

AMERICAN SOCIETY FOR REPRODUCTIVE MEDICINE

Medicamentos Para Inducir La Ovulación

Guía para pacientes



SERIE DE INFORMACION PARA PACIENTES

Publicado por la American Society for Reproductive Medicine, bajo la dirección del Comité de Educación del Paciente y el Comité de Publicaciones. Ninguna parte en este documento puede ser reproducida en ninguna forma sin permiso por escrito. Este folleto no pretende de ninguna manera sustituir, dictar ni definir totalmente la evaluación y el tratamiento por parte de un médico calificado. Está pensado exclusivamente como una ayuda para los pacientes que buscan información general sobre temas relacionados con la medicina reproductiva.

Copyright © 2012 por la American Society for Reproductive Medicine.

Medicamentos Para Inducir La Ovulación

Guía Para Pacientes Revisado en 2012

Un glosario de las palabras en cursiva se encuentra al final de este folleto.

INTRODUCCIÓN

Aproximadamente el 25% de las mujeres infértiles tienen problemas con la ovulación. Estos problemas incluyen la incapacidad de producir óvulos completamente maduros o la imposibilidad de “ovular” (liberar un óvulo). La incapacidad de producir o liberar óvulos se llama anovulación. Los especialistas en fertilidad utilizan un conjunto de medicamentos, a menudo llamados “fármacos para la fertilidad” para corregir temporalmente los problemas ovulatorios y aumentar la probabilidad de que la paciente quede embarazada. Los fármacos para la fertilidad pueden utilizarse para corregir otros problemas de fertilidad, como mejorar el revestimiento del útero (endometrio), además de inducir la ovulación. Bajo ciertas circunstancias, estos medicamentos también pueden usarse para estimular el desarrollo de múltiples óvulos, como en un ciclo de *fertilización in vitro* (FIV). Este folleto explica los aspectos básicos de la ovulación normal y el diagnóstico y el tratamiento de problemas ovulatorios. Se presentan los usos específicos de diversos tipos de fármacos para la *ovulación*, junto con los resultados esperados y posibles efectos secundarios de cada fármaco.

Anatomía reproductiva normal

Los ovarios son dos glándulas pequeñas, cada una de aproximadamente 1,5 pulg. de largo y 0,75 pulg. de ancho, ubicadas en la cavidad pélvica de la mujer (Figura 1). Están unidos a ligamentos y ubicados a ambos lados del útero (matriz), normalmente debajo de las trompas de Falopio. Aproximadamente una vez por mes, un óvulo madura en un folículo (un quiste ovárico lleno de líquido que contiene el óvulo), luego de lo cual es liberado por uno de los ovarios. Las *fimbrias* (proyecciones en forma de dedos) de las *trompas de Falopio* barren el ovario y mueven el óvulo hacia la trompa. Si hay espermatozoides en el tracto reproductivo de la mujer, el óvulo puede ser fertilizado en la trompa. El óvulo fertilizado (llamado ahora embrión) se comienza a dividir. El embrión viaja a través de la trompa hacia el útero, donde se implanta en el endometrio. El viaje del embrión por la trompa toma entre cuatro y cinco días.

Figura 1

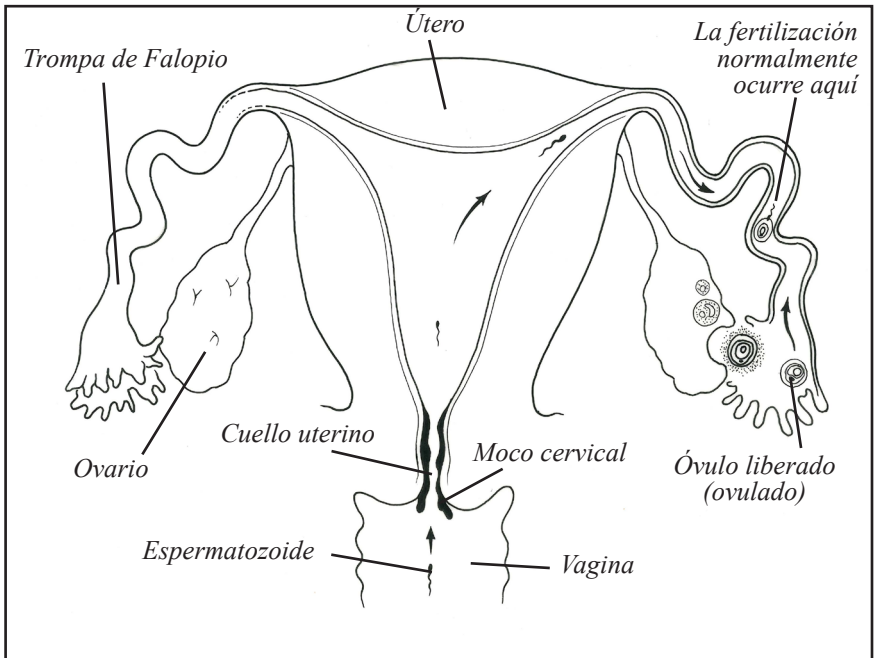


Figura 1. Diagrama que muestra la ovulación.

EL CICLO MENSTRUAL

El ciclo menstrual se divide en tres fases: la *fase folicular*, la fase ovulatoria y la *fase lútea* (Figura 2).

La fase folicular

La fase folicular dura aproximadamente entre 10 y 14 días, desde el primer día de la menstruación hasta el pico de *hormona luteinizante (LH)*. Durante la fase folicular, el hipotálamo, ubicado justo encima de la *glándula pituitaria* en el cerebro, libera *Hormona liberadora de gonadotropina (GnRH)*. Esta hormona estimula a la glándula a liberar *hormona foliculoestimulante (FSH)*. La FSH estimula el desarrollo de los *folículos*, que se encuentran en los ovarios y contienen óvulos. Normalmente, uno de estos folículos será el folículo dominante y su óvulo alcanzará la madurez completa. Los otros folículos que fueron estimulados dejan de desarrollarse y sus óvulos se degeneran a través de un proceso conocido como atresia. El folículo dominante aumenta de tamaño y secreta estrógeno al torrente sanguíneo. Los mayores niveles de estrógeno hacen que la pituitaria disminuya su producción de FSH.

