

INDUCCIÓN DE LA OVULACIÓN EN PROCEDIMIENTOS DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA DE BAJA COMPLEJIDAD

**Jorge Campos - Roberto Epifanio - Alfredo Celis - Ricardo Pommer -
Ivonne Díaz**

- 1. INTRODUCCION**
- 2. FÁRMACOS EMPLEADOS PARA LA INDUCCIÓN DE LA OVULACIÓN**
- 3. OTROS MÉTODOS PARA INDUCCIÓN DE OVULACIÓN**
- 4. FACTORES PREDICTORES DE RESPUESTA A IO**
- 5. MÉTODOS PARA MONITOREO DE LA OVULACIÓN**
- 6. USO DE PROGESTERONA PARA SOPORTE DE FASE LUTEA**
- 7. COMPLICACIONES DE LA INDUCCIÓN DE LA OVULACIÓN**
- 8. CONCLUSIONES**
- 9. BIBLIOGRAFIA**

1. INTRODUCCION

Se considera que una pareja es infértil cuando no consigue la gestación al cabo de 1 año de intentarlo sin usar métodos anticonceptivos; estas parejas representan aproximadamente el 16% de la población. El 4% de estas parejas consiguen la gestación en el segundo año de intentarlo, y en el tercer año tan solo lo hacen el 1%.(1).

Las denominaciones de alta complejidad y baja complejidad representan una forma de clasificación del problema para el buen entendimiento entre la pareja y su médico respecto al tratamiento, y siempre tienen que aplicarse de manera individualizada. Estos términos persiguen el objetivo de que la información relativa a las técnicas de reproducción asistida tenga un carácter didáctico. De manera breve, el concepto de alta complejidad se refiere a la fecundación *in vitro* (FIV) y a sus distintas modalidades, mientras que el concepto de baja complejidad se refiere a la inseminación intrauterina (IIU) y las relaciones sexuales dirigidas (RSD).

La inducción de la ovulación es el aspecto más importante y más comúnmente utilizado en el tratamiento de la infertilidad, tanto de los casos más sencillos como de los más complejos. Las condiciones necesarias para la estimulación ovárica en el contexto de la reproducción asistida de baja complejidad son las siguientes: una reserva ovárica apropiada, trompas permeables y un espermograma con más de 5 millones de espermatozoides en el semen preparado.(2) Este método consiste en la programación de la relación sexual, la inseminación o ambos factores en el momento en que la ovulación es más probable (3)

Antes que hablar de la inducción de la ovulación, sus indicaciones, los medicamentos empleados para este fin, sus complicaciones y beneficios, consideramos pertinente iniciar aclarando un término muchas veces no delimitado apropiadamente. La inducción de la ovulación consiste en el uso de intervenciones médicas o quirúrgicas, destinadas a estimular una ovulación normal en las mujeres con disfunción ovárica, y es actualmente utilizada en diversos otros escenarios, como para programar el momento del coito, en factor masculino leve, disfunción sexual y otras .Es el estándar de tratamiento para el manejo de la infertilidad anovulatoria, más aun en aquella secundaria a Síndrome de Ovario Poliquístico (SOP)(4).Las acciones llevadas a cabo para este fin, pueden promover desarrollo folicular o la ovulación en pacientes con otras causas de infertilidad, e incluso en algunas condiciones, pueden utilizarse para hiperestimular a los ovarios para una captura ovular en procesos de reproducción asistida, sin embargo este no es el fin de la inducción, y a este procedimiento se le denomina Hiperestimulación ovárica controlada. Hacemos esta distinción, ya que en la literatura muchas veces estos términos se sobreponen e inclusive se utilizan como sinónimos, sin ser esto apropiado.

Al tomar la decisión de iniciar un proceso de inducción de la ovulación, cabe mencionar que es pertinente evaluar las causas subyacentes de infertilidad, con una historia clínica completa y un examen físico, tomando en cuenta que en la infertilidad de origen ovulatorio, pueden en general llevarse a cabo intervenciones sencillas, de bajo costo, y efectivas, para lograr nuestra meta, deben así mismo considerarse estudios de laboratorio e imagen que incluyan los siguientes:(4)

- TSH con o sin perfil tiroideo completo
- Prolactina sérica
- Testosterona sérica o andrógenos séricos en aquellas pacientes con datos de exceso de los mismos
- 17-OHP si existe la sospecha de hiperplasia suprarrenal congénita
- HbA1c en pacientes con obesidad o evidencia de intolerancia a los carbohidratos
- Espermograma.
- Histerosalpingografía.

La finalidad de los estudios mencionados, será establecer de manera apropiada las causales de infertilidad, pudiendo de esta manera delimitar si la inducción de la ovulación es el tratamiento apropiado para el caso específico y en su caso proponerlo y establecer sus limitantes y beneficios. (5),(6).

Otro punto importante en el estudio previo al tratamiento consiste en establecer si pueden llevarse a cabo medidas previas al mismo que permitan mejorar el pronóstico reproductivo o inclusive generar una ovulación espontánea, dentro de ellas se pueden incluir:

- Pérdida de peso en pacientes con sobrepeso / obesidad
- Tratamiento de endocrinopatías subyacentes
- Identificación de pacientes en riesgo importante de presentar Síndrome de Hiperestimulación ovárica (SHO)

A este respecto cabe resaltar que la disminución ponderal se considera una terapia de primera línea y debe ser el primer paso en todas las mujeres infértiles obesas con SOP (IMC mayor a 30 kg/m²), jugando un papel vital en el tratamiento de las pacientes con infertilidad anovulatoria, llegando a restaurar espontáneamente la ovulación con UNA disminución del 5 al 10% del Índice de Masa Corporal (IMC), así como mejorando la respuesta a los fármacos inductores de la ovulación y mejorando el pronóstico obstétrico en este grupo de pacientes. (4),(7).

