

# Grupo de trabajo para normatizaciones SAMeR

Coordinadora: Dra. Susana Kopelman,  
 Dras. Silvina Bozzini, Silvia Ciarmatori, Laura Elberger, Adriana Grabia, Marisa Geller, Laura Kanzevolsky, y el Dr. Martín Vilela

## Estimulación de la ovulación para la baja complejidad

Las disfunciones ovulatorias son una causa muy frecuente de esterilidad. En ausencia de otros factores, una correcta inducción de la ovulación, restablece la fertilidad de la pareja.

Las candidatas a una inducción de la ovulación son aquellas mujeres anovuladoras con hipogonadismo hipogonadotrófico (Grupo I de la Clasificación de la OMS) o con hipogonadismo normogonadotrófico normoestrogénicas (Grupo II de la Clasificación de la OMS). Pero también, las mujeres ovuladoras que presentan defectos en la fase lútea, las parejas con esterilidad sin causa aparente (ESCA) y las pacientes que van a ser sometidas a una inseminación intrauterina.

**Por ende, el objetivo de la inducción-estimulación de la ovulación va a depender de si la paciente ovula o no. En las pacientes anovuladoras el objetivo va a ser el desarrollo monofolicular mientras que en aquellas pacientes ovuladoras en las que pretendemos mejorarles las chances de embarazo el objetivo será el desarrollo de 1-3 folículos capaces de ser fertilizados.**

Los requisitos mínimos para realizar una inducción - estimulación de la ovulación para baja complejidad son: un espermograma aceptable, una cavidad uterina normal y al menos una trompa permeable.

Los fármacos más empleados son el citrato de clomifeno y las gonadotrofinas. También disponemos del tamoxifeno. Recientemente, se han comenzado a utilizar los inhibidores de la aromatasa.

### Citrato de clomifeno

El citrato de clomifeno (CC) se une a los receptores estrogénicos del hipotálamo. La depleción de los receptores estrogénicos genera un mecanismo compensatorio que estimula la secreción endógena de gonadotrofinas. Esto produce uno o más folículos dominantes aumentando los niveles de estradiol lo que desencadena el pico de LH y la ovulación.

El CC es la droga de primera elección en aquellos casos con niveles estrogénicos endógenos adecuados. Dado que tiene acción a nivel del hipotálamo, no puede utilizarse en los casos de hipogonadismo hipogonadotrófico. Ha demostrado ovulación en el 80% de las mujeres de las cuales la mitad han logrado el embarazo.

### Indicaciones:

*Anovulación:* Existen muchas causas de anovulación. Se deben descartar causas como hipotiroidismo, tumores hipofisarios, hiperprolactinemia, pérdida de peso excesiva o entrenamiento físico muy intenso, desórdenes alimenticios, obesidad, síndrome de ovario poliquístico y falla ovárica primaria. De ser posible, se debe realizar el tratamiento específico según la etiología.

El CC es el tratamiento inicial para la mayoría de las mujeres con oligo-anovulación normoestrogénica.

*Fase lútea inadecuada:* Dado que el cuerpo lúteo deriva del folículo ovulatorio, su capacidad funcional depende, en parte, de la calidad del folículo preovulatorio.

Los niveles de progesterona son mayores luego del uso de CC comparado con un ciclo espontáneo.

**ESCA:** Las parejas con esterilidad sin causa aparente luego de haber hecho una evaluación minuciosa, son candidatas a recibir CC, especialmente si la pareja es joven, con una esterilidad de corta duración o no se quiere comenzar con tratamientos más agresivos o más costosos. La eficacia del CC se puede atribuir a la corrección de una disfunción ovulatoria mínima y/o a la ovulación de más de un óvulo por ciclo.

#### Dosis:

Se administra por vía oral desde el 3° al 5° día del ciclo por cinco días consecutivos. Se comienza con 50-100 mg/día. Si es preciso, la dosis puede aumentarse progresivamente en ciclos sucesivos a ritmo de 50 mg/día hasta un máximo de 200-250 mg/día pero no se recomienda la utilización de dosis mayores de 100 mg/día.

Dado que un 10-20% de las pacientes tratadas con CC no ovula, el agregado de la hCG nos asegura la ovulación y nos permite programar los coitos y/o una inseminación intrauterina. Se debe indicar cuando se presenta un folículo mayor a 20 mm de diámetro.