La fase ovulatoria

La fase ovulatoria comienza con el pico de LH y termina con la ovulación, que es la liberación del óvulo del folículo ovárico dominante. A medida que se acerca la ovulación, los niveles de estrógeno aumentan y estimulan a la glándula pituitaria a liberar un pico de LH. Aproximadamente 32 a 36 horas después del inicio de este pico de LH, el folículo dominante libera un óvulo (ovula).

La fase lútea

La fase lútea comienza luego de la ovulación y generalmente dura entre 12 y 16 días. Luego de que se libera el óvulo, el folículo vacío que contenía el óvulo se conoce como *cuerpo lúteo*. El cuerpo lúteo secreta *progesterona*, una hormona que ayuda a preparar el *endometrio* para la implantación del *embrión* y el embarazo. Si un espermatozoide fertiliza el óvulo, el embrión resultante alcanza el útero luego de varios días y comienza a implantarse en el endometrio. Si no se implanta un embrión, los niveles de progesterona caen. En ese caso el endometrio se desintegra, se libera a través del proceso de la menstruación y el ciclo comienza nuevamente. Aunque los ciclos pueden seguir ocurriendo con regularidad en sus treinta o cuarenta, los óvulos que se liberan cada mes tienden a ser de peor calidad que los de sus veinte. En esta etapa de su vida, es posible que su médico quiera evaluar su *reserva ovárica*, lo cual la ayudará a entender su capacidad potencial para quedar embarazada en base al número y la calidad de los óvulos que quedan en sus ovarios.

Figura 2

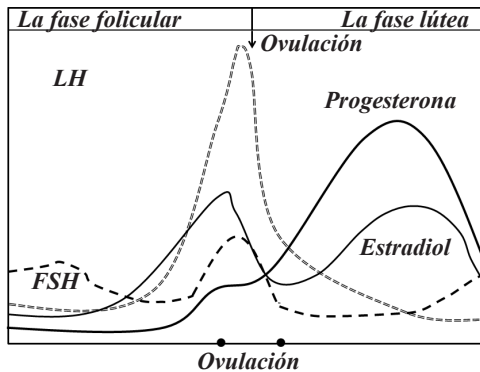


Figura 2. Ciclo hormonal en mujeres con ovulación normal. La fase folicular es la fase en la que el folículo crece y secreta estrógeno. La fase ovulatoria es el periodo de 48 horas que se caracteriza por un pico de LH y la liberación de un óvulo (ovulación). La fase lútea se caracteriza por la secreción de grandes cantidades de progesterona y estrógeno.

DIAGNÓSTICO

La ovulación puede detectarse y confirmarse de varias maneras. Una mujer que menstrúa consistentemente cada mes probablemente también esté ovulando cada mes, unos 14 días antes del primer día de cada periodo menstrual. Sin embargo, es importante recordar que una mujer puede tener sangrado uterino aunque nunca ovule. Hay varias formas de detectar la ovulación, incluyendo los kits de predicción de la ovulación comerciales, que miden la LH, y los cuadros de temperatura corporal basal (TCB). Otras pruebas de diagnóstico que se utilizan para detectar la ovulación incluyen los niveles de progesterona sérica en la fase lútea, el control de los folículos ováricos con una serie de ecografías transvaginales y las biopsias endometriales.

TRATAMIENTO: MEDICAMENTOS PARA LA OVULACIÓN

¿Quién necesita medicamentos para la ovulación?

Los medicamentos para inducir la ovulación se utilizan para tratar a las mujeres que no ovulan en forma regular. Las mujeres que tienen ciclos menstruales irregulares (*oligoovulatorias*) o que no presentan menstruación (amenorrea) probablemente tienen una disfunción ovulatoria. Antes de administrar fármacos para la fertilidad para inducir la ovulación, debe realizarse una evaluación diagnóstica para tratar de determinar la causa de la disfunción ovulatoria. Las mujeres pueden no ovular debido al *síndrome de ovario poliquístico (SOP)*, a que la pituitaria no produce suficiente LH y FSH, a que los ovarios no responden bien ante niveles normales de LH y FSH, a enfermedades tiroideas, al exceso de prolactina, a la obesidad, a los trastornos alimenticios o al ejercicio o la pérdida de peso extremos. A veces no puede identificarse con seguridad la causa de la anovulación. Las mujeres que tienen disfunción ovulatoria son el subgrupo de los pacientes infértiles que tiene más probabilidad de beneficiarse de la inducción de la ovulación mediante fármacos para la fertilidad. El *citrate de clomifeno* es el medicamento oral más comúnmente utilizado para estimular la ovulación en las pacientes con disfunción ovulatoria.