En un estudio aleatorizado, Karimzadeh y Javedani(8)compararon las modificaciones al estilo de vida, (dieta y ejercicio) con protocolos de inducción

de la ovulación, resultando tasas más altas (aunque sin significancia estadística) de embarazo en este grupo (20%) al compararlo con metformina (14.4%), citrato de clomifeno (12.2%) o tratamientos combinados (14.4%) .Así mismo Clark y su equipo (9)demostraron que el 90% de las pacientes que completaban un plan de ejercicio y dieta apropiados por un periodo de 6 meses, lograban la ovulación espontánea, que habitualmente iniciaba hacia el 5º mes de tratamiento, con pérdidas de peso promedio de 6.5 kg, sin importar si el IMC continuaba por arriba de 30 kg/m² (Se considera que una pérdida de peso de 5-10% puede inducir ovulación espontánea o aumentar la respuesta al CC)(9).

El efecto deletéreo de la obesidad sobre la fertilidad genera disrupción a diversos niveles del eje Hipotálamo Hipófisis:

- Hiperinsulinemia que tiene una acción co-gonadotrópica en el ovario para estimular la formación de andrógenos
- Papel directo de la resistencia a la insulina o hiperinsulinemia en el hipotálamo, que afecta la secreción de gonadotropinas
- Niveles elevados de leptina actúan directamente inhibiendo la producción de estrógeno y progesterona ováricos , con disminución de la respuesta ovárica a la FSH
- Liberación de estrógenos en el tejido adiposo, por la expresión de la aromatasa de manera local, exacerbando la disrupción de la comunicación en el eje.

Cabe mencionar que algunas publicaciones, incluso refieren como medida apropiada, la administración de medidas contraceptivas en mujeres con índices de masa corporal mayores a 35kg/m², difiriendo la búsqueda de embarazo hasta lograr un peso apropiado.(5),(6).

2. FÁRMACOS EMPLEADOS PARA LA INDUCCIÓN DE LA OVULACIÓN

2.1. Citrato de Clomifeno (CC)

El citrato de clomifeno ha sido por los últimos 50 años el medicamento más ampliamente recetado en el mundo para la inducción de la ovulación, y el de más amplio uso al momento, y siendo por este motivo, el más ampliamente estudiado. (6),(10)

Es un derivado no esteroideo del trifeniletileno, estructuralmente similar al estrógeno, lo que permite que se ligue de manera competitiva a su receptor. Al ser un modulador selectivo del estrógeno, muestra propiedades agonistas y antagonistas, siendo las primeras, que implican una disminución de los niveles de estrógeno, las que le brindan su uso en la inducción de la ovulación, al unirse al receptor nuclear de estrógenos por periodos de tiempo prolongados, disminuyendo la disponibilidad de receptores, y generando una falsa señal de hipoestrogenismo, lo que activa el eje hipotálamo hipófisis con secreción activa aumentada de gonadotropinas (FSH, LH), que generan desarrollo folicular

Su principal aplicación es en la infertilidad en pacientes anovulatorias, y es la primera línea de tratamiento para este grupo de pacientes WHO-II (Hipogonadismo Normo-gonadotrópico, siendo el Síndrome de Ovario Poliquístico (SOP) su causa más común); con pocas posibilidades de respuesta en pacientes WHO-I (Hipogonadismo hipo-gonadotrópico), que en general requerirá la administración de gonadotropinas, preferentemente con combinación de FSH/LH) y WHO III (Hipogonadismo hiper-gonadotrópico), que en general se refiere a pacientes con falla ovárica)(7).

Este fármaco se administra por vía oral, habitualmente iniciando en los primeros 2 a 5 días después del inicio de la menstruación, espontánea o inducida, o arbitrariamente en pacientes con amenorrea siempre y cuando cuenten con una prueba de embarazo negativa. Se ha demostrado que la ovulación y tasas de embarazo, son similares sin encontrarse diferencias significativas al comparar el inicio del tratamiento en cualquiera de los días ya referidos.(7)

Suele iniciarse con dosis de 50 mg por 5 días, pudiendo llevarse a cabo incrementos de 50mg por ciclo hasta conseguir el desenlace deseado (ovulación) y hasta un máximo de 100-150 mg (La FDA acepta dosis máximas de 100mg, sin embargo la ACOG ha aprobado el uso de dosis de hasta 150 mg, e incluso en algunos estudios se han referido dosis de hasta 250 mg al día por periodos de hasta 10 días en casos específicos) .(6),(7)

Se ha estimado que hasta 40-50 % de las pacientes responden con dosis de 50mg, y porcentajes menores responderán al incremento de las dosis (18-30% Adicional con dosis de 100mg y 6% más con dosis de 150mg), habiendo poco beneficio al utilizar dosis mayores a 150mg. La tasa global de ovulación lograda se estima en 73%, con hasta 65% de tasa de embarazo acumulada. Se acepta una incidencia de “resistencia” al CC de 15 hasta 40%(4),(6),(11),(12).

Se acepta como falla al citrato de clomifeno, como la imposibilidad de lograr un embarazo a pesar de ovulación demostrada durante 6 ciclos, por lo que se sugieren ciclos de máximo 6 meses de duración con este tratamiento, debiendo individualizarse el caso, tomando en cuenta el tiempo de infertilidad, edad de la paciente, FSH basal y condicionantes de infertilidad para tomar la decisión de proseguir este manejo u optar por técnicas reproductivas más complejas (7),(11).

