

NOVEDADES DESDE LA VERSION ANTERIOR

Actualización de los fármacos y protocolos disponibles para inducir la ovulación.

INDICE

1. Introducción
2. Inducción de la ovulación en la disfunción ovulatoria tipo I (disfunción del eje hipotálamo-hipofisario con niveles bajos de FSH y LH)
3. Inducción de la ovulación en hiperprolactinemias
4. Inducción de la ovulación en la disfunción ovulatoria tipo II
5. Inducción de la ovulación en la disfunción ovulatoria tipo III (fallo ovárico, sd del ovario resistente con niveles elevados de FSH y LH)

1. INTRODUCCIÓN

Los trastornos de la ovulación representan aproximadamente un 20-25% de las causas de esterilidad y hasta el 40% si consideramos únicamente a la patología femenina. Además, la ovulación es un requisito imprescindible para la concepción y por ello es necesaria su normalización en aquellos casos que no se produce adecuadamente: **si no hay ovulación no hay posibilidad de embarazo**. Una historia de ciclos menstruales regulares se correspondería con una correcta ovulación en un 97% de los casos (Nivel de Evidencia 2 ++ y Grado de Recomendación B), por lo que una historia de alteraciones menstruales es fuertemente predictiva de disfunción ovulatoria y debe ser estudiada y posteriormente tratada.

Es necesario establecer una clasificación que simplifique el diagnóstico de disfunción ovulatoria y permita optimizar los fármacos inductores de la ovulación disponibles en la actualidad.

CLASIFICACIÓN DIAGNÓSTICA DE LA DISFUNCION OVULATORIA DISFUNCION CENTRAL

- Tipo I: DISFUNCION DEL EJE HIPOTALAMO HIPOFISARIO: Hipogonadismo hipogonadotropo.
- HIPERPROLACTINEMIAS: elevación prolactina.

DISFUNCION OVARICA

- Tipo II OVULACION DISFUNCIONAL (incluye SOP) ENDOCRINOPATIAS
- Tipo III FALLO OVARICO Hipogonadismo Hipergonadotropo

PROTOCOLOS ASISTENCIALES

INDUCCION DE LA OVULACION

FÁRMACOS DISPONIBLES

- Citrato de Clomifeno: (Omifin® Clomifen®)
- Letrozol (Femara®)
- FSH urinaria: Fostipur®
- FSH recombinante; folitropina alfa (Gonal F®), folitropina beta (Puregón®), folitropina delta (Rekovel®)
- FSH biosimilares de folitropina alfa: Bemfola®, Ovaleap®
- FSH + LH recombinante. (Pergoveris®)
- Menotropinas (mezclas de FSH urinaria/LH urinaria 75/75: (hMG Lépori®), altamente purificada (Menopur®, Meriofert®)
- LH recombinante: lutropina alfa (Luveris®)
- hCG recombinante (con efecto LH): coriogonadotropina alfa 250 mcg (Ovitrelle®)
- Agentes insulinosensibilizantes: Metformina (Diamben®), Rosiglitazona (Avandia®) 4 mg
- Dopaminérgicos: bromocriptina (Parlodel®) cabergolina (Dostinex®) 0,5 mg Sogilen® 0.5 y 1mg)

La inducción de la ovulación tiene por **objetivo** corregir o suplementar los déficit hormonales de las distintas disfunciones ovulatorias para obtener **un folículo periovulatorio** y posteriormente programar el coito o la realización de una inseminación artificial. El estrecho margen terapéutico de algunos éstos fármacos incrementa el riesgo de superovulación (2-4 folículos periovulatorios) y si bien se elevan las posibilidades de gestación por ciclo, no es deseable, por también hacerlo las gestaciones múltiples. El **control ecográfico vaginal seriado es imprescindible** para evitar efectos secundarios y determinar el momento en que el folículo adquiere un tamaño periovulatorio de aproximadamente 17 mm de diámetro medio.

DESECADENACIÓN DE OVULACIÓN

Tras conseguir como máximo 3 folículos periovulatorios, la maduración final del ovocito debe conseguirse con un pico ovulatorio de LH previo a la ovulación. La administración subcutánea de 250 mcg de coriogonadotropina recombinante permite programar las relaciones o la inseminación artificial alrededor de las 36 horas después.

COMPLICACIONES DE LA INDUCCIÓN DE LA OVULACIÓN

La hiperrespuesta ovárica con mayor riesgo de **embarazo múltiple** y de **síndrome de hiperestimulación ovárica** son las complicaciones más frecuentes e importantes en la inducción de la ovulación. El riesgo es mayor cuando se utilizan gonadotrofinas, por lo que se hace imprescindible el control ecográfico vaginal seriado aplicando criterios de cancelación si fuese necesario.