La inducción de la ovulación mediante fármacos para la fertilidad también se utiliza normalmente en las pacientes que tienen disfunción ovulatoria para estimular a los ovarios a producir más de un folículo maduro por ciclo, con lo cual se liberan múltiples óvulos. Esta *estimulación ovárica controlada (EOC)*, o superovulación, puede lograrse con medicamentos para la fertilidad orales o inyectables. La superovulación, combinada con

el coito o con la inseminación intrauterina (IIU), es una estrategia empírica para el tratamiento de diversas formas de infertilidad. La idea es desarrollar varios óvulos maduros con la esperanza de que al menos uno de ellos sea fertilizado y provoque un embarazo. La estimulación ovárica controlada también es un componente importante de un tratamiento de FIV. Antes de la inducción de la ovulación mediante fármacos para la fertilidad, se recomienda que se confirme la permeabilidad de las trompas de Falopio de la paciente mediante una *histerosalpingografía* (inyección de un colorante en las trompas de Falopio) o una *laparoscopia*. Las pacientes que tengan trompas de Falopio obstruidas no quedarán embarazadas con fármacos para la fertilidad y no deben someterse a la inducción de la ovulación a menos que el propósito de dicha inducción sea estimular a los ovarios en preparación para la FIV. Además, el hombre debe realizarse un análisis de semen para ayudar a determinar si la inducción de la ovulación debe combinarse con el coito, la IIU o la FIV. Para obtener más información sobre la FIV, consulte el folleto de información para pacientes de la ASRM titulado “*Tecnologías de reproducción asistida*.”

MEDICAMENTOS QUE SE PRESCRIBEN NORMALMENTE

Los fármacos para la ovulación que se prescriben con más frecuencia son el citrato de clomifeno, la FSH, la *gonadotropina coriónica humana (hCG)* y la *gonadotropina menopáusica humana (HMG)*. La *bromocriptina*, la *cabergolina*, la GnRH, los análogos GnRH, los agentes sensibilizadores a la insulina y la LH tienen aplicaciones muy especializadas que se describen a continuación. La Tabla 1 proporciona un resumen de los fármacos para la ovulación comunes y sus efectos secundarios (siguiente página).

Tabla 1. Fármacos para la ovulación y sus efectos secundarios más comunes

Nombre genérico	Nombre(s) comercial(es) (no exhaustivo)	Presentación	Efectos secundarios más comunes
<i>Citrato de clomifeno</i>	<i>Clomid® Serophene®</i>	<i>Pastillas</i>	<ul style="list-style-type: none"> • mayor incidencia de embarazos múltiples • mucosa cervical espesa y seca • visión borrosa o dolores de cabeza ocasionales • depresión, cambios de humor • quistes ováricos, molestias pélvicas
<i>Metformina</i>	<i>Glucophage</i>	<i>Pastillas</i>	<ul style="list-style-type: none"> • gastrointestinales • acidosis láctica • disfunción hepática
<i>Hormona foliculoestimulante (FSH)</i>	<p><i>Derivadas de la orina: Bravelle®</i></p> <p><i>Tecnología del ADN recombinante: Follistim® (folitropina beta) Gonal-F® (folitropina alfa)</i></p>	<i>Inyección</i>	<ul style="list-style-type: none"> • mayor incidencia de embarazos múltiples • mayor incidencia de abortos espontáneos y partos prematuros • sensibilidad en los senos, hinchazón o erupciones cutáneas en el lugar de la inyección • cambios de humor, depresión • síndrome de hiperestimulación moderado a grave (ovarios de mayor tamaño, distensión y dolor abdominal)
<i>Hormona luteinizante (LH)</i>	<i>Tecnología del ADN recombinante: Luveris® (lutropina alfa)</i>	<i>Inyección</i>	<ul style="list-style-type: none"> • iguales que para la FSH
<i>Gonadotropina coriónica humana (hCG)</i>	<p><i>Derivadas de la orina: A.P.L.® Pregnyl® Novarel®</i></p> <p><i>Tecnología del ADN recombinante: Ovidrel® (coriogonadotropina alfa)</i></p>	<i>Inyección</i>	<ul style="list-style-type: none"> • no hay efectos secundarios conocidos si solo se toma hCG

Nombre genérico	Nombre(s) comercial(es) (no exhaustivo)	Presentación	Efectos secundarios más comunes
<i>Gonadotropina menopáusica humana (HMG)</i>	<i>Derivadas de la orina: Repronex® Menopur®</i>	<i>Inyección</i>	• <i>iguales que para la FSH</i>
<i>Agonistas de dopamina</i>	<i>Parlodel® (bromocriptina) Dostinex® (cabergolina)</i>	<i>Pastillas</i>	• <i>náuseas, vómitos, congestión nasal</i> • <i>dolores de cabeza, mareos, desmayos</i> • <i>menor presión sanguínea</i>
<i>Hormona liberadora de gonadotropina (GnRH)</i>	<i>Factrel® Lutrepulse®</i>	<i>Inyección</i>	• <i>ligera probabilidad de embarazos múltiples</i> • <i>síndrome de hiperestimulación leve</i> • <i>dolores de cabeza</i> • <i>náuseas</i>
<i>Agonistas de GnRH</i>	<i>Lupron Depot® (acetato de leuprolide) Zoladex® (acetato de goserelina)</i>	<i>Inyección</i> <i>Implante inyectable</i>	• <i>sofocones, dolores de cabeza</i> • <i>cambios de humor, insomnio</i> • <i>sequedad vaginal</i> • <i>disminución del tamaño de los senos</i> • <i>coito doloroso</i> • <i>pérdida de masa ósea</i> • <i>los síntomas ocurren con el uso a largo plazo</i>
<i>Antagonistas de GnRH</i>	<i>Acetato de ganirelix Cetrotide® (acetato de ganirelix)</i>	<i>Inyección</i>	• <i>iguales que para los agonistas de GnRH</i>
<i>Inhibidores de aromatasa - no aprobados por la FDA para este uso</i>	<i>Femara® (letrozol) Arimidex® (anastrozol)</i>	<i>Pastillas</i>	• <i>iguales que para los agonistas de GnRH</i> • <i>puede aumentar el riesgo de defectos congénitos</i>

Citrato de clomifeno

El fármaco para la ovulación que se prescribe con más frecuencia es el citrato de clomifeno (por brevedad, en este folleto nos referiremos al citrato de clomifeno como “CC” o “clomifeno”). Las marcas comerciales incluyen Clomid® y Serophene®. Este fármaco se utiliza en la mayoría de los casos para estimular la ovulación en las pacientes que tienen

ovulación infrecuente o nula. También se utiliza junto con la IIU como un tratamiento empírico para la infertilidad sin explicación, y a veces en aquellas pacientes que no pueden seguir tratamientos más agresivos que involucran mayores costos, riesgos o logística.