La tasa de embarazo múltiple reportada para el CC es de entre 4 y 8%, sin embargo su uso extendido por muchos médicos sin un seguimiento apropiado, lo han convertido en el más grande causal de Embarazo múltiple iatrogénico en USA y otros países. (5)

Hay varios medicamentos que se pueden asociar a los tratamientos con CC con el objetivo de mejorar la respuesta:

- Corticoides: en las mujeres con hirsutismo o con concentraciones elevadas de andrógenos pueden administrarse 0,5 mg/día de dexametasona (por las noches), 5 mg/día de prednisona u otros corticoides equivalentes .(13)Estas pacientes muestran una mayor resistencia al clomifeno y su asociación con corticoides persigue disminuir el pico nocturno de liberación de corticotropina (ACTH, *adrenocorticotropichormone*) y de los andrógenos foliculares.
- Bromocriptina/cabergolina/lisurida: en las pacientes con concentraciones séricas elevadas de prolactina y en las que se ha realizado la evaluación necesaria para la exclusión de tumores, se puede conseguir la ovulación mediante el uso de bromocriptina. La hiperprolactinemia altera los pulsos de la GnRH y puede dar lugar a problemas que van desde las alteraciones de la fase lútea hasta la amenorrea hipoestrogénica (14).
- Metformina (Glifage[®], Metformina[®]): debido a su efecto de sensibilización frente a la insulina (hipoglucemiante), la metformina también está indicada para la inducción de la ovulación en las mujeres con SOP, dado que la incidencia de insulinoresistencia en estas pacientes es relativamente elevada. En numerosos estudios (15)se ha demostrado que la metformina administrada de

forma aislada puede restablecer la regularidad del ciclo menstrual y reiniciar la ovulación en el 25-95% de los casos. En ensayos clínicos de gran envergadura efectuados con asignación aleatoria y control se ha observado que, aunque algunas mujeres anovulatorias muestran ovulación en respuesta a la administración de metformina como medicamento único (con una dosis de 1,5 g/día por vía oral), la efectividad para dicho objetivo es mayor cuando la metformina se administra junto con CC (16)

2.2. Inhibidores de la aromatasa

Este grupo de fármacos está conformado por derivados tiazólicos que funcionan como inhibidores no esteroideos competitivos de la aromatasa. Dentro de ellos podemos encontrar al letrozol, triazol y anastrozol, siendo el primero el de uso más difundido para inducción de ovulación.

Al bloquear la acción de la aromatasa, evitan la conversión de andrógenos a estrógenos, creando un estado hipoestrogénico, que genera una retroalimentación negativa en el eje hipotálamo hipófisis, lo que conlleva a un aumento de la pulsatilidad de GnRH y liberación ulterior de gonadotropinas, que finalmente conduce a un aumento en la actividad folicular.

Es importante mencionar a este respecto que la vida media del letrozol es corta (45 horas vs 2 semanas del CC), y una vez suspendida su administración, se lleva a cabo un descenso importante en la FSH, lo que genera una menor posibilidad al desarrollo multifolicular y por tanto una disminución de la tasa de embarazo múltiple, además de permitir, al recuperar la disponibilidad normal de estrógenos, la producción de moco cervical y una adecuada proliferación endometrial. (5),(7)

Se ha propuesto que esta familia de fármacos pueda desplazar al CC como terapia de primera línea para Inducción de la ovulación, sin embargo, diversos estudios han fallado en demostrar una superioridad de letrozol sobre el citrato de clomifeno, esto se ha estudiado ampliamente por las ventajas teóricas ya referidas del letrozol y las desventajas del CC como el amplio margen de pacientes “resistentes” al mismo, y la presencia de pacientes con datos de atrofia endometrial al someterse a este manejo. (5),(7).

Al momento no existe información suficiente que permita sugerir que estos agentes puedan desplazar al CC como terapéutica de primera línea para IO. El reporte de Cochrane más reciente a este respecto muestra resultados significativos en tasa de recién nacidos vivos (OR 1.64 95% IC 1.32-2.04), sin

diferencia significativa en la tasa de embarazo clínico (OR 3.17, 95% IC 0.12-83.17), sin embargo en dicho estudio concluyen que debe tomarse precaución al interpretar estos datos ya que la calidad de la evidencia es baja. (5),(17).

Las indicaciones para el uso de letrozol incluyen:

- Pacientes resistentes al CC
- Aquellas que presentan sintomatología secundaria intensa (vasomotora, visual, cefalea)
- Aquellas pacientes que presentan efectos secundarios indeseables con la IO con CC (atrofia endometrial, con endometrio menor a 7mm)

La posología del letrozol es muy similar a aquella del CC, iniciando habitualmente con dosis de 2.5 y hasta 7.5 mg diarios, a partir del tercer día del ciclo menstrual, y pudiendo realizarse incrementos de 2.5mg cada mes si no existe una respuesta favorable. Se han reportado tasas de ovulación de aproximadamente 77% con este manejo, con tasas de embarazo de hasta 33%. (7), (10).

