



Infertilidad, tratamientos de baja complejidad

Infertility, low-complexity treatments

Claudia Marcela Hernández González,*
Alejandro Sánchez Aranda,† Alberto Kably Ambe§

Resumen

Se estima que 21% de las parejas infériles se debe a anovulación y oligoovulación. La inducción a la ovulación se refiere al tipo de estimulación ovárica para mujeres con anovulación, que apunta a reestablecer la fertilidad normal mediante la generación de ciclos normoovolutorios. En esta revisión literaria se describen los tratamientos de baja complejidad; inducción a la ovulación, inseminación intrauterina sola e inducción a la ovulación e inseminación intrauterina; los medicamentos para inducción a la ovulación, así como indicaciones y dosis.

Palabras clave: Infertilidad, infertilidad anovulatoria, tratamiento de infertilidad anovulatoria.

Summary

It is estimated that 21% of infertile couples are due to anovulation and oligoovulation. Ovulation induction refers to the type of ovarian stimulation for women with anovulation that aims to restore normal fertility by generating normoovolulatory cycles. This literary review describes low complexity treatments; ovulation induction, intrauterine insemination alone and ovulation induction and intrauterine insemination; Ovulation induction medications, as well as indications and doses.

Keywords: Infertility, anovulatory infertility, therapy anovulatory infertility.

INTRODUCCIÓN

La infertilidad es una condición médica única, porque involucra a una pareja, en lugar de a una sola persona. Se define como la incapacidad de una pareja para concebir después de 12 meses de relaciones sexuales regulares, sin el uso de anticonceptivos en mujeres menores de 35 años; y después de seis meses de relaciones sexuales regulares sin uso de anticonceptivos en mujeres de 35 años o más.¹

Se estima que 21% de las parejas infériles se debe a anovulación y oligoovulación. La clasificación de los trastornos de ovulación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) se describe en la *Tabla 1*.²

Los tratamientos más comunes utilizados contra la infertilidad y sus indicaciones fueron descritos en el 2012 por el Consenso Nacional Mexicano de Reproducción Asistida:

- Inducción de la ovulación sola - anovulación.
- Inseminación intrauterina sola - problemas para el coito, factores inmunológicos, factores cervicales, factores masculinos limítrofes.
- Inducción de la ovulación e inseminación intrauterina- Infertilidad inexplicada, endometriosis leve a moderada, factores masculinos limítrofes.
- Transferencia intratubárica de gametos - infertilidad inexplicada, endometriosis leve a moderada.
- Fertilización *in vitro* - infertilidad tubárica, endometriosis moderada a severa, infertilidad masculina, falla ante otros tratamientos para la infertilidad.
- Donación de ovocitos - falla primaria o secundaria ovárica, alteraciones genéticas familiares, múltiples tratamientos de infertilidad no exitosos.³

www.medicgraphic.org.mx

* Ginecología y Obstetricia. Alta Especialidad en Infertilidad y Reproducción Asistida. Hospital Ángeles Lomas.

† Ginecología y Obstetricia. Biología de la Reproducción Humana. Coordinador Clínico del Centro Mexicano de Fertilidad (CEPAM).

§ Director del Centro Mexicano de Reproducción Humana. Centro Especializado para la Atención de la Mujer (CEPAM), Profesor Titular

del Curso de Alta Especialidad en Infertilidad y Reproducción Humana, CEPAM; UNAM.

Correspondencia:

Dr. Alberto Kably Ambe

Correo electrónico: drkably@gmail.com

www.medicgraphic.com/actamedica

Tabla 1: Clasificación de los trastornos de ovulación.