La dosis estándar es de 50 a 100 miligramos (mg) de clomifeno por día durante cinco días consecutivos. El tratamiento comienza cerca del inicio del ciclo, normalmente entre el tercer y el quinto día luego del inicio de la menstruación. Si una mujer no tiene periodos, puede inducirse un periodo mediante la administración oral de progestina durante 10 días.

El clomifeno actúa al estimular a la glándula pituitaria a secretar más FSH. El mayor nivel de FSH estimula el desarrollo de los folículos ováricos que contienen óvulos. A medida que los folículos crecen, secretan *estrógeno* al torrente sanguíneo. Si el tratamiento tiene éxito, aproximadamente una semana luego de que se toma la última pastilla de CC, la pituitaria está hipersensibilizada a la GnRH y produce un *pico de LH*. El pico de LH provoca la liberación del óvulo del folículo maduro durante la ovulación. Es importante determinar si una dosis dada de clomifeno produce la ovulación. La mayoría de los médicos se basan en el patrón menstrual, kits de predicción de la ovulación, mediciones del nivel de progesterona sérica o el cuadro de temperatura corporal basal para evaluar la respuesta de un paciente a la dosis estándar de clomifeno.

Un cuadro de temperatura corporal basal es un cuadro en el que se toma la temperatura de la paciente al despertar, con un termómetro especial, y se registra cada mañana antes de levantarse. Las mediciones ayudan a identificar la ovulación, la cual se puede identificar por un aumento consistente de temperatura de medio grado o más. Si existen dudas, sin embargo, medir el nivel de progesterona unos 14 a 18 días después de comenzar a tomar clomifeno o examinar los ovarios mediante una *ecografía* puede ayudar a determinar si la ovulación ocurre y cuándo ocurre.

Si la ovulación no ocurre con la dosis de 50 mg, puede aumentarse la dosis de CC en incrementos de 50 mg en ciclos consecutivos hasta que se alcance la ovulación. Usar una dosis superior a 200 mg por día durante cinco días rara vez ofrece algún beneficio, y las pacientes que no logren ovular con una dosis de clomifeno de 200 mg probablemente se beneficien más del uso de otro régimen de inducción de la ovulación, como la inyección de gonadotropinas. Su médico determinará la dosis adecuada para usted. En algunas ocasiones, el médico puede decidir añadir otros medicamentos

al clomifeno si el fármaco no tiene éxito en inducir la ovulación. Para obtener más información sobre los cuadros de temperatura corporal basal y la detección de la ovulación, consulte la hoja informativa para pacientes de la ASRM titulada *Detección de la ovulación*.

El moco cervical actúa como barrera para los espermatozoides. Las propiedades del moco cervical pueden verse alteradas en las pacientes que toman citrato de clomifeno. La inseminación intrauterina se utiliza frecuentemente junto con la inducción de la ovulación con CC. El clomifeno a veces puede alterar el espesor del endometrio y volverlo delgado y poco receptivo a la implantación de un embrión. Normalmente se prescribe la dosis más baja de clomifeno que logre inducir la ovulación de una mujer anovulatoria durante al menos tres meses para proporcionar una prueba apropiada para la mayoría de las pacientes. El clomifeno logra inducir la ovulación en aproximadamente el 80% de las pacientes seleccionadas correctamente. La mayoría de las autoridades sugieren que el clomifeno se administre durante no más de seis ciclos, porque la probabilidad de embarazo luego de seis ciclos es muy baja. A partir de entonces, pueden considerarse otras alternativas.

Las mujeres que tengan ovulación irregular o no ovulen debido a trastornos hipotalámicos o niveles muy bajos de estrógeno generalmente no responden bien al clomifeno. Las mujeres que son obesas pueden tener mayor probabilidad de éxito luego de bajar de peso. Normalmente el clomifeno se tolera bien. Los efectos secundarios son relativamente comunes pero generalmente leves. Los sofocones ocurren en aproximadamente el 10% de las mujeres que toman clomifeno y normalmente desaparecen poco después del fin del tratamiento. También son comunes los cambios de humor, la sensibilidad en los senos y las náuseas. Los dolores de cabeza graves o los problemas visuales, como la visión borrosa o la visión doble, son poco comunes y casi siempre reversibles. Si ocurren estos efectos secundarios, es prudente detener el tratamiento de inmediato y llamar al médico. Las mujeres que conciben con clomifeno tienen una probabilidad de aproximadamente un 10% de tener mellizos. Los embarazos de 3 o más bebés son raros (<1%), pero pueden ocurrir. Pueden formarse quistes ováricos, que pueden causar molestias pélvicas, como resultado de la sobreestimulación ovárica. Puede realizarse una ecografía o examen pélvico para buscar quistes ováricos antes de comenzar otro ciclo de tratamiento con clomifeno. Los efectos secundarios son más frecuentes con dosis más altas.

Inhibidores de aromatasas

Los inhibidores de aromatasas son medicamentos que reducen los niveles de estrógeno. Aunque actualmente la FDA aprueba estos medicamentos para el cáncer de mama posmenopáusico, dos fármacos, el letrozol (Femara®) y el anastrozol (Arimidex®), se han usado con éxito para la inducción de la ovulación. Normalmente, las píldoras se prescriben durante cinco días a partir del día 3, 4 o 5 del ciclo. Los estudios indican que las tasas de embarazo son comparables a las que se obtienen con el citrato de clomifeno. El fabricante del letrozol indicó recientemente el estado endocrino premenopáusico como una contraindicación para su uso. Algunos datos recientes han levantado inquietudes de que el letrozol pueda estar asociado con un mayor riesgo de anomalías congénitas, aunque estudios posteriores hasta la fecha no han respaldado estos hallazgos.