Cabe mencionar que al no estar aprobado el uso de este fármaco para inducción de ovulación (su único uso aceptado por FDA es el Ca de mama postmenopáusico), debe advertirse a las pacientes de este hecho. Al momento no existe evidencia de malformaciones atribuibles a este fármaco, en un estudio comparativos de gonadotropinas, CC y letrozol Hubo 9 lactantes (de 8 embarazos) en los que se identificaron anomalías congénitas en el siguiente orden: 4 en el grupo de gonadotropinas, 3 en el grupo de clomifeno y 2 en el grupo de letrozol lo que no muestra una diferencia significativa(6),(7),(18)

En el estudio: Letrozol, gonadotropina, o clomifeno para infertilidad inexplicada, muestran que en mujeres con infertilidad inexplicada, la estimulación ovárica con letrozol dio lugar a una frecuencia significativamente menor de gestación múltiple, pero también una menor frecuencia de nacido vivo, en comparación con la gonadotropina, pero no en comparación con clomífero. (32.2% post gonadotropina, 23,3% después de clomifeno (P = 0,02 para la comparación con gonadotropina), y el 18,7% después de la administración letrozol (P <0,001 para la comparación con gonadotropina). (18)

Así mismo, en comparaciones de letrozol vs clomifeno, para pacientes con síndrome de ovario poliquístico; Legro describe como hallazgos: mayor tasa acumulada de nacimientos con letrozol, de 27.5 vs 19% (p=0.007), sin

diferencias en el porcentaje de anomalías congénitas. Además una tasa acumulada de ovulación también mayor en el grupo de letrozol (62%) que en el de clomifeno (48%, $p < 0.001$). No hubo diferencias significativas en pérdidas gestacionales: 32 vs 29% o en embarazos gemelares: 3 y 7% con letrozol y clomifeno, respectivamente. (19),(20)

2.3. Gonadotropinas

Se consideran terapias de segunda línea para la Inducción de la ovulación. En este rubro podemos mencionar las gonadotropinas urinarias (con más amplia experiencia, ya que son el primer producto preparado con este fin) y las gonadotropinas recombinantes, sin embargo sin diferencias significativas en su eficacia. (5)

Dentro de las indicaciones para el uso de estos fármacos encontramos:

- Hipogonadismo Hipogonadotrópico (mismo en que se prefiere preparados “mixtos” de FSH y LH por la ablación preexistente de los niveles de ambas hormonas), ya que son pacientes en que se encuentra afectado el eje Hipotálamo Hipófisis y que por tanto tienen poca probabilidad de responder a otros tratamientos con inductores de ovulación.
- Pacientes resistentes al CC, siendo esto relativamente frecuente en pacientes con SOP, y debiendo en este grupo específico de pacientes, ser cautos en la dosificación administrada para evitar el desarrollo de SHO o embarazo múltiple, por la gran posibilidad de desarrollo multifolicular que existe en ellas (Reportándose hasta tres veces más folículos y óvulos que pacientes normovulatorias con el mismo manejo). (4),(7),(21).

Con la finalidad de disminuir el riesgo de SHO, se sugiere utilizar estos fármacos en protocolos step up de baja dosis (35-75 UI), continuando la dosis inicial por al menos 7 días, y con incrementos subsecuentes pequeños de entre 25 y 37.5 UI. Se reportan mejores tasas de monovulación en protocolos de step up vs step down (68.2% versus 32.0%; $P < 0.0001$). La Hiperestimulación ovárica (definida como más de 3 folículos de al menos 16 mm (4.7% de las pacientes de protocolos de step up vs 36% de protocolos de step down), los dos grupos usaron la misma cantidad de FSH-r, pero la duración fue mayor en el grupo de step up.(11)

Al comparar las gonadotropinas para IO vs CC para este mismo fin, se observa una mayor tasa de embarazo para las primeras (52.1% vs 41.2% $P < 0.021$), con una tasa acumulada de recién nacido vivo de 47.4% vs 36.9% $p=0.031$, ambas calculadas para 3 ciclos de tratamiento. (11).

Debe considerarse previo a su uso, el que no se cuenta con formulaciones orales de las mismas, los costos, y los efectos adversos derivados del uso de estas, como Embarazo múltiple y SHO, así como la necesidad imperante de monitoreo con seguimiento folicular e incluso determinación de niveles de estradiol. (5)

Aunque no hubo diferencia significativa en la incidencia de embarazo clínico, entre gonadotropinas combinadas, CC y letrozol, la tasa de nacidos vivos es mayor con el uso de gonadotropinas. Así como también mayor tasa de cancelación de ciclo y de reacciones adversas graves como el síndrome de Hiperestimulación ovárica (18)

3. OTROS MÉTODOS PARA INDUCCIÓN DE OVULACIÓN

3.1. Drilling Ovárico laparoscópico

La resección ovárica en cuña fue el tratamiento clásico propuesto por Stein para el manejo del SOP, sin embargo este ha sido ampliamente desplazado por el uso de inductores de la ovulación. Sin embargo hay una versión moderna que reemplaza la resección en cuña y es el drilling por laparoscopia que beneficia a un grupo seleccionado de pacientes quienes no pueden acceder a tratamientos con gonadotropinas en ciclos de FIV, cuando demuestran resistencia al Citrato de clomifeno. Este procedimiento es efectivo durante pocos meses después del procedimiento, y la tasa de embarazo múltiple es la más baja entre los métodos de inducción de la ovulación. Aproximadamente 50% de las mujeres tienen un nacido vivo y 16% aborto tras el procedimiento. Se documentan adherencias posoperatoria. Los autores recomiendan realizar no más de 4 a 10 punciones, pues un mayor número de ellas puede asociarse a falla ovárica prematura. (6)

Esta medida es solamente efectiva por unos meses, siendo la tasa de embarazo múltiple la más baja de los tratamientos disponibles para inducción de ovulación y reportándose tasas de hasta 50% de recién nacidos vivos en algunos estudios. (6)

