

Revisión de la literatura sobre inducción de la ovulación

Dr. Donald Fernández Morales*

RESUMEN

Sin lugar a dudas, la posibilidad de controlar el funcionamiento ovárico, ha sido uno de los elementos que más han influido en el conocimiento de la endocrinología de la reproducción. En la actualidad es posible estimular el ovario de diferentes maneras y ello se ha aprovechado tanto para resolver problemas de esterilidad, como para el diagnóstico diferencial de entidades que cursan con una deficiencia gonadal.

Desde que Stein y Leventhal hicieron su comunicación acerca de los resultados que obtuvieron en el manejo del ovario poliquístico, únicamente se contaba como recurso efectivo para inducir la ovulación, con la resección en cuña del ovario. Fuera de ello, todos los intentos hechos desde 1936 a 1960, fueron poco exitosos. En el terreno médico se intentaron ciclos esteroideos a base de estrógenos y progesterona, semejando el ciclo normal, para que posteriormente al tratamiento se estableciera en forma espontánea el ciclo ovulatorio, pero los resultados fueron pobres. Por los años 50, se inicia la llamada inducción de la ovulación en dosis masivas de estrógenos conjugados en el día probable de la ovulación. Aunque los resultados iniciales eran prometedores, posteriormente cayeron en desuso.

Sin embargo, el avance que han tenido los inductores médicos de la ovulación en los últimos años ha sido notable, al grado de que en la actualidad los problemas de anovulación en la mujer estéril, tienen solución muy satisfactoria, insospechada todavía hace una década, y la utilización de estos medicamentos se ha hecho prácticamente rutinaria, en el tratamiento de la anovulación.

MÉTODOS PARA INDUCIR LA OVULACION

- Médicos:
 1. *Químicos:*
 - Citrato de clomifeno.
 2. *Gonadotropinas:*
 - de hipófisis humana
 - de orina de mujer menopáusica
 3. Hormonas hipotalámicas hipofisiotrópicas
 4. Corticoides
 5. *Otros:*
 - Bromoergocriptina.
- Quirúrgicos:
 1. Resección en cuña de ovario.

En esta revisión de la literatura sobre la inducción de la ovulación, me referiré principalmente al citrato de clomifeno y gonadotropinas.

INDICACIONES PARA INDUCIR LA OVULACION

En general, se consideran cuatro indicaciones principales para la inducción de la ovulación: (2-7-9).

1. Fertilidad en mujeres anovulatorias
2. Pacientes oligomenorreicas que necesitan inseminación artificial
3. Maduración del oocito para fertilización in vitro
4. Para demostrar buen funcionamiento del eje hipotálamo-hipófisis-ovario.

* Trabajo hecho durante la Residencia de Gineco-Obstetricia. Hospital México. 1981.

Algunos autores incluyen además como indicaciones para inducir la ovulación, el tratamiento de ciertos estados o condiciones hiperestrogénicas, el tratamiento de la hemorragia uterina disfuncional especialmente en jóvenes y tratamiento antes de uso de gonadotropinas de mujer menopáusica. Estas dos últimas indicaciones se refieren al clomifeno especialmente.

EVALUACION ANTES DE TRATAMIENTO

Se debe evaluar antes de la inducción de la ovulación los siguientes parámetros: (9).

1. Documentar anovulación u oligomenorrea. La inducción de la ovulación no aumenta la fertilidad en mujeres ovulatorias.
2. Diagnóstico y tratamiento de anomalías que requieren tratamiento específico.
3. Documentar presencia de tejido ovárico funcional. Esto se puede realizar induciendo sangrado por privación con progesterona y la presencia de niveles de gonadotropinas séricas normales. Los intentos de inducción de la ovulación en ausencia de tejido ovárico funcional, son infructuosos.
4. Investigación de otras causas potenciales de esterilidad, tanto en el hombre como en la mujer.

CITRATO DE CLOMIFENO

Cada tableta ranurada contiene 50 mg. de citrato de clomifeno. Es un agente no esteroideo activo oral, relacionado distantes al dietil-etil-bestrol. Químicamente es el citrato dihidrogenado de trietilamina.

Su similitud estructural con una sustancia estrogénica es la clave de su mecanismo de acción. El clomifeno tiene un efecto biológico estrogénico débil. No estimula directamente la ovulación, pero inicia una secuencia de eventos que son factores fisiológicos de un ciclo normal. La efectividad de la droga está restringida a su habilidad para causar una apropiada descarga de FSH. (7-9-13-14).