Fármacos sensibilizadores a la insulina

La resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia se ven comúnmente en pacientes con SOP. Aunque la mayoría de las mujeres con SOP ovulan con el clomifeno, muchas son resistentes y en última instancia requieren un tratamiento alternativo. Cuando se usan solos durante cuatro a seis meses, los agentes sensibilizadores a la insulina como la metformina pueden devolver la ovulación y las menstruaciones regulares a algunas pacientes con SOP, aunque actualmente no están aprobados para tal fin por la FDA. Estos medicamentos están aprobados para el tratamiento de la diabetes tipo 2, donde funcionan al mejorar la sensibilidad del cuerpo a la insulina.

Algunas pacientes con SOP que no logran ovular en respuesta al clomifeno ni a la metformina por sí solas pueden hacerlo cuando se usa una combinación de ambos medicamentos. En un gran estudio patrocinado por el Instituto Nacional de Salud y Desarrollo Infantil (NICHD), la metformina sola mostró menor efectividad en ayudar a las parejas a concebir que el clomifeno solo y que la combinación de metformina y clomifeno. Los efectos secundarios gastrointestinales de la metformina son comunes e incluyen náuseas, vómitos y diarrea. Dado que el tratamiento con metformina está asociado con disfunciones hepáticas y, en raras oportunidades, con una condición grave llamada acidosis láctica, deben realizarse pruebas de la función renal y hepática periódicamente. Otros fármacos para la diabetes que mejoran la sensibilidad a la insulina, como la rosiglitazona y la pioglitazona, también han sido usados por esta razón. Para obtener más información, consulte la hoja informativa de la ASRM titulada *Agentes sensibilizadores a la insulina y SOP*.

Gonadotropinas

Las gonadotropinas son medicamentos para la fertilidad que contienen FSH o LH solas o combinadas. A diferencia del clomifeno, que se administra por vía oral, las gonadotropinas se inyectan. Un medicamento relacionado es la hCG, que es estructuralmente similar a la LH e imita el pico de LH natural. Existen una variedad de preparados de gonadotropina comerciales, y hay muchos otros que están en distintas fases de investigación y desarrollo. Debido a los rápidos cambios en el mercado internacional, los medicamentos indicados en las siguientes secciones pueden no representar todas las formulaciones disponibles en los Estados Unidos y el resto del mundo. Las gonadotropinas normalmente se prescriben a las pacientes anovulatorias que han tratado el clomifeno sin éxito. También se utilizan para ayudar a las mujeres cuyas glándulas pituitarias no producen cantidades adecuadas de FSH y LH. Además, las gonadotropinas se utilizan para inducir el desarrollo de múltiples folículos para ciertos tratamientos para la fertilidad, como la FIV o la IIU con superovulación.

La mayoría de los médicos comienzan los tratamientos con gonadotropina en los días 2 o 3 del ciclo menstrual. En los ciclos que no son de FIV, la dosis inicial normal es de entre 75 y 150 unidades por día. Las inyecciones normalmente se administran a lo largo de un periodo de entre 7 y 12 días, pero pueden extenderse si los ovarios responden lentamente. El tamaño de los folículos se controla mediante ecografía, y puede que se mida el nivel de estrógeno frecuentemente a lo largo del tratamiento. Si los niveles de estradiol y el control de los folículos indican que los ovarios no responden a las gonadotropinas, es posible que se aumente la dosis. El objetivo es lograr uno o más folículos maduros y un nivel de estrógeno adecuado para que sea posible disparar la ovulación mediante una inyección de hCG. Si se desarrollan demasiados folículos o si el nivel de estrógeno es muy alto, el médico puede decidir no realizar la inyección de hCG en lugar de arriesgar una mayor probabilidad de *síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO)* o un embarazo múltiple de mayor orden.

Gonadotropina coriónica humana (hCG)

La hCG, que se produce en la placenta de las mujeres embarazadas y puede extraerse de la orina, es similar en su estructura química y en sus funciones a la LH. Por lo tanto, y de manera similar a lo que ocurre con el pico natural de LH, una inyección de hCG puede provocar que el folículo dominante libere un óvulo. El médico puede usar una ecografía y los niveles de estrógeno en sangre para determinar en qué día administrar

la hCG. La ovulación normalmente ocurrirá unas 36 horas después de la administración de GCh. La gonadotropina coriónica humana se utiliza en forma rutinaria para disparar la ovulación cuando se utilizan gonadotropinas para inducir la ovulación. La gonadotropina coriónica humana también puede usarse para disparar la ovulación cuando se utiliza clomifeno para inducir la ovulación, en particular cuando no puede detectarse con claridad un pico de LH en la medio del ciclo. Una prueba de embarazo (que mide el nivel de hCG en orina o en sangre) puede dar un resultado falso positivo si se realiza menos de 10 días después de que se administre la hCG.

Efectos secundarios de las gonadotropinas.

Hay posibles riesgos y complicaciones asociados con el uso de gonadotropinas. Los efectos secundarios deben discutirse antes de tomar estos medicamentos. A pesar de un control intensivo, hasta el 30% de los embarazos estimulados por gonadotropina son múltiples. De estos embarazos múltiples, cerca de dos tercios son mellizos y un tercio son trillizos o más. El parto prematuro es un riesgo conocido en los embarazos múltiples. Cuanto mayor sea el número de fetos en el útero, mayor será el riesgo de parto prematuro. El parto prematuro puede someter al recién nacido a complicaciones como dificultades respiratorias graves, hemorragias intracraneales, infecciones, parálisis cerebral y la muerte. Algunas pacientes embarazadas de trillizos o más deciden someterse a una intervención conocida como *reducción de embarazo multifetal* para intentar disminuir estos riesgos.