Se ha considerado una terapia de segunda línea en pacientes con SOP resistentes a CC, y habitualmente solamente se llega a utilizar, al coexistir con otras indicaciones quirúrgicas (5). Debe considerarse el costo derivado de este procedimiento, los riesgos asociados a esta y cualquier intervención quirúrgica, el riesgo de formación de adherencias, y la probabilidad de afección a la función ovárica a largo plazo, por la disminución de la reserva folicular. Otro punto importante sería el costo, ya que no se ha demostrado una diferencia significativa en tasas de embarazo al comparar esta medida con la IO con CC

(misma que resulta un tratamiento de bajo costo y buena eficacia), sin las desventajas ya mencionadas. No se ha demostrado superioridad de este abordaje al compararlo con la combinación de metformina con CC, en embarazo (OR 0.88 95% IC, 0.53-1.47) o tasa de embarazo (OR 0.95, IC 95% 0.6-1.54) .Por tanto, antes de ofrecer este tipo de tratamientos, deben considerarse detenidamente sus desventajas, si bien no contamos con estudios apropiados de sus consecuencias a largo plazo, motivo por el cual, no podemos recomendar su uso para este fin. (5)

No se recomienda usar de manera concomitante con gonadotrofinas, salvo hasta seis meses después de realizado el procedimiento, por incremento de embarazos múltiples (22).

Un metanálisis no encontró diferencias significativas en tasas de embarazo, recién nacido vivo o aborto espontáneo con este tratamiento comparado con IO con CC, tamoxifeno, gonadotropinas o letrozol, e incluso menciona una menor tasa de recién nacido vivo posterior a este tratamiento al compararlo con IO con CC y metformina (OR 0.13 95%IC 0.03-0.52)(11).

3.2. TRATAMIENTOS ADYUVANTES

CC y hCG

Se ha descrito beneficio al utilizar hCG en pacientes con infertilidad inexplicables o con factor masculino asociado, para desencadenar la ovulación. Sin embargo los metanálisis han fallado en probar este beneficio, y puede ser suficiente solamente el tomar medidas para monitorizar la ovulación, y solamente emplear hCG en aquellos casos en que se quiera programar una Inseminación artificial (IAH) con este procedimiento. (11).

CC y Metformina

El uso de la metformina como una opción terapéutica para el SOP y la inducción de la ovulación en el mismo, fue reportada por primera vez en un estudio piloto en 1994 por Velázquez y colaboradores (23), al observarse que muchas de las pacientes con SOP presentaban resistencia a la insulina e intolerancia a los carbohidratos, se esperaba que el uso de agentes sensibilizantes a la insulina resultaría en un gran adelanto en el manejo de la infertilidad anovulatoria, sin embargo han fallado en demostrar un beneficio claro a este respecto(4).

La metformina ha demostrado regular el ciclo menstrual en 1-3 meses de tratamiento en pacientes anovulatorias con SOP, efectos dependientes del IMC y la resistencia a la insulina. (11).

El metanálisis de Palomba(24) no encontró mayor eficacia en la metformina que en el CC para inducción de la ovulación (OR 1.55 95% IC 0.4-5.99), embarazo clínico (OR 1.22 95% IC 0.23-6.55) o recién nacido vivo (OR 1.17 IC 95% 1.16 – 8.61) (Cabe mencionar que al momento el gold standard de tratamiento lo constituye el CC, por lo que un estudio apropiado siempre tendría que comparar cualquier otro fármaco con este para poder demostrar un beneficio real) sin embargo un estudio de Cochrane reciente,(25) reporta que el uso de metformina sola, era mejor que el placebo o no dar tratamiento para ovulación (OR 1.81 95% IC, 1.13-2.93) y embarazo clínico (OR 2.31 IC 95% 1.52-3.51), pero no para Recién nacido vivo (OR 1.8 95% IC 0.52-6.16). Las dosis habituales de este medicamento son entre 1500 y 2000mg al día, distribuidos habitualmente en 2 dosis.

Deben resaltarse también los efectos adversos de estos fármacos, a saber náusea, vómito y diarrea, sin embargo estos pueden minimizarse al realizar inicios con dosis bajas y escalonadas hasta llegar a la meta terapéutica en periodos de hasta 3 a 4 semanas.

El manejo simultáneo de estos medicamentos ha sido ampliamente estudiado, existiendo controversia en las conclusiones, y sin evidencia suficiente a favor de su uso para inducción de la ovulación. En el metanálisis de Palomba esta terapia combinada no difería del CC sin adyuvantes en tasa de ovulación (OR 0.84 IC 95% 0.6-1.18), embarazo clínico (OR 0.84 95% IC 0.62-1.15) o Recién nacido vivo (OR 0.99 IC 95% 0.7-1.4), sin embargo puede ser considerado en pacientes con SOP que han demostrado ser resistentes al tratamiento con CC, o que presentan IMC mayores a 30 kg/m².(24)

El uso de la metformina como adyuvante en el subgrupo de pacientes “resistentes” al CC pudiera también estar justificado, existiendo metanálisis que reportan aumento significativo de la tasa de embarazo (OR 6.82 IC 95% 3.59-12.96), embarazo clínico (OR 2.67 IC 95% 1.45-4.94) pero no en recién nacido vivo (OR 1.74 95%IC 0.79-3.86) (4)

Cabe mencionar que el uso de metformina en mujeres con SOP manejadas con inducción de la ovulación mediante gonadotropinas, ha demostrado en algunos estudios aumentar la tasa de embarazo y recién nacido vivo (P:0.0001 y 0.020 respectivamente) y reducir la tasa de cancelación de ciclo. (4)