Grupo I. Hipogonadismo hipogonadotrófico
Hipogonadismo hipogonadotrópico idiopático
Síndrome de Kallmann (deficiencia de gonadotropina aislada y anosmia)
Disfunción hipotalámica funcional (por ejemplo, pérdida excesiva de peso, anorexia nerviosa, ejercicio, estrés, medicamentos, iatrogénicos)
Tumor hipofisario, infarto de hipófisis (por ejemplo, síndrome de Sheehan)
Grupo II. Disfunción ovárica normogonadotrófica normogónica
Síndrome de ovario poliquístico
Grupo III. Hipogonadismo hipergonadotrófico (insuficiencia ovárica)
Genético (por ejemplo, el síndrome de Turner)
Causas autoinmunes
Infección (por ejemplo, paperas ooforitis)
Iatrogénico (por ejemplo, menopausia quirúrgica, postradioterapia o quimioterapia)
Idiopático

En este artículo revisaremos los tratamientos de baja complejidad; inducción a la ovulación, inseminación intrauterina sola e inducción a la ovulación e inseminación intrauterina.

ESTIMULACIÓN OVÁRICA E INDUCCIÓN A LA OVULACIÓN

La estimulación ovárica es un componente central de muchas terapias de infertilidad. La inducción a la ovulación se refiere al tipo de estimulación ovárica, para mujeres con anovulación, que apunta a reestablecer la fertilidad normal mediante la generación de ciclos normoovulatorios (es decir, para imitar la fisiología e inducir la selección de un solo folículo dominante y la ovulación). La anovulación representa uno de los pocos estados de infertilidad absoluta, pero se pueden lograr excelentes tasas de embarazo acumulativas si se restaura la ciclicidad menstrual normal.⁴

FÁRMACOS INDUCTORES A LA OVULACIÓN

Los inductores de ovulación constituyen la intervención más utilizada en una pareja subfértil. El objetivo de la inducción a la ovulación es el desarrollo de un sólo folículo, por lo que se recomienda monitorizar el crecimiento folicular con ultrasonido vaginal. Los principales inductores de ovulación se clasifican de la siguiente manera:

1. Fármacos de administración oral
 - a. Antiestrógenos: citrato de clomifeno y tamoxifeno
 - b. Inhibidores de la aromatasa: letrozol y anastrazol
2. Fármacos de administración parenteral
 - a. Gonadotropinas - tratamiento de segunda línea⁵

Citrato de clomifeno (CC)

El clomifeno es el ovulógeno oral más antiguo y más utilizado; se trata de un derivado de trifeniletileno no esteroideo, que actúa como un antagonista competitivo del estradiol β 17 en cuanto al complejo del receptor nuclear. En relación con el hipotálamo, CC se une y agota los receptores de estrógeno, provocando inhibición del efecto de retroalimentación negativa del estradiol circulante, que a su vez aumenta la frecuencia del pulso de la GnRH hipotalámica. Esto provoca un aumento de la producción de LH y FSH en la glándula hipófisis. En mujeres con síndrome de ovario poliquístico, la CC es altamente efectiva para inducir la ovulación.⁶

La dosis inicial habitual es de 50-100 mg/día durante cinco días, iniciando del día dos al cinco del ciclo. Aproximadamente 46 a 52% ovulan con 50 mg/día, 21 a 22% ovulan con 100 mg/día y 8 a 12% necesitarán 150 mg/día. Hasta 71-87.5% de los embarazos ocurren en los primeros tres ciclos; debido a esto, no se recomienda el tratamiento más allá de seis ciclos.⁷

Inhibidores de la aromatasa

Los inhibidores de la aromatasa actúan a dos niveles: a nivel central, la disminución de los estrógenos circulantes ejerce en la hipófisis una retroalimentación negativa sobre la producción y liberación de gonadotropinas. Esto conduce a un aumento de la secreción de gonadotropinas, que estimula el crecimiento de los folículos ováricos. Por otro lado, a nivel periférico, la inhibición de la aromatasa conduce a una acumulación temporal de andrógenos intraováricos.