#### Pacientes resistentes al CC:

Las pacientes que son resistentes al CC, pueden responder a distintas drogas según sus características.

#### **Agentes insulinosensibilizadores:**

Las mujeres con insulinoresistencia (IR) se beneficiarán si realizan un cambio en el estilo de vida, con una dieta hipocalórica y la incorporación del ejercicio físico. También se pueden utilizar agentes insulinosensibilizadores. En aquellas pacientes con síndrome de ovario poliquístico (SOP) con IR se puede comenzar con metformina (1000-2000 mg/día dividido en varias dosis diarias) ya que restablece los ciclos y en muchos casos induce la ovulación.

#### **CC más glucocorticoides:**

Algunas pacientes resistentes al CC con niveles elevados de andrógenos de origen suprarrenal, se pueden beneficiar del agregado de glucocorticoides (dexametasona 0.5 mg o prednisona 5 mg).

#### **CC más Gonadotrofinas:**

Algunas pacientes resistentes al CC o con ESCA pueden beneficiarse del uso combinado de CC y gonadotrofinas (hMG o FSH purificada o recombinante). El tratamiento debe individualizarse según las características de la paciente y su evolución según el monitoreo ecográfico.

#### Monitoreo de ovulación:

Se debe realizar una ecografía basal al comienzo del ciclo de estimulación para descartar la presencia de un folículo residual que pueda entorpecer la estimulación ovárica. Luego se repite la ecografía transvaginal en período preovulatorio para saber el número y el tamaño de los folículos y evaluar el grosor y ecoestructura endometrial. La ovulación generalmente se produce a los 5-10 días después de la última dosis de fármaco administrada. Se debería realizar una ecografía en el día 15° - 16° para constatar la rotura folicular y los cambios endometriales.

#### Resultados:

El tratamiento con CC induce la ovulación en el 80% de las mujeres. Esta respuesta disminuye con el aumento de la edad, del índice de masa corporal (BMI) y de los andrógenos. La tasa de embarazo por ciclo es del 15-22% en las pacientes que responden al tratamiento. Cerca del 70-75% de las pacientes anovuladoras que responden al CC logran el embarazo dentro de los seis a nueve meses de tratamiento. La incidencia de aborto es del 20%.

#### Efectos adversos:

El CC suele ser bien tolerado.

Sofocos (10%) que ceden al finalizar el tratamiento.

#### Cambios en el humor

Alteraciones visuales (<2%) que obligan a suspender el tratamiento

Mastalgia, dolor abdominal, náuseas (2-5%)

Efectos antiestrogénicos a nivel del moco cervical (15%) y del endometrio (15%).

Riesgos y complicaciones:

Embarazo múltiple: aumenta el riesgo en un 8%

Síndrome de hiperestimulación ovárica: extremadamente raro.

Sugerencias:

Utilizar en pacientes jóvenes normoestrogénicas normogonadotróficas.

Utilizar en pacientes con bajos recursos económicos

Realizar la descarga con hCG para optimizar el ciclo de estimulación

### **Gonadotrofinas (Gn):**

Indicaciones:

A diferencia del tratamiento con CC que requiere de la integridad funcional del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal, el uso de Gn es independiente de estas estructuras y proporciona un estímulo completo para los ovarios. Por ende, son de primera elección en los casos de hipogonadismo hipogonadotrófico.

También están indicadas en la oligoanovulación de origen hipofisario o hipotalámico que no respondió al CC o en las pacientes que ovularon con CC pero no lograron un embarazo luego de 6 ciclos y en los casos en que se realizará una inseminación intrauterina.

Tipos de Gn:

Las Gn disponibles en el mercado son: las obtenidas a partir de la purificación de orina de mujeres posmenopáusicas (hMG), la FSH purificada de origen urinario y la FSH y la LH puras recombinantes obtenidas en forma separada por ingeniería genética y la hCG.

Dosis:

La dosis y duración del tratamiento deben ajustarse individualmente y en cada ciclo de acuerdo a la edad de la paciente, su BMI y su reserva ovárica y a la respuesta en ciclos previos.

El tratamiento comienza entre los días 2°-5° del ciclo y se debe monitorear la ovulación con ecografía transvaginal.