Inductores de ovulación y Antagonistas de GNRH:

La luteinización prematura va en detrimento de la calidad del oocito, afecta la fertilización y así mismo las tasas de implantación, por lo tanto dada la experiencia de los resultados de protocolos antagonistas en alta complejidad se ha intentado su uso en estimulación ovárica para tratamientos de baja complejidad con protocolos de gonadotrofinas para inseminación intrauterina. Se sabe que la luteinización prematura puede presentarse hasta en el 20% de los ciclos, puesto que alcanzar 2 o incluso 3 folículos dominantes puede provocar un pico de estradiol que desencadene una elevación en LH. Por ello se realizó en 2013 una revisión sistemática que incluyó varios RTC que muestran que el uso de antagonistas iniciado cuando el folículo dominante alcanza 13-14 mm y hasta el día del gatillo; puede decrementar la posibilidad de luteinización prematura y elevar la tasa de embarazo clínico en un 42%, sin embargo los resultados fueron encontrados en el subgrupo de pacientes con SOP, sin embargo se necesitan más estudios en grupos más grandes para tener una conclusión definitiva, sobre todo en pacientes con SOP. (26)

4. FACTORES PREDICTORES DE RESPUESTA A IO

Se ha observado que las pacientes que no responden a la terapéutica primaria con IO con CC tienden a presentar amenorrea, índices de masa corporal mayores (31.3 +/- 2.6 kg/m²), mayor índice de grasa abdominal (circunferencia abdominal mayor a 94.9 cm o grasa total abdominal medida por TAC mayor a 95.5 cm²), mayor resistencia a la insulina (HOMA mayor a 4.5), hiperandrogenismo, niveles de AMH mayores (mayor a 4.3 ng/ml), volúmenes ováricos mayores (11.7 cm³) y pulsatilidades ováricas estromales más bajas.(12).

5. MÉTODOS PARA MONITOREO DE LA OVULACIÓN

Debe tomarse en cuenta que al llevarse a cabo una inducción de ovulación, cobra especial importancia el establecer el momento de la misma, de manera que se pueda aconsejar a la pareja acerca del mejor periodo de búsqueda de embarazo o incluso en casos específicos programar una IAH. (6).

Temperatura basal corporal

La base fisiológica de este método lo constituye el aumento de temperatura basal causado por los niveles altos de progesterona posterior a la ovulación. Este es un método sencillo de detectar la ovulación, sin embargo su principal desventaja es que solo puede confirmarse ovulación de manera retrospectiva y su uso suele ser tedioso y poco exacto. (6)(7).

Detección del pico urinario de LH

Existen pruebas caseras para este fin, siendo un método sencillo y relativamente confiable, basado en la detección del pico de LH previo a la ovulación, y permitiendo predecir la misma, sin embargo su uso puede estar limitado en pacientes que se encuentran en tratamiento de IO, ya que pueden presentar niveles altos endógenos de LH, que repercuten en la aparición de pruebas persistentemente positivas o ambivalentes(6),(7).

Medición de progesterona sérica

Puede llevarse a cabo para monitorear la ovulación, siendo el momento ideal en la fase lútea media del ciclo, y esperando niveles de 3 a 10 ng/ml como confirmatorios de esta. Su principal desventaja consiste en ser un método retrospectivo de evaluación, que permite confirmarla, más no predecirla, sin embargo puede utilizarse de manera confiable para establecer el tratamiento subsecuente a seguir.(6),(7).

Seguimiento folicular

El seguimiento ultrasonográfico suele ser el gold standard de seguimiento en procedimientos reproductivos, sin embargo sus principales desventajas son la necesidad de personal capacitado, y el costo generado por el mismo. Puede desencadenarse la ovulación mediante la administración exógena de hCG con base en esto cuando el folículo dominante mide entre 20 y 28mm (Al usar CC, ya que al utilizar gonadotropinas se toma en cuenta un diámetro de entre 18 y 20 mm para este fin), siendo esto útil para programar una IAH

Cabe mencionar que como todo manejo médico, esto debe ser individualizado con base en los recursos disponibles y poblaciones específicas que se manejen, pudiendo el seguimiento folicular ofrecernos ventajas importantes al respecto, ya que es útil para predecir la ovulación antes de que esta se lleve a cabo, y permite disminuir la posibilidad de embarazo múltiple, al poder observar el desarrollo ovular y tomar decisiones de acuerdo al mismo. (7).

6. USO DE PROGESTERONA PARA SOPORTE DE FASE LÚTEA

Es ampliamente conocido que la progesterona es necesaria para activar la receptividad endometrial, siendo la encargada de inducir cambios secretorios y regulación positiva de factores para la implantación. Así mismo, sabemos que pueden existir disrupciones iatrogénicas en el eje hipotálamo hipófisis durante la inducción de la ovulación y la hiperestimulación ovárica controlada, que condicionen fases lúteas cortas con disminución en las concentraciones habituales de progesterona, llegando esto a reportarse hasta en 20% de las mujeres que cursan con IO mediante Gonadotropinas, y siendo esto la base para el soporte exógeno de fase lútea.