Además de los problemas asociados con la gestación múltiple de mayor orden, otro efecto secundario grave del tratamiento con gonadotropinas es el SHO, que ocasiona inflamación y dolor en los ovarios. En los casos graves, se acumula líquido en la cavidad abdominal y en el pecho. En aproximadamente el dos por ciento de los ciclos con gonadotropina, la hiperestimulación puede ser lo suficientemente grave como para requerir hospitalización. El control cuidadoso de los ciclos de inducción de ovulación con el uso de ecografías o la medición de los niveles de estradiol en sangre, junto con el ajuste de la dosis de gonadotropina, permitirá al médico identificar los factores de riesgo y prevenir un SHO grave en la mayoría de los casos. Si los niveles de estradiol en sangre suben rápidamente o son muy altos, o si se desarrolla un número excesivo de folículos, un buen método de prevención es suspender la estimulación mediante gonadotropina y demorar la administración de hCG hasta que los niveles de estradiol hayan dejado de crecer o hayan disminuido.

Alternativamente, puede suspenderse la hCG de manera que la ovulación no ocurra y el SHO tenga una menor gravedad.

Otros posibles efectos secundarios del tratamiento con gonadotropina incluyen sensibilidad en los senos, hinchazón o erupciones cutáneas en el sitio de la inyección, distensión abdominal, cambios de humor y leves puntadas de dolor abdominal. Algunas mujeres experimentan cambios de humor durante el tratamiento con gonadotropina, aunque normalmente son menos graves que los que se presentan con el clomifeno. Es difícil separar los cambios emocionales debidos a los cambios hormonales dramáticos durante el tratamiento con gonadotropina del estrés asociado con este tratamiento. Independientemente de la causa, deben esperarse cambios de humor durante un tratamiento con gonadotropina.

Bromocriptina y cabergolina

Algunas mujeres ovulan de forma irregular porque sus glándulas pituitarias secretan demasiada *prolactina*. Los mayores niveles de prolactina en sangre inhiben la secreción de FSH y LH y por lo tanto detienen la ovulación. El nivel de prolactina es elevado en algunas pacientes porque las células que producen prolactina en la pituitaria son hiperactivas o forman un *adenoma*. Los altos niveles de prolactina (*hiperprolactinemia*) también pueden ser provocados por el uso de ciertos fármacos como tranquilizantes, alucinógenos, analgésicos, alcohol y, en algunos casos, anticonceptivos orales. Las enfermedades renales o tiroideas también pueden elevar los niveles de prolactina.

La hiperprolactinemia a menudo se trata con bromocriptina (marca comercial: Parlodel) o cabergolina (marca comercial: Dostinex), que reducen la cantidad de prolactina que libera la glándula pituitaria. Los niveles de prolactina regresan a valores normales en el 90% de los pacientes que toman estos medicamentos. La bromocriptina se toma por vía oral todos los días hasta que el nivel de prolactina se normalice. También puede administrarse por vía vaginal. La cabergolina se toma en la forma de una o dos pastillas dos veces por semana. De las mujeres tratadas, aproximadamente el 85% pueden ovular y pueden quedar embarazadas si no existen otras causas de infertilidad. El tratamiento con bromocriptina y cabergolina normalmente se interrumpen durante el embarazo. Las mujeres que no pueden ovular luego de que sus niveles de prolactina se normalicen pueden recibir clomifeno o gonadotropinas junto con la bromocriptina y la cabergolina. Algunos efectos secundarios posibles de la bromocriptina

y la cabergolina son la congestión nasal, el cansancio, la somnolencia, los dolores de cabeza, las náuseas, los vómitos, los desmayos, los mareos y la disminución de la presión sanguínea. En la mayoría de los pacientes, ajustar la dosis puede eliminar estos efectos secundarios. Algunos médicos comienzan administrando a sus pacientes una dosis muy baja y la aumentan gradualmente para evitar los efectos secundarios. El riesgo de embarazos múltiples no aumentan como consecuencia del tratamiento con bromocriptina o cabergolina.

Hormona liberadora de gonadotropina (GnRH)

La hormona liberadora de gonadotropina es liberada por el hipotálamo en pequeñas cantidades aproximadamente cada 90 minutos. La liberación pulsante de GnRH del hipotálamo al torrente sanguíneo estimula a la glándula pituitaria a secretar LH y FSH. Si la GnRH no se libera correctamente, puede administrarse en forma pulsante mediante un sistema de administración de fármacos especial que incluye un cinturón con una bomba liviana. La bomba entrega un pequeño volumen de líquido cada 60 a 90 minutos a través de una aguja colocada debajo de la piel (normalmente en el abdomen) o en un vaso sanguíneo. El riesgo y las complicaciones de la GnRH, como los nacimientos múltiples y el síndrome de hiperestimulación ovárica son bastante pequeños.

Análogos GnRH (agonistas y antagonistas)

Los análogos HLGn son hormonas sintéticas similares a la GnRH natural pero modificadas químicamente. El acetato de leuprolide, el acetato de nafarelina y el acetato de goserelina son *agonistas de GnRH*. La secreción pulsante rítmica normal de GnRH del hipotálamo estimula a la glándula pituitaria a secretar LH y FSH. En la actualidad, la GnRH no está disponible para este uso en los Estados Unidos.

Sin embargo, cuando una paciente toma un agonista de GnRH, su glándula pituitaria queda expuesta a un patrón de GnRH sintético constante en lugar de pulsante. Luego de una aceleración inicial en la producción de LH y FSH, la producción de LH y FSH de la glándula pituitaria disminuye y normalmente se evita la ovulación espontánea.