El clomifeno no tiene efectos progestacionales, androgénicos o antiandrogénicos. Tampoco interfiere con la función tiroidea o adrenal. Aunque esta terapia debe ser suspendida ante la posibilidad de embarazo, no hay evidencias que sea teratogénico en humanos.

La sobrevida de los productos y su comportamiento ha sido normal. (1).

Selección de pacientes:

La ausencia o infrecuente ovulación es la principal indicación para su uso. Se deben descartar trastornos no reproductivos de la hipófisis, suprarrenales y tiroides, que requieran tratamiento específico antes de usar el clomifeno. Además, una historia clínica completa y examen físico son necesarios.

Mientras el efecto de la droga es breve, sólo el 51% de la dosis oral es excretada luego de 5 días y la radiactividad de clomifeno marcado aparece en las heces hasta 6 semanas luego de su administración. Si la historia y el examen físico sugieren hepatopatía, se requiere una evaluación de la función hepática antes de iniciar la terapia con clomifeno. (13).

Una biopsia de endometrio es una buena precaución en una paciente que ha sido anovulatoria por mucho tiempo, debido a la tendencia de estos pacientes a desarrollar hiperplasia adenomatosa e incluso carcinoma de endometrio. También es prudente iniciar la terapia luego de completar todos los estudios destinados a investigar los factores de esterilidad, para evadir pérdidas de tiempo y esfuerzo. Los autores consideran que el 75% de los embarazos ocurren en los primeros 3 ciclos de tratamiento. (13).

Los casos de insuficiencia ovárica no responden a ninguna forma de ovulación. De esta manera, se debe documentar la presencia de tejido ovárico capaz de responder. La paciente con amenorrea que no sangra luego del tratamiento de un agente progestacional, debe ser evaluada. Se debe confiar en la determinación de niveles de gonadotropinas y la respuesta a progesterona, para evitar el riesgo quirúrgico y anestésico innecesario de una laparotomía. Niveles de FSH en los rangos de postmenopáusicas o castradas, indican una ausencia de tejido ovárico productor de estrógenos.

Los pacientes que mejor responderán al clomifeno deben mostrar alguna evidencia de actividad hipófisis-ovárica, expresada por la presencia biológica de estrógenos (sangrado espontáneo o por privación). Hay mujeres anovulatorias que tienen producción de gonadotropinas y estrógenos, pero no tienen

ciclo. La paciente que es deficiente en secreción de gonadotrofinas resultando ser hipoestrogénica, no se debe esperar que responda a una disminución mayor de estrógenos y por consiguiente, no responderá al clomifeno. Sin embargo, este concepto no es aplicable en la práctica clínica. Ocasionalmente alguna paciente hipoestrogénica responderá.

Cualquier paciente no complicada médicamente, con esterilidad secundaria a ausencia de ovulación, es una candidata al tratamiento con clomifeno. También estaría indicado en pacientes que ovulan ocasionalmente, para mejorar el tiempo y frecuencia de la ovulación, aumentando las posibilidades de concepción.

El uso de drogas para inducción de la ovulación no mejora la calidad del óvulo y las posibilidades de embarazo no aumentan en mujeres que ovulan regularmente y espontáneamente.

La ovulación sucede en un intervalo de 5-10 días luego del último día del tratamiento. La administración muy tarde en el ciclo, luego del día 9, no tiene efecto.

Contraindicaciones:

La casa productora menciona principalmente cuatro contraindicaciones del producto:

1. Embarazo. Para evitar la administración inadvertida de clomifeno durante los primeros días del embarazo, debe registrarse la temperatura basal durante todos los ciclos de tratamiento y observar cuidadosamente a la paciente para determinar si hubo ovulación.
2. Enfermedad hepática.
3. Sangrados anormales.
4. Síntomas visuales. Si la paciente tiene cualquier síntoma visual, deberá discontinuar el tratamiento y hacerse una evaluación oftalmológica completa.

Precauciones:

Es obligatorio el examen pélvico completo previo al tratamiento, mismo que habrá de repetirse antes de cada serie subsecuente. No deberá darse clomifeno en presencia de un quiste de ovario, ya que posteriormente podría ocurrir un agrandamiento del ovario.