No se ha encontrado beneficio en embarazo clínico por ciclo de brindar soporte de fase lútea con progesterona exógena en pacientes recibiendo CC (OR 0.89 95%IC 0.47-1.67), así como en los que recibieron terapia combinada con CC y hMG (OR 1.34 95%IC 0.81-2.23), sin embargo se demuestra beneficio al utilizarlo en IO con gonadotropinas exógenas (OR 1.77 95% IC 1.2-2.6) (27)

Los hallazgos anteriores pudiendo ser explicados por el incremento en los niveles de LH secundarios al uso de CC, que incluso pueden observarse a pesar de la administración de antagonistas de GnRH, resultando en un aumento dosis respuesta de los niveles de progesterona en fase lútea con respecto al estrógeno sérico, comparado con la disminución franca observada en ciclos con gonadotropinas(24).

Pero en el estudio prospectivo, aleatorio y controlado de Bjuresten, La tasa de recién nacido fue significativamente mayor en el grupo de estudio que uso progesterona vaginal micronizada, 400 mg dos veces al día, que en el grupo control, 30% frente al 20%. En el resto de tasas, aborto temprano, embarazo clínico y aborto espontáneo no hubo diferencias significativas. (23)

7. COMPLICACIONES DE LA INDUCCIÓN DE LA OVULACIÓN

Formación de quistes ováricos residuales

Es relativamente común observar la presencia de quistes ováricos posterior al tratamiento. Muchos estudios han demostrado que los anticonceptivos orales no son efectivos en lograr la resolución de estos quistes y que la mayoría se resuelve espontáneamente entre 1 y 3 ciclos menstruales posterior a su aparición, por lo que el manejo indicado suele ser conservador (6).

Embarazo de alto orden

La incidencia de embarazo gemelar asociado al uso de CC es de entre 3 y 13%. Las estrategias para reducir esta complicación potencialmente grave son la cancelación del ciclo si se encuentran más de 2 folículos preovulatorios, o ante la detección de niveles de estradiol mayores a 1000 pg/ml. Puede también en estos casos llevarse a cabo la aspiración de folículos supernumerarios o cambiar el tratamiento a FIV en caso necesario.(6)

Síndrome de Hiperestimulación ovárica (SHO)

Esta es una complicación seria y potencialmente mortal de cualquier tratamiento reproductivo, sin embargo su incidencia en Inducción de la ovulación es rara. Debe tomarse especial precaución a este respecto en pacientes con SOP, más aun si se utilizan gonadotropinas para el tratamiento (6)

Riesgo de Cáncer

Dada la incidencia actual de cáncer y lo grave de esta patología, múltiples parejas acuden a consulta con dudas a este respecto. Todos los estudios del tema son retrospectivos, encontrándose conclusiones contradictorias, fundamentalmente por la posibilidad de que sea la infertilidad por sí mismo, un factor de riesgo para este desenlace, sin embargo aparentemente la incidencia de cáncer ovárico invasivo no aumenta en este subgrupo de pacientes (6).

8. CONCLUSIONES

- El primer punto de abordaje para las pacientes con infertilidad anovulatoria, lo constituye el cambio en estilo de vida, la adición de dieta y ejercicio para lograr reducción ponderal (en aquellas que lo necesiten) e índices de masa corporal apropiados, que incluso pueden permitir el desarrollo de una ovulación (y por tanto, embarazo) de manera espontánea
- El gold standard para la inducción de la ovulación lo sigue constituyendo actualmente el Citrato de Clomifeno, sin embargo en casos específicos y con las precauciones pertinentes pueden utilizarse otros medicamentos considerados actualmente de segunda línea como el letrozol y las gonadotropinas. Se sugiere siempre la realización de seguimiento folicular al menos en el primer ciclo de Inducción de ovulación, para minimizar los riesgos de SHO y embarazo múltiple y mejorar los resultados
- La pobre eficacia y los efectos secundarios del citrato de clomifeno hacen necesaria la búsqueda de otras terapias, donde Letrozol se plantea como una alternativa en el tratamiento de la infertilidad asociada a SOP, con estudios que muestra total acumulado de recién nacidos vivos significativamente mayor. Pero se sugiere la necesidad de estudios de mayor tamaño para analizar el perfil de seguridad de letrozol.
- De acuerdo a cada caso en particular, debe procurarse que el tratamiento reproductivo sea escalonado y específico, de manera tal que se promueva un menor riesgo y coste económico del mismo para conseguir el resultado deseado.
- El uso de antagonistas en protocolos de inducción de la ovulación de baja complejidad usando gonadotrofinas es una estrategia que ha demostrado beneficio especialmente en pacientes que no tienen síndrome de ovario poliquístico, aumentando las tasas de embarazo clínico sin elevar el riesgo de SHO.