El acetato de cetrorelix y el de ganirelix son *antagonistas de GnRH*, que suprimen la producción de FSH y LH sin el estímulo inicial. Ni los agonistas ni los antagonistas son efectivos cuando se toman oralmente. Los análogos GnRH se utilizan a menudo para evitar la ovulación espontánea cuando se administran gonadotropinas a las mujeres que realizan FIV. Tanto los

agonistas como los antagonistas de GnRH pueden evitar la secreción no deseada de LH, la cual puede provocar que los folículos liberen sus óvulos antes de que sean captados. Muchos especialistas en infertilidad consideran que el agregado de análogos GnRH durante la estimulación ovárica para la FIV produce más óvulos maduros para la fertilización y, por lo tanto, más embriones para transferir. Las pacientes que toman antagonistas o agonistas de GnRH a largo plazo a menudo presentan síntomas temporales de menopausia, incluyendo sofocoes, cambios de humor y sequedad vaginal. Además pueden presentarse dolores de cabeza, insomnio, disminución en el tamaño de los senos, dolor durante el coito y pérdida de masa ósea. Estos efectos secundarios son temporales, y el efecto sobre la pituitaria es reversible luego de que se interrumpe la administración de agonistas y antagonistas de GnRH. En el curso de la inducción de la ovulación, estos efectos secundarios son raros.

RIESGOS A LARGO PLAZO DE LOS FÁRMACOS PARA LA OVULACIÓN

Luego de años de uso clínico, los médicos pueden indicar a sus pacientes con confianza que el citrato de clomifeno y las gonadotropinas no están asociados con un mayor riesgo de defectos congénitos. Se ha sugerido que las mujeres que toman fármacos para la inducción de la ovulación como clomifeno y gonadotropina pueden tener un mayor riesgo de cáncer de ovarios. Estudios más recientes y el análisis de los estudios anteriores no apoyan esta relación.

CONCLUSIÓN

La falta de ovulación es muy tratable. Como resultado del tratamiento, muchas parejas infértiles pueden cumplir su objetivo de tener un bebé.

Para obtener más información sobre este tema u otros temas sobre salud reproductiva, visite www.ReproductiveFacts.org



Díganos su opinión
Envíe sus comentarios sobre este folleto por correo electrónico a asrm@asrm.org. En la casilla de asunto, escriba “Atención: Comité de Educación del Paciente”

GLOSARIO

Adenoma. Un tipo de tumor benigno (no canceroso) en la glándula pituitaria que puede secretar cantidades excesivas de prolactina u otras hormonas.

Agonistas de GnRH. Hormonas sintéticas similares a la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) que ocurre naturalmente. Se utilizan para estimular y posteriormente disminuir la secreción de FSH y LH por parte de la glándula pituitaria.

Amenorrea. La ausencia de periodos menstruales.

Anovulación. Una condición en la cual una mujer no ovula.

Antagonistas de GnRH. Hormonas sintéticas que disminuyen directamente la secreción de FSH y LH por parte de la glándula pituitaria.

Biopsia. Una muestra de tejido que se toma para un examen microscópico.

Bromocriptina. Un fármaco que se utiliza para suprimir la producción de prolactina por parte de la glándula pituitaria. Parlodel® es una marca comercial de bromocriptina.

Cabergolina. Un fármaco que se utiliza para suprimir la producción de prolactina por parte de la glándula pituitaria. Dostinex® es una marca comercial de cabergolina.

Citrato de clomifeno. Un fármaco antiestrógeno que se utiliza para inducir la ovulación.

Cuello uterino. El extremo angosto inferior del útero, donde el útero se abre hacia la vagina.

Cuerpo lúteo. Es un folículo maduro que ha colapsado luego de liberar su óvulo durante la ovulación. El cuerpo lúteo secreta progesterona y estrógeno durante la segunda mitad de un ciclo menstrual normal. La progesterona que secreta prepara el revestimiento del útero (endometrio) para soportar un embarazo.

Defecto de la fase lútea. Una fase lútea más corta de lo normal o una en la cual hay menor secreción de progesterona a pesar de una duración normal.

Ecografía. Ondas de sonido de alta frecuencia que producen una imagen de los órganos internos en la pantalla de un monitor.

Embrión. Es la primera etapa del desarrollo humano luego de que un espermatozoide fertilice un óvulo.

Endometrio. El revestimiento del útero, que se desprende cada mes y produce un periodo menstrual.

Estimulación ovárica controlada (EOC). La administración de medicamentos para la fertilidad con el objetivo de lograr el desarrollo de

dos o más folículos maduros. También llamada superovulación.

Estradiol. El principal estrógeno (hormona) que producen las células foliculares del ovario.

Estrógeno. La hormona sexual femenina que producen los ovarios y que es responsable del desarrollo de los caracteres sexuales femeninos. El estrógeno es responsable en gran medida de la estimulación del endometrio para que aumente de espesor durante la primera mitad del ciclo menstrual para prepararse para la ovulación y un posible embarazo. También es importante para la salud de los huesos y la salud general. Los testículos del hombre también producen una pequeña cantidad de esta hormona.

Fase folicular. La primera mitad del ciclo menstrual (a partir del primer día de sangrado), durante el cual el folículo dominante secreta grandes cantidades de estrógeno.

Fase lútea. La segunda mitad del ciclo menstrual, luego de la ovulación, cuando el cuerpo lúteo secreta grandes cantidades de progesterona.

Fertilización in vitro (FIV). Un método de reproducción asistida que involucra la extracción quirúrgica de un óvulo del ovario de una mujer y su combinación con un espermatozoide en un platillo de laboratorio. Si el óvulo es fertilizado y se forma un embrión, el embrión se transfiere al útero de la mujer.