En pacientes menores de 35 años se puede comenzar con 37.5-75 UI de FSH o hMG. En los casos con mayor riesgo de hiperrespuesta (mujeres jóvenes, con SOP o con gran cantidad de folículos antrales en fase folicular temprana) hay que prestar particular atención y, de ser necesario, disminuir la dosis de inicio.

A su vez, en mujeres mayores de 35 años o con una reserva ovárica disminuida, con una FSH basal elevada, se puede comenzar con una dosis mayor (100-150 UI).

Cuando el folículo dominante llega a un diámetro de 18 mm se realiza la descarga con 5000-10000 UI hCG urinaria intramuscular o 250 mcg de hCG recombinante subcutánea. Esto nos asegura la ovulación a partir de las 36 horas aproximadamente de aplicada la inyección.

Luego se indica progesterona micronizada por dos semanas, preferentemente por vía vaginal, para asegurar el sostén de la fase lútea.

Los casos de hipogonadismo hipogonadotrófico no pueden recibir únicamente FSH pura, sino que se debe agregar hMG o LH recombinante.

El objetivo es lograr entre 1-3 folículos con un diámetro de 18 mm. Cuando la respuesta es exagerada, obteniéndose más de 4 folículos, se recomienda no realizar la descarga y prohibir las relaciones sexuales o cancelar la inseminación intrauterina (IIU) para evitar el síndrome de hiperestimulación y el embarazo múltiple.

Existen varios esquemas de estimulación de la ovulación:

Step-up: incremento progresivo de la dosis de Gn que permite llegar al umbral de FSH en forma gradual. Indicado principalmente en mujeres con riesgo de hiperrespuesta. Se puede comenzar con una dosis inicial de 37,5-75 UI y ajustar según la respuesta observada durante el monitoreo del ciclo por ecografía transvaginal.

Step-down: se comienza con una dosis mayor que luego se disminuye. Esto simularía los niveles fisiológicos de FSH.

Dosis fija durante toda la estimulación.

#### Resultados:

La aparición de Gn más purificadas hizo suponer que los resultados mejorarían. Aparecieron así, múltiples trabajos que comparaban las distintas preparaciones disponibles en el mercado. Sin embargo, no se ha llegado a demostrar, ni en trabajos bien diseñados ni en meta-análisis, que la tasa de embarazo sea mayor con uno u otro preparado.

Lo que sí se ha mostrado en un meta-análisis es que se logran mejores resultados en los ciclos con inseminación intrauterina con estimulación con Gn que sin estimulación ovárica.

Independientemente del tipo de Gn utilizada, se alcanza una tasa de ovulación de más del 90%. La tasa de embarazo va a depender de los antecedentes personales de la paciente, el antecedente de embarazos previos, su edad, los años de esterilidad, el número de folículos con un diámetro de 18 mm y el grosor endometrial.

#### Efectos adversos:

#### Riesgos y complicaciones:

Embarazo múltiple: aumenta el riesgo en un 10-20%

Síndrome de hiperestimulación ovárica: mucho más frecuente que con CC.

#### Sugerencias:

Adecuar el esquema según la paciente.

Realizar la estimulación ovárica con monitoreo ecográfico.

Utilizar un esquema con dosis fija de Gn con descarga de hCG.

El esquema de Step up y Step down se reserva para las pacientes con SOP o antecedente de hiperrespuesta.

Cancelar el ciclo con más de 4 folículos.

#### **Tamoxifeno**

El tamoxifeno, al igual que el CC, es un modulador selectivo del receptor de estrógenos (SERM) que se puede utilizar para la estimulación ovárica. Se une al receptor de estrógenos en el hipotálamo lo que genera una disminución en los niveles de estrógenos con el eventual aumento en la secreción de gonadotrofinas.

#### Dosis:

Se utiliza una dosis entre 20-80 mg/día por vía oral comenzando entre el 3°-5° día del ciclo por cinco días consecutivos.

#### Resultados:

El tamoxifeno tiene una tasa de ovulación similar al CC (80%) y una baja tasa de embarazo con una alta tasa de aborto (35%).

#### Efectos adversos:

El tamoxifeno suele ser bien tolerado con una menor frecuencia de efectos adversos que el CC.

A diferencia del CC, el tamoxifeno actúa como agonista a nivel de los receptores estrogénicos de la mucosa vaginal y el endometrio lo que evita los efectos antiestrogénicos a ese nivel.