Con el fin de disminuir el peligro ocasional de crecimiento ovárico anormal, asociado a

la terapia, deberá usarse la más baja dosis compatible con los buenos resultados esperados. Algunos pacientes con síndrome de ovarios poliquísticos, que son extraordinariamente sensitivos a las gonadotrofinas, pueden tener una respuesta exagerada a las dosis comunes. Debe tenerse en mente que el crecimiento máximo del ovario, ya sea fisiológico o anormal, no ocurre sino hasta varios días después de discontinuado el clomifeno. La paciente que se queje de dolor pélvico después de recibir clomifeno, deberá ser examinada con cuidado. A menos que exista una indicación para laparotomía, el crecimiento quístico deberá ser manejado siempre en forma conservadora.

Complicaciones del tratamiento:

Los efectos secundarios no están relacionados con la dosis, pues ocurren más frecuentemente con los 50 mg. por día. (13).

Los más frecuentes son: bochornos vasomotores en un 10%, distensión abdominal y llenura en un 5.5%, náuseas y vómitos 2.2%, desconuelo mamario 2%, trastornos visuales 1.5%, cefalea 1.3% y pérdida del cabello .3%.

Los trastornos visuales incluyen visión borrosa, escotomas y percepción anormal. La causa es desconocida, pero en todos los casos han desaparecido luego de discontinuada la medicación y no se han reportado efectos permanentes. Usualmente estos síntomas desaparecen en unos pocos días, pero puede tomar 1-2 semanas. La ocurrencia de síntomas visuales es una contraindicación para el uso futuro de la droga.

El crecimiento ovárico significativo está asociado con largos períodos de tratamiento y es poco frecuente con el curso de 5 días. Si la paciente es sintomática, el examen pélvico, relaciones y ejercicio, deben ser evitados porque los ovarios crecidos son muy frágiles.

Modo de usarse:

El tratamiento con clomifeno se inicia al quinto día de un ciclo luego de sangrado espontáneo o inducido. La dosis inicial es de 50 mg por día por 5 días. No hay ninguna ventaja en usar al inicio una dosis mayor de 50 mg. por día, debido a que los porcentajes de embarazo son idénticos y a la mayor incidencia de efectos secundarios asociados con la dosis de 50 mg. por día.

Si no se obtiene ovulación con el primer ciclo de tratamiento, la dosis se aumenta a 100 mg. por día. El incremento en casos de no lograrse la ovulación es de 50 mg. por día hasta alcanzar los 200 mg. por día por 5 días. Esta última dosis se da por 3-4 meses antes de considerar al clomifeno como fracaso. (2-3-7-9-11-13-14).

El paciente debe mantener relaciones cada día por medio de una semana, comenzando 5 días luego del último día de la medicación.

Antes de un ciclo de tratamiento, el paciente debe ser evaluado por efectos secundarios, crecimiento ovárico residual y cambios en la temperatura basal.

El uso adicional de gonadotropinas coriónicas está limitado a aquellos casos en que hay insuficiencia para ovular con la dosis de 200 mg. o cuando hay demostrada una fase lútea corta. La mayoría de los autores usan 10.000 u. IM. al 7-10 día luego del clomifeno, cuando la maduración folicular está al máximo.

En el manejo clínico de los pacientes estériles, el tratamiento es monitorizado por la curva de temperatura basal. Los cambios bifásicos son tomados como una indicación de ovulación. Sin embargo, pueden suceder estos cambios en ausencia de salida del óvulo. La luteinización de las células foliculares sin liberación del óvulo, ha sido demostrada. Esta es posiblemente la explicación de la disparidad entre los promedios de ovulación y el embarazo vistos con el clomifeno. (13).

Resultados:

En pacientes apropiadamente seleccionados, el 70% se produjo ovulación y el 40% se embarazaron. El porcentaje de embarazos por ciclo ovulatorio inducido es de un 15%. Los embarazos múltiples fueron de un 8%. De un estudio de 2369 embarazos, el 92% fueron simples, 6.9% gemelares, 0.5% triples, 0.3% cuádruples y 0.13% quintuples.

El porcentaje de abortos no está aumentado. La incidencia de malformaciones congénitas no está aumentada, ni la sobrevivencia de los productos, así como su comportamiento posterior. (1-5).

Es importante recordar que la respuesta al

clomifeno está limitada al ciclo en que la droga se usa.

