orina para producir 1 vial de HMG). Surge la necesidad de crear gonadotropinas más puras (menos concentración de LH), y en 1983 con técnicas de anticuerpos monoclonales se desarrollan las gonadotropinas altamente purificadas (< 0.1 U LH y < 5% de proteínas). Se disminuye la variabilidad lote a lote y se obtienen respuestas más predecibles. Simultáneamente se desarrollan técnicas de ingeniería genética que identifican el gen que codifica a la FSH y luego se clonan. Se introducen en células huésped (de Hamster chino) y se crean desde mediados de los 90 gonadotropinas recombinantes 100% puras. Hoy día son las más utilizadas⁽¹⁰⁾. Existen 2 grandes

casas farmacéuticas que las producen (Folitropina – alfa, Gonal-F; Serono y Folitropina-beta, Puregon, Organon). Generalmente se aplican desde el tercer día del ciclo y la dosis dependerá del seguimiento ultrasonográfico de los folículos, niveles séricos de estradiol, así como la edad de la paciente, la respuesta a ciclos previos, entre otros factores (Para tratamientos de alta complejidad la dosis usualmente va de 150 UI hasta 450 UI).⁽¹¹⁾

2- Inhibición del Pico de LH prematuro con Análogos de la GnRH:

Existen 2 tipos de análogos de la GnRH. Los Agonistas (Acetato de Leuprolide, goserelina, etc...) y los Antagonistas (cetorelix; ganirelix). A través de distintos mecanismos (agonistas: down regulation) y antagonistas (bloquean competitivamente receptores de GnRH) impiden el pico prematuro de LH. Su introducción ha permitido manipular el eje hipotálamo-hipófisis-ovarios, ampliando el período de selección folicular, reclutándose más folículos sin el riesgo de una ovulación prematura. El esquema más usado de los agonistas es el llamado protocolo largo (desde el día 21 del ciclo previo) y el más usado de los antagonistas es el protocolo fijo (desde el sexto o séptimo día de estimulación). Generalmente son medicamentos seguros. Las dosis, efectos secundarios y detalles de los esquemas están fuera de los objetivos de esta revisión.⁽¹²⁾

3- Inducción de maduración final oocitaria:

Cuando se encuentran al menos 2 folículos de tamaño promedio de 18 mm, se mimetiza el pico de LH colocando HCG (comparten características similares en su cadena beta). Debido a su mayor vida media, se coloca hCG. Una vez colocado, ocurrirá la ovulación a las 36 horas. Además de la ovulación, su aplicación permite que se complete la primera meiosis (liberación del primer cuerpo polar). Su presentación es en hCG urinaria (pregnyl, profasi de 5000 y 10000 UI) y recombinante (ovidrel, 250 microgramos). La aspiración de los óvulos debe realizarse minutos antes de las 36 horas.⁽¹³⁾

4- Soporte de Fase Lútea:

Debido a la aplicación de análogos de la GnRH y del proceso de aspiración, se prevé una inadecuada función del cuerpo lúteo. Por esta razón, se indican esquemas de progesterona natural después de la aspiración folicular y transferencia embrionaria. Se presentan en aplicaciones de gel vaginal, tabletas vaginales e inyectables.⁽¹⁴⁾

Complicaciones: Entre las principales complicaciones de una estimulación ovárica se encuentra el síndrome de hiperestimulación ovárica. Consiste en una cascada de procesos inflamatorios en el ovario, con formación de terceros compartimentos líquidos (ascitis, hidrotórax), con elevación del hematocrito, deshidratación, desequilibrio hidroelectrolítico, y un estado de hipercoagulabilidad y generalmente se debe a la aplicación de una estimulación desmesurada y mal controlada que puede desencadenar en la muerte de la paciente ⁽¹⁵⁾. Otras complicaciones son los embarazos múltiples, que conllevan alta tasa de morbilidad en el recién nacido y la madre. ⁽¹⁶⁾

Es importante aclarar que no existen esquemas ni protocolos fijos para cada paciente, sino que depende de la experiencia del médico, de la respuesta de la paciente de acuerdo al crecimiento folicular y niveles de estradiol a través del ciclo. De la misma manera, existen esquemas de baja complejidad con gonadotropinas en bajas dosis, así como esquemas de alta complejidad que involucran uso simultáneo de antiestrógenos. El arte de una buena estimulación folicular consiste en utilizar la menor dosis de medicamentos posible para obtener el número adecuado de folículos sin complicaciones prevenibles.

Referencias

1. Smith S, Pfeifer S, Collin J. Diagnosis and Management of Female Infertility. JAMA, October 1, 2003-Vol 290, No. 13.
2. The Practice Committee of the American Society of Reproductive Medicine. Optimal Evaluation of the Infertile Female. Fertil Steril 2004; 82: s169-172.
3. Casper R, Mitwally M. Aromatase inhibitors for ovulation induction. J Clin Endocrinol Metab 2006, 91(3): 760-771.
4. Hoeger K. Role of lifestyle modification in the management of polycystic ovary syndrome. Best Practice and Research Clinical Endocrinology and Metabolism 2006; 20:293-310.
5. Ehrmann D. Polycystic Ovary Syndrome. N Engl J Med 2005; 352: 1223-36.
6. Legro R, Barnhardt H, Schlaff W, Carr B, Diamond M, Carson S, Steinkamp M, Coutifaris C, McGovern P, Cataldo N, Gosman G, Nestler J, Giudice L, Leppert P, Myers E, for the cooperative multicenter reproductive medicine network. New Engl J Med 2007; 356: 551-66.
7. The Practice Committee of the American Society of Reproductive Medicine. Use of Clomiphene Citrate in women. Fertil Steril 2004; 82: s90-96.
8. Kafy S, Tulandi T. New advances in ovulation induction. Curr Opin Obstet Gynecol 2007; 19: 248-252.
9. Unlu C, Atabekoglu C. Surgical treatment in polycystic ovary syndrome. Curr Opin Obstet Gynecol 2006; 18: 286-292.
10. Lunenfeld B. Historical perspectives in gonadotrophin therapy. Hum Reprod Update 2004; 10: 453-467.
11. Muasher S, Abdallah R, Hubayter Z. Optimal Stimulation protocols for in vitro fertilization. Fertil Steril 2005; 86: 267-273.
12. Tarlatzis B, Fauser B, Kolibianakis E, Diedrich K, Devroey P. GnRH antagonists in ovarian stimulation for ivf. Hum Reprod Update 2006; 12- 333-340.
13. Homburg R, Insler V. Ovulation induction in perspective. Hum Reprod Update 2002; 8: 449-462.
14. Hugues JN. Ovarian stimulation for assisted reproductive technologies. In: Vayena E, Rowe PJ, Griffin PD, eds. Current practices and controversies in assisted reproduction. World Health Organization, 2002:102-25.
15. Aboulghar M, Mansour R. Ovarian hyperstimulation syndrome: classification and critical analysis of preventive measures. Hum Reprod Update 2003; 9: 275-289.
16. Blennborn M, Nilsson S, Hillervick C, Hellberg D. The couple's decision making in ivf. Hum Reprod 2005; 20: 1292-1297.