9. Bibliografía:

1. Te Velde ER, Pearson PL. The variability of female reproductive ageing. Vol. 8, Human Reproduction Update. 2002. p. 141–54.
2. Allen NC, Herbert CM, Maxson WS, Rogers BJ, Diamond MP, Wentz AC. Intrauterine insemination: a critical review. *Fertil Steril* [Internet]. 1985;44(5):569–80. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3902513>
3. Abu Hashim H, Ombar O, Abd Elaal I. Intrauterine insemination versus timed intercourse with clomiphene citrate in polycystic ovary syndrome: a randomized controlled trial. *Acta Obs Gynecol Scand* [Internet]. 2011;90(4):344–50. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/store/10.1111/j.1600-0412.2010.01063.x/asset/j.1600-0412.2010.01063.x.pdf?v=1&t=ikyu7pkw&s=65c5001716c5e4e99b046f48d83a66d109d0e064>
4. Abu Hashim H. Twenty years of ovulation induction with metformin for PCOS; What is the best available evidence? Vol. 32, *Reproductive BioMedicine Online*. Elsevier Ltd; 2016. p. 44–53.
5. Perales-Puchalt A, Legro RS. Ovulation induction in women with polycystic ovary syndrome. Vol. 78, *Steroids*. 2013. p. 767–72.
6. Bhagavath B, Carson SA. Ovulation induction in women with polycystic ovary syndrome: An update. In: *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2012. p. 195–8.
7. Von Hofe J, Bates GW. Ovulation Induction. *Obs Gynecol Clin North Am* [Internet]. 2015;42(1):27–37. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25681838>
8. Karimzadeh MA, Javedani M. An assessment of lifestyle modification versus medical treatment with clomiphene citrate, metformin, and clomiphene citrate-metformin in patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* [Internet]. 2010;94(1):216–20. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2009.02.078>
9. Clark a M, Thornley B, Tomlinson L, Galletley C, Norman RJ. Weight loss in obese infertile women results in improvement in reproductive outcome for all forms of fertility treatment. *Hum Reprod* [Internet]. 1998;13(6):1502–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9688382>
10. Tourgeman DE. Ovulation induction is not the same as superovulation: The effect of selective estrogen receptor modulators and aromatase inhibitors. *Fertil Steril*. 2003;80(6):1333–4.
11. Birch Petersen K, Pedersen NG, Pedersen AT, Lauritsen MP, la Cour

- Freiesleben N. Mono-ovulation in women with polycystic ovary syndrome: a clinical review on ovulation induction. *Reprod Biomed Online* [Internet]. 2016;32(6):563–83. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S147264831630030X>
12. Ellakwa HE, Sanad ZF, Hamza HA, Emara MA, Elsayed MA. Predictors of patient responses to ovulation induction with clomiphene citrate in patients with polycystic ovary syndrome experiencing infertility. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*. 2015;
 13. Daly DC, Walters CA, Soto-Albors CE, Tohan N, Riddick DH. A randomized study of dexamethasone in ovulation induction with clomiphene citrate. *Fertil Steril* [Internet]. 1984;41(6):844–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6233176>
 14. Casanueva FF, Molitch ME, Schlechte JA, Abs R, Bonert V, Bronstein MD, et al. Guidelines of the Pituitary Society for the diagnosis and management of prolactinomas. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006;65(2):265–73.
 15. Costello MF, Eden JA. A systematic review of the reproductive system effects of metformin in patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2003;79(1):1–13.
 16. Thessaloniki T, Pcos EA, Workshop C, March G, Tarlatzis BC, Fauser B, et al. Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* [Internet]. 2008;89(3):505–22. Available from: <Go to ISI>://WOS:000254026700003\nhttp://www.fertstert.org/article/S0015-0282(07)03661-8/pdf
 17. Franik S, Kremer JAM, Nelen WLDM, Farquhar C, Marjoribanks J. Aromatase inhibitors for subfertile women with polycystic ovary syndrome: Summary of a Cochrane review. Vol. 103, *Fertility and Sterility*. Elsevier Inc.; 2015. p. 353–5.
 18. Diamond MP, Legro RS, Coutifaris C, Alvero R, Robinson RD, Casson P, et al. Letrozole, Gonadotropin, or Clomiphene for Unexplained Infertility. *N Engl J Med* [Internet]. 2015;373(13):1230–40. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4739644&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 19. Piña-aguilar RE, Moreno-garcía JD. El surgimiento del letrozol como fármaco de elección en el tratamiento del síndrome de ovario poliquístico The rise of letrozole as the drug of election in the treatment of polycystic ovary syndrome. 2015;141–4.
 20. Legro RS, Brzyski RG, Diamond MP, Coutifaris C, Schlaff WD, Casson P, et al. Letrozole versus Clomiphene for Infertility in the Polycystic Ovary Syndrome. *N Engl J Med* [Internet]. 2014;371(2):119–29. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4175743&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 21. Saleh SE, Ismail MT, Elshmaa NS. The efficacy of converting high response - Ovulation induction cycles to in vitro fertilization in patients

with PCOS. Middle East Fertil Soc J. 2014;19(1):51–6.

22. Nölting M, Gulluzzo L, Pérez M, Correa M, López C, Miechi H, et al. Consenso sobre síndrome de ovario poliquístico. Fed Argentina Soc Obstet Y Ginecol [Internet]. 2011;10:69–76. Available from: http://www.fasgo.org.ar/archivos/consensos/ovario_poliq.pdf
23. Bjuresten K, Landgren BM, Hovatta O, Stavreus-Evers A. Luteal phase progesterone increases live birth rate after frozen embryo transfer. Fertil Steril. 2011;95(2):534–7.
24. Palomba S, Falbo A, La Sala GB. Metformin and gonadotropins for ovulation induction in patients with polycystic ovary syndrome: a systematic review with meta-analysis of randomized controlled trials . Reprod Biol Endocrinol. 2014;12:3.
25. Tang T, Lord JM, Norman RJ, Yasmin E, Balen AH. Insulin-sensitising drugs (metformin, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for women with polycystic ovary syndrome, oligo amenorrhoea and subfertility. Cochrane Database Syst Rev. 2010;(1):CD003053.
26. Luo S, Li S, Jin S, Li Y, Zhang Y. Effectiveness of GnRH antagonist in the management of subfertile couples undergoing controlled ovarian stimulation and intrauterine insemination: A meta-analysis. PLoS One. 2014;9(10).
27. Ebrahimi M, Asbagh FA, Darvish S. The effect of luteal phase support on pregnancy rates of the stimulated intrauterine insemination cycles in couples with unexplained infertility. Int J Fertil Steril. 2010;4(2):51–6.