GONADOTROPINAS DE MUJER MENOPAUSICA

Desde su descubrimiento en 1927 por Ascheim y Zondeck, las hormonas gonadotrópicas comenzaron a ser utilizadas con fines terapéuticos, y en especial en la anovulación. En un principio se intentó estimular el crecimiento folicular mediante la hormona extraída de la orina de yeguas preñadas. Esta terapéutica asociada además con gonadotropina coriónica, además de ser poco eficaz, provocaba la formación de antihormonas que disminuían sus efectos y debido a que se suministraba proteína heteróloga, causaba reacciones anafilácticas, que en ocasiones llegaron a tener consecuencias mortales.

En 1958, Gemzell y Tilinger, hicieron la primera comunicación sobre el empleo clínico de gonadotropinas, extraída de la hipófisis de cadáveres, encontrándose que era capaz de inducir el crecimiento folicular. Aunque los reportes iniciales fueron muy satisfactorios, el uso era muy limitado, además de que se extraía en pequeñas cantidades.

Albert y cols., comenzaron a extraer la hormona de orina de mujer menopáusica. Las propiedades de esta hormona no eran diferentes de la extraída de cadáveres de hipófisis y por lo tanto, fue preparada para uso comercial.

El preparado comercial contiene 75 unidades de FSH y 75 unidades de LH. Es inactiva oral y debe ser dada intramuscular. (13-14).

Selección de pacientes:

Aproximadamente un 30% de las pacientes con evidencia de producción estrogénica no responden al clomifeno, pero se embarazan con gonadotropinas de mujer menopáusica. La evaluación de la paciente es importante, debido a que la anovulación persistente y ovarios poliquísticos han demostrado bajos porcentajes de embarazo tratados con dicha hormona.

Para la selección adecuada de los pacientes a tratar, se debe demostrar que el ovario responde. Niveles elevados de FSH con deficiencia de sangrado por privación, indican insuficiencia ovárica.

Modo de usarse:

El objetivo es producir crecimiento folicular y maduración. La estimulación folicular se logra con tratamiento por 7-14 días de hormona, comenzando con 2 ampollas diarias. La respuesta se juzga por el nivel producido de estrógenos por los folículos en crecimiento. Clínicamente la cantidad y cualidad del moco cervical es usada como indicadores de la producción estrogénica. Además, el paciente es vigilado periódicamente por la determinación de la excreción urinaria de estrógenos totales en orina de 24 horas. (13-14).

Debido a la similitud estructural y biológica con LH, las gonadotrofinas coriónicas obtenidas de orina humana y tejido placentario, son usadas para simular el pico ovulatorio de la LH. A la paciente se le advierte que mantenga relaciones el mismo día de la inyección de HGC y por los siguientes dos días. Debido a la fragilidad de los ovarios hiperestimulados, más relaciones así como el ejercicio extenuante, no es permitido.

Menos de 100 ug. de estrógenos totales por día, están asociados con un porcentaje de embarazos significativo pero no máximo. Más de 200 ug/día hay una hiperestimulación significativa. Se ha demostrado que entre 100 a 200 ug/día de estrógenos totales, se puede encontrar hiperestimulación u ovulación múltiple, pero se obtiene el máximo porcentaje de embarazos. (13).

Algunos autores miden el estradiol por radioinmunoensayo, para vigilar la producción de estrógenos, determinándose que el rango óptimo parece ser entre 1000 y 1500 pg/ml. Se debe recordar siempre que el rango entre la dosis que produce ovulación y la que produce hiperestimulación, es muy estrecho.

Resultados:

En general, más del 90% de los pacientes con ovarios competentes, ovularán en respuesta al tratamiento con HMG-HGC, obteniéndose un promedio de embarazos de 50-70%. (14). Así como en el clomifeno, hay una incidencia normal de malformaciones congénitas y los niños nacidos se desarrollarán normalmente.

Se obtienen embarazos múltiples en un 20% (gemelares 15:tres o más 5%) (2). Los embarazos múltiples son secundarios a múltiples ovulaciones, de modo que los niños

no son idénticos. Hay abortos en un 20%.