PROTOCOLOS ASISTENCIALES

INDUCCION DE LA OVULACION

La **rotura de quistes** con sintomatología aguda abdominal y la **torsión ovárica** son otras de las complicaciones que podemos encontrarnos. Dado que ocurren en pacientes con deseos genésicos, debe siempre considerarse una actitud lo más conservadora posible.

2. INDUCCIÓN DE LA OVULACIÓN EN LA DISFUNCIÓN OVULATORIA TIPO I (DISFUNCIÓN DEL EJE HIPOTÁLAMO HIPOFISARIO CON NIVELES BAJOS DE FSH Y LH)

CAUSAS HIPOTALÁMICAS (más comunes)

- Orgánicas: defecto congénito en la producción de GnRH (Síndrome de Kallman) sarcoidosis, TBC, traumatismos, tumores (primarios o metastásicos) o irradiación del SNC.
- Funcionales: estrés, pérdidas de peso por debajo del 20% de masa corporal, anorexia nerviosa y ejercicio físico intenso.

CAUSAS HIPOFISARIAS (infrecuentes)

- Síndrome de Silla Turca Vacía, Síndrome de Sheehan, lesiones tumorales de la hipófisis (secretantes y no secretantes)

TRATAMIENTO

El tratamiento habitual de la DISFUNCIÓN MENSTRUAL TIPO I va a ser la **inducción de la ovulación con gonadotropinas**, además de los **tratamientos específicos** de las distintas patologías. Cuando existen amenorreas de larga evolución se aconseja tratamiento en los meses previos con valerianato de estradiol y progestágenos (Progyluton®)

No se ha descrito ningún embarazo a término en este grupo de pacientes con la administración exclusiva de FSH, mientras que la asociación de FSH con LH obtiene resultados satisfactorios, por ello, en la inducción de la ovulación en este grupo de pacientes, todos los autores y documentos de consenso coinciden en la necesidad de administrar conjuntamente **FSH y LH**.

Las dosis iniciales de gonadotrofinas serán individualizadas y pueden oscilar entre 75 y 150UI/día de FSH y LH y se irán modificando según respuesta. Clásicamente desde la utilización de menotropinas la ratio utilizada ha sido 1:1 con buenos resultados. Desde la comercialización de LH recombinante podrían ser aceptables otras ratios (2:1 o 3:2 a favor de FSH).

3. INDUCCIÓN DE LA OVULACIÓN EN HIPERPROLACTINEMIAS

Revisar protocolo específico.

4. INDUCCIÓN DE LA OVULACIÓN EN DISFUNCIÓN OVULATORIA TIPO I

CAUSAS: Síndrome de Cushing, defectos enzimáticos suprarrenales, enfermedad de Addison, hipertiroidismo, hipotiroidismo, tumores suprarrenales y ováricos productores de hormonas

PROTOCOLOS ASISTENCIALES

INDUCCION DE LA OVULACION

sexuales, resistencia insulínica y **Síndrome de Ovarios Poliquísticos (SOP)** que supone la principal patología dentro de la disfunción menstrual tipo II en cuanto a su frecuencia de aparición.

TRATAMIENTO: Corrección de la endocrinopatía de base y si persiste la disfunción ovulatoria posterior inducción de la ovulación.

Síndrome de Ovarios Poliquísticos: La normalización del ambiente endocrino también sería el primer escalón terapéutico a seguir en el SOP antes de inducir la ovulación, por ello la sensibilización a la insulina conseguida tras la **reducción del índice de masa corporal** y con biguanidas (**metformina**) en los casos de resistencia a la insulina demostrada, deberían ser adecuadamente controladas. La metformina puede mantenerse y utilizarse como adyuvante de los fármacos inductores de la ovulación

- Metformina: biguanida oral que se utiliza en el tratamiento de la hiperglucemia, pero que no ocasiona hipoglucemia en las pacientes normoglucémicas. Se comporta como un agente insulinosensibilizante que a dosis de 1700 mg/día regulariza los niveles séricos de andrógenos e incrementa la tasa de ovulaciones espontáneas. En combinación a citrato de clomifeno y gonadotropinas mejora las respuestas de estos fármacos. Dado que produce efectos no deseables (gastrointestinales, acidosis metabólica), se recomienda comenzar tratamiento con 850 mg/día repartidos en 2 tomas diarias y posteriormente subir dosis. Puede ser sustituido por rosiglitazona, si bien debería tenerse en cuenta que su tratamiento prolongado se ha asociado a un incremento del riesgo de fracturas en relación a las tratadas con metformina (estudio A Diabetes Outcome and Progresión Trial ADOPT)

El **citrato de clomifeno** continúa siendo el primer inductor de la ovulación que debería ser ofrecido a pacientes SOP. La Asociación Americana de Fertilidad indica el uso de **Letrozol** para inducción de la ovulación en SOP si bien la ficha técnica del fármaco no lo contempla.