#### Sugerencias:

El tamoxifeno no es una droga de primera elección para la inducción de la ovulación.

Se puede considerar su utilización en los casos en que se prefieran tener menores niveles de estrógenos como ser las pacientes con el antecedente de cáncer de mama.

#### **Letrozole**

El letrozole es un inhibidor de la aromataza que se ha utilizado recientemente para la inducción de la ovulación. Produce un aumento en la producción de FSH endógena al disminuir la síntesis de estrógenos en los ovarios y en los tejidos extraováricos. Se lo puede usar en los casos resistentes al CC por ser una droga barata, efectiva, que se administra por vía oral y que no tiene efecto antiestrogénico sobre el endometrio ni sobre el moco cervical.

#### Dosis:

Se administra por vía oral desde el 3° al 5° día del ciclo por cinco días consecutivos. La dosis ideal no ha sido establecida aún. Se ha utilizado una dosis de 2,5 mg/día, 5 mg/día y 7,5 mg/día.

#### Resultados:

Se observó una tasa de ovulación del 75% y de embarazo del 11-17%.

#### Efectos adversos:

A diferencia del CC, el letrozole no tiene el efecto adverso sobre el grosor endometrial. Como no produce un down-regulation de los receptores de estrógenos, tiene una acción rápida y reversible lo que permite que el endometrio tenga una buena respuesta al aumento de los estrógenos en la fase folicular tardía.

#### Letrozole más Gonadotrofinas:

Al igual que con el CC, se puede utilizar junto con las gonadotrofinas (HMG o FSH purificada o recombinante) para disminuir la cantidad de ampollas de Gn sin bajar el número de folículos preovulatorios y abatar el costo del tratamiento.

#### Sugerencias:

La falta de trabajos prospectivos y randomizados con un gran número de pacientes no nos permite establecer un consenso para su utilización. Se requieren más datos para poder determinar su mejor uso y seguridad.

#### Referencias:

1. Messinis IE. Ovulation induction: a mini review. *Hum Reprod* 2005; 20: 2688-2697.
2. American Society for Reproductive Medicine, Birmingham, Alabama. Use of clomiphene citrate in women. The practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. *Fertil Steril* 2004; 82: S90-S96.
3. Homburg R. Clomiphene citrate- end of an era? A mini review. *Hum Reprod* 2005; 20: 2043-2051.
4. Rostami-Hodjegan A, Lennard MS, Tucker GT. Monitoring plasma concentrations to individualize treatment with clomiphene citrate. *Fertil Steril* 2004; 81: 1187-1192.
5. Gerli S, Casini ML, Unfer V, Costabile L, Bini V, Di Renzo GC. Recombinant versus urinary follicle-stimulating hormone in intrauterine insemination cycles: a prospective, randomized analysis of cost effectiveness. *Fertil Steril* 2004; 83: 573-578.
6. Hughes E. The effectiveness of ovulation induction and intrauterine insemination in the treatment of persistent infertility: a meta-analysis. *Hum Reprod* 1997; 12: 1865-1872.
7. Filicori M. The role of lutenizing hormone in folliculogenesis and ovulation induction. *Fertil Steril* 1999; 71: 405-414.
8. Guzick DS, Carson SA, Coutifaris C, Overstreet JW, Factor-Litvak P. Efficacy of superovulation and intrauterine insemination in the treatment of infertility. *N Engl J Med* 1999; 340: 177-83.
9. Ghosh C, Buck G, Priore R, Wacktawski-Wende, J, Severino M. Follicular response and pregnancy among infertile women undergoing ovulation induction and intrauterine insemination. *Fertil Steril* 2003; 80: 328-335.
10. Frederick JL, Denker MS, Rojas A. Is there a role for ovarian stimulation and intrauterine insemination after age 40? *Hum Reprod* 1994; 9: 2284-2286.
11. Ferrara I, Balet R, Grudzinskas JG. Intrauterine insemination with frozen donor sperm. Pregnancy outcome in relation to age and ovarian stimulation regime. *Hum Reprod* 2002; 17: 2320-2324.
12. Lass A, Vassiliev A, Decosterd G, Warne D, Loumaye E. Relationship of baseline ovarian volume to ovarian response in World Health Organization II anovulatory patients who underwent ovulation induction with gonadotropins. *Fertil Steril* 2002; 78: 265-269.