Complicaciones:

Se produce hiperestimulación en un 1%. (13). Hay crecimiento ovárico, distensión abdominal y ganancia de peso. En casos severos se produce ascitis, derrame pleural, trastornos electrolíticos, hipovolemia, hipotensión y oliguria. Los ovarios son tremendamente grandes, con múltiples quistes foliculares, edema del estroma y muchos cuerpos lúteos.

El trastorno básico es una desviación de fluido del espacio intravascular a la cavidad abdominal, creando un tercer espacio. La génesis de la ascitis no está clara. Los altos niveles de estrógenos secretados por los ovarios, aumentan la permeabilidad capilar local. El paso de líquidos depende de la masa, volumen y superficie de los ovarios.

El tratamiento es conservador y empírico. Cuando una paciente presenta excesiva ganancia de peso (20 libras o más), hemoconcentración (Hto. sobre 50), oliguria, disnea o hipotensión postural, debe ser internada. El examen pélvico y abdominal está contraindicado, en vista de la extrema fragilidad de los ovarios crecidos. La ruptura ovárica y hemorragia son fácilmente provocados.

El paciente se coloca en reposo, con peso diario, ingesta y excreta estricta, signos vitales frecuentes. Determinaciones seriadas de hematocrito, nitrógeno ureico, creatinina, electrolitos, proteínas totales y fraccionadas, estudios de coagulación, sodio urinario y potasio, ECG para evaluar hiperkalemia. Líquidos intravenosos, expansores del plasma y albúmina, son dados como sean necesarios.

La posibilidad de ruptura ovárica siempre debe ser considerada y los hematocritos seriados son la única clave de hemorragia intraperitoneal.

Lo importante es que el síndrome de hiperestimulación llevará a una gradual resolución con el tiempo. Durará 7 días en una paciente no embarazada y 10-12 días en una embarazada. No se desarrolla si la dosis ovulatoria de gonadotropinas coriónicas no es dada. Los casos severos de hiperestimulación no se producen si no ha habido ovulación.

NUEVOS METODOS

El uso secuencial de clomifeno-gonadotrofinas de mujer menopáusicas, ha disminuido la dosis de gonadotropinas en un 50%, aunque los riesgos de embarazo múltiple e hiperestimulación estén presentes. Esto se logra sólo en aquellos pacientes que hayan presentado un sangrado por privación o tengan menstruaciones espontáneas. (8-9-13).

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Adashi, E.: Gestational outcome of clomiphene-related conceptions. *Fertil. Steril.* 31: 620, 1979.
- 2.- Evans, J.: The induction of ovulation. *Am. J. Gynecol.* 125:321,1976.
- 3.- García, J.: The use of clomiphene citrate. *Fertil. Steril.* 28: 707, 1977.
- 4.- Givens, J.R.: Induction of ovulation. *Gynec. Endocrin.* Chicago. Year Book Medical Publishers, Inc. 143, 1977.
- 5.- Gurlitsky, G.R.: Ovulation and pregnancy rates with clomiphene citrate. 51: 265, 1978.
- 6.- Graff, G.: Suppression of cervical mucus during clomiphene therapy. *Fertil. Steril.* 23: 209, 1971.
- 7.- Huppert, L.C.: Induction of ovulation with clomiphene citrate. *Fertil. Steril.* 31: 1, 1979.
- 8.- March, C.M.: Effect of clomiphene citrate upon amount and duration of human menopausal gonadotropin therapy. *Am. J. Obst. Gynec.* 125: 699, 1976.
- 9.- Marshall, J.R.: Induction of ovulation. *Clin. Obstet. Gynecol.* 21: 147, 1978.
- 10.- Radwanska, E.: Current experience with a standardized method of human menopausal gonadotropin/human chorionic gonadotropin administration. *Fertil. Steril.* 33: 510, 1980.
- 11.- Rust, L.: An individualized graduated therapeutic regimen for clomiphene citrate. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 120: 785, 1974.
- 12.- Spadoni, L.R.; Cox, D.W.; Smith, D.C.: Use of human menopausal gonadotropin for the induction of ovulation. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 120: 988, 1974.
- 13.- Speroff, L.; Glass, R.H.; Kase, N.G.: Induction of ovulation. *Clin. Gynecol. Endocrin. and Infertility.* Second edition, Baltimore, Williams & Wilkins Co. 375, 1978.
- 14.- Taymor, M.L.: Evaluation of anovulatory cycles and induction of ovulation. *Clin. Obstet. Gynec.* 22: 145, 1979.