En caso de producirse una resistencia al tratamiento anterior, las gonadotropinas, con preferencia **FSH**, dada la elevación basal de LH en estas pacientes, serían el fármaco de elección. El **drilling ovárico** es comparable en cuanto a tasas de embarazo con los fármacos inductores de la ovulación, por lo que algunos grupos lo consideran como un primer escalón terapéutico que normaliza la endocrinopatía. Sin embargo, la implicación de una cirugía laparoscópica, lo relega a los casos con difícil control del ciclo tras la administración de gonadotropinas.

- Citrato de clomifeno: terapia oral, económica, fácil, sin demasiados efectos secundarios que consigue un 75-80% de ciclos ovulatorios pero tan solo un 50% de ellos con gestación. Es un estrógeno débil con efecto antiestrogénico a nivel de moco cervical y endometrio. Se comienza con 50-100 mg/día durante 5º-9º día de ciclo. Requiere control clínico, ecográfico o analítico con progesterona en 2ª fase para confirmar la existencia de ovulación. Si tras dosis de 200 mg/día no se consigue ciclo ovulatorio se habla de resistencia. Si tras 6 ciclos ovulatorios no se ha producido embarazo el tratamiento debe darse por finalizado.
- Letrozol: Terapia oral y fácil. 5 mg diarios durante el 5º-9º día. Controles similares al Citrato de

PROTOCOLOS ASISTENCIALES

INDUCCION DE LA OVULACION

clomifeno. En España no se contempla en ficha técnica a pesar de su utilidad y uso en otros países

- Diatermia ovárica (*drilling* ovárico): Se usa la diatermia monopolar a una potencia de 4 W, durante cuatro segundos y en cuatro lugares distintos de cada ovario tras realizar endoscopia y posterior taladramiento o *drilling* del mismo. Un menor número de *drilling* se asocia a pobres resultados y un mayor número produce resultados adversos debido a una excesiva destrucción de tejido ovárico.
- Gonadotrofinas: Su estrecho margen terapéutico y la variabilidad de la dosis efectiva menor para asegurar la ovulación (dosis umbral), debe considerar la necesidad de un ajuste individual y en cada ciclo. Se administran vía subcutánea a dosis bajas, con ligeras modificaciones ascendentes o descendentes. El control ecográfico vaginal hasta conseguir el folículo periovulatorio es imprescindible. Son criterios de cancelación el desarrollo de más de 3 folículos mayores de 16 mm y la no respuesta tras 28 días de estimulación.
 - Protocolo step-up: tras iniciar tratamiento en día 3º-5º del ciclo con una dosis umbral teórica desconocida (37,5-75 UI) y tras mantenerla 14 días, emplea incrementos mínimos de dosis (37,5 UI) en intervalos de 7 días hasta alcanzar el inicio del desarrollo folicular. La dosis efectiva se mantiene hasta conseguir un folículo periovulatorio. La dosis máxima será de 225 UI/día y ante un nuevo ciclo, recalculemos la nueva dosis umbral teniendo en cuenta con la que se consiguió respuesta ovárica en ciclo previo.
 - Protocolo step down: simula los niveles de FSH en ciclo natural. Comienza en día 3º-5º de ciclo con la dosis umbral teórica y tras observar un folículo igual o mayor a 11 mm se disminuye ligeramente dosis (37,5 UI) durante 2-3 días y posteriormente se realiza una nueva disminución (37,5 UI) que se mantiene hasta conseguir un folículo periovulatorio.
 - Pauta secuencial individualizada: menos rígida y la más habitual. Combina las dos pautas anteriores con modificaciones más rápidas en el tiempo, pero individualizando según la respuesta de cada paciente y de cada ciclo

5. INDUCCIÓN DE LA OVULACIÓN EN LA DISFUNCIÓN OVULATORIA TIPO III (FALLO OVÁRICO, SÍNDROME DE OVARIO RESISTENTE CON NIVELES ELEVADOS DE FSH Y LH)

En la gran mayoría de los casos existe una resistencia a los fármacos inductores de la ovulación y si a ello unimos la sospecha de una mala calidad de los ovocitos restantes, la DONACIÓN DE OVOCITOS se convertiría en el tratamiento de elección para resolver la esterilidad de este grupo de pacientes. En caso de realizar inducción de la ovulación con gonadotrofinas, deberían tenerse en cuenta regímenes con FSH y LH sin haberse establecido cuáles son las dosis más convenientes.

Autores	Dr. Martínez Navarro. Dra Mónica Fernández Castañeda		
Fecha elaboración	1/2/2023	Vigencia	1/2/2026