Fimbrias. Las proyecciones en forma de dedos de las trompas de Falopio, que barren el ovario y mueven el óvulo hacia la trompa.

Folículo. Un saco lleno de líquido ubicado justo debajo de la superficie del ovario que contiene un óvulo (ovocito) y células que producen hormonas. El saco aumenta de tamaño y volumen durante la primera mitad del ciclo menstrual y, en la ovulación, el folículo madura y se rompe, liberando el óvulo. La maduración del folículo puede detectarse mediante una ecografía.

Glándula pituitaria. Una pequeña glándula justo debajo del hipotálamo que secreta FSH y LH, las cuales estimulan la maduración de los óvulos y la producción de hormonas por parte del ovario.

Gonadotropina coriónica humana (hCG). Una hormona que se produce en la placenta durante el embarazo y que se usa para imitar el pico de LH. A menudo se usa junto con el clomifeno o la HMG para producir la ovulación.

Gonadotropina menopáusica humana (HMG). Un fármaco para la ovulación que contiene una mezcla de FSH y LH que se deriva de la orina de mujeres posmenopáusicas.

Hiperprolactinemia. Altos niveles de prolactina en el torrente sanguíneo.

Hipotálamo. Un área del cerebro del tamaño de un pulgar que controla

muchas funciones del cuerpo, regula la glándula pituitaria y libera GnRH. **Histerosalpingografía.** Una radiografía que se realiza luego de inyectar colorante en el útero y las trompas de Falopio para determinar si ambas trompas están abiertas y si la forma de la cavidad uterina es normal.

Hormona foliculoestimulante (FSH). En las mujeres, la FSH es la hormona pituitaria responsable de estimular las células foliculares en el ovario para que crezcan, estimulando el desarrollo del óvulo y la producción de estrógeno. En el hombre, la FSH es la hormona pituitaria que viaja por el torrente sanguíneo hasta los testículos y ayuda a estimularlos para producir espermatozoides. La FSH también puede administrarse como medicamento.

Hormona liberadora de gonadotropina (GnRH). La hormona natural que secreta el hipotálamo y que estimula a la glándula pituitaria a liberar FSH y LH al torrente sanguíneo. Esta hormona a su vez estimula el ovario para producir estrógeno y progesterona y ovular.

Hormona luteinizante (LH). La hormona que dispara la ovulación y estimula al cuerpo lúteo para secretar progesterona.

Inseminación. El depósito de espermatozoides dentro de la cavidad uterina o el cuello uterino a través de una jeringa para facilitar la fertilización del óvulo.

Laparoscopia. Cirugía en la cual se introduce una pequeña cámara en el abdomen a través de una pequeña incisión para inspeccionar la condición de los órganos pélvicos.

Oligoovulatoria. Se dice de una mujer que ovula con poca frecuencia.

Ovulación. Es la liberación de un óvulo maduro de su folículo en la capa exterior del ovario. Normalmente ocurre aproximadamente en el día 14 de un ciclo de 28 días.

Pico de LH. La secreción de grandes cantidades (un pico) de hormona luteinizante (LH) por parte de la glándula pituitaria. Este pico es el estímulo para que ocurra la ovulación.

Progesterona. Hormona femenina que secreta el cuerpo lúteo luego de la ovulación, durante la segunda mitad del ciclo menstrual (fase lútea). Esta hormona prepara al endometrio para la implantación de un óvulo fertilizado y permite el desprendimiento total del endometrio al momento de la menstruación. En caso de embarazo, el nivel de progesterona permanece estable a partir de una semana después de la concepción.

Progestina. Hormona sintética que funciona de forma similar a la progesterona.

Prolactina. Hormona pituitaria que estimula la producción de leche e

inhibe la ovulación al inhibir la liberación de FSH y LH.

Reducción del embarazo multifetal. También conocida como reducción selectiva, es la intervención para reducir el número de fetos en el útero. Puede considerarse esta intervención en las pacientes que están embarazadas de múltiples fetos. Como el riesgo de partos extremadamente prematuros, abortos espontáneos y otros problemas aumentan con la cantidad de fetos presentes, esta intervención puede realizarse en un intento por evitar perder todo el embarazo.

Reserva ovárica. El potencial de fertilidad de una mujer en ausencia de cambios patofisiológicos específicos en su sistema reproductivo. La disminución en las reservas ováricas está asociada con el agotamiento del número de óvulos y el empeoramiento de la calidad de los ovocitos.

Síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO). Un posible efecto secundario del tratamiento con gonadotropina menopáusica humana, que ocasiona inflamación y dolor en los ovarios y puede causar la acumulación de líquido en el abdomen y el pecho.

Síndrome de ovario poliquístico (SOP). Una condición que se caracteriza por la anovulación crónica, una producción ovárica excesiva de testosterona u ovarios con muchos folículos quísticos pequeños. Los síntomas pueden incluir menstruación irregular o falta de periodos menstruales, obesidad, infertilidad, crecimiento excesivo del vello o acné.

Superovulación. La administración de fármacos para la fertilidad para lograr el desarrollo de dos o más folículos maduros. También llamada estimulación ovárica controlada.

Trompas de Falopio. Un par de tubos huecos unidos uno a cada lado del útero. El óvulo viaja desde el ovario hacia el útero a través de pequeños canales en el centro de estas trompas.

Útero (matriz). El órgano muscular en la pelvis en el cual un embrión se implanta y crece durante un embarazo. El revestimiento del útero, llamado endometrio, produce el flujo de sangre menstrual que ocurre cada mes si no se produce el embarazo.

Notas



AMERICAN SOCIETY FOR REPRODUCTIVE MEDICINE
1209 MONTGOMERY HIGHWAY
BIRMINGHAM, ALABAMA 35216-2809
(205) 978-5000 • ASRM@ASRM.ORG • WWW.ASRM.ORG