Las posibilidades de tener un crecimiento monofolicular son mayores con los IA, en comparación con el clomifeno, ya que el aumento del nivel de estradiol hacia la fase folicular media reduce los niveles de FSH, lo que permite que sólo los folículos con el mayor número de receptores de FSH mantengan el crecimiento, mientras que los otros experimentan atresia. La inducción de la ovulación con letrozol muestra una tasa de ovulación de 70 a 84% y una tasa de embarazo de 20 a 27% por ciclo. La dosis más común de letrozol utilizada es de 2.5-5 mg durante cinco días, del día tres al siete del ciclo.⁸

Un estudio multicéntrico, doble ciego de gran tamaño de muestra publicado en 2014, realizado por

la red de medicina reproductiva NICHD, comparó letrozol y CC como tratamiento de primera línea en 750 mujeres diagnosticadas con síndrome de ovarios poliquísticos (SOP), y de manera sorprendente informó una tasa de nacimientos vivos acumulada de 28 contra 19%, respectivamente. El letrozol puede considerarse la primera línea de tratamiento para la inducción de la ovulación en el SOP.⁹

INDUCCIÓN DE LA OVULACIÓN

La inducción de la ovulación, en el sentido estricto del término, se refiere al desencadenamiento de la ovulación, es decir, la ruptura del folículo de Graaf de la preovulación y la liberación del ovocito. En un ciclo menstrual espontáneo, es provocada cuando el folículo dominante eleva las concentraciones de estrógenos, provocando un pico de LH, el cual desencadena la ovulación. Ésta puede ser monitorizada con kit casero de predicción de la ovulación, que detecta un incremento de LH en orina, que ocurre de 24-26 horas previas a la ovulación.

Los fármacos más utilizados en ciclos de inducción a la ovulación que desencadenan la ovulación, se describen en la *Tabla 2*. Éstos se indican cuando al realizar seguimiento folicular se cuenta con folículos maduros de >18 mm.¹⁰

COITO PROGRAMADO

Tiene como finalidad concentrar las relaciones sexuales en los días fértiles de la pareja, éstas deberán ser programadas dos días posteriores a la ovulación; tiene como ventajas comodidad para la pareja, no existe riesgo de hiperestimulación y poco riesgo de embarazo múltiple. Sin embargo, la tasa de gestación asociada a estos tratamientos es baja, cerca de 15%.¹¹

INSEMINACIÓN INTRAUTERINA (IIU)

La inseminación es un procedimiento de reproducción asistida de baja complejidad, el procedimiento se refiere a la colocación de esperma, después de un procedimiento de capacitación en el laboratorio, en la cavidad uterina justo antes de la ovulación. El fundamento de la IIU es facilitar la disponibilidad de un mayor número de espermatozoides móviles para la fertilización del ovocito cerca del sitio de fertilización que pasa por alto el cuello uterino. La IIU debe cronometrarse con precisión con la ovulación para que el ovocito esté disponible cuando se realice la inseminación. La estimulación ovárica facilita el momento óptimo de la inseminación intrauterina. En mujeres sometidas a IIU, el punto final deseado de la estimulación ovárica es tener dos folículos dominantes para aumentar la probabilidad de concepción con un pequeño riesgo de embarazo múltiple y síndrome de hiperestimulación ovárica.¹²

La inseminación intrauterina con estimulación ovárica se recomienda como tratamiento de primera línea en parejas con diagnóstico de infertilidad inexplicable y hombres con un recuento total de espermatozoides móviles de más de 10 millones y un pronóstico de embarazo espontáneo < 30% en un año.¹³

Las indicaciones de IIU descritas en el 2012 por el Consenso Nacional Mexicano de Reproducción Asistida se enumeran en la *Tabla 3*.³

Para realizar IIU se deben cumplir ciertos requisitos: permeabilidad tubaria comprobada por histerosalpingografía (HSG sensibilidad 93% y especificidad 90%), o laparoscopia y recuento de espermatozoides > 3 millones de espermatozoides móviles progresivos post-capacitación.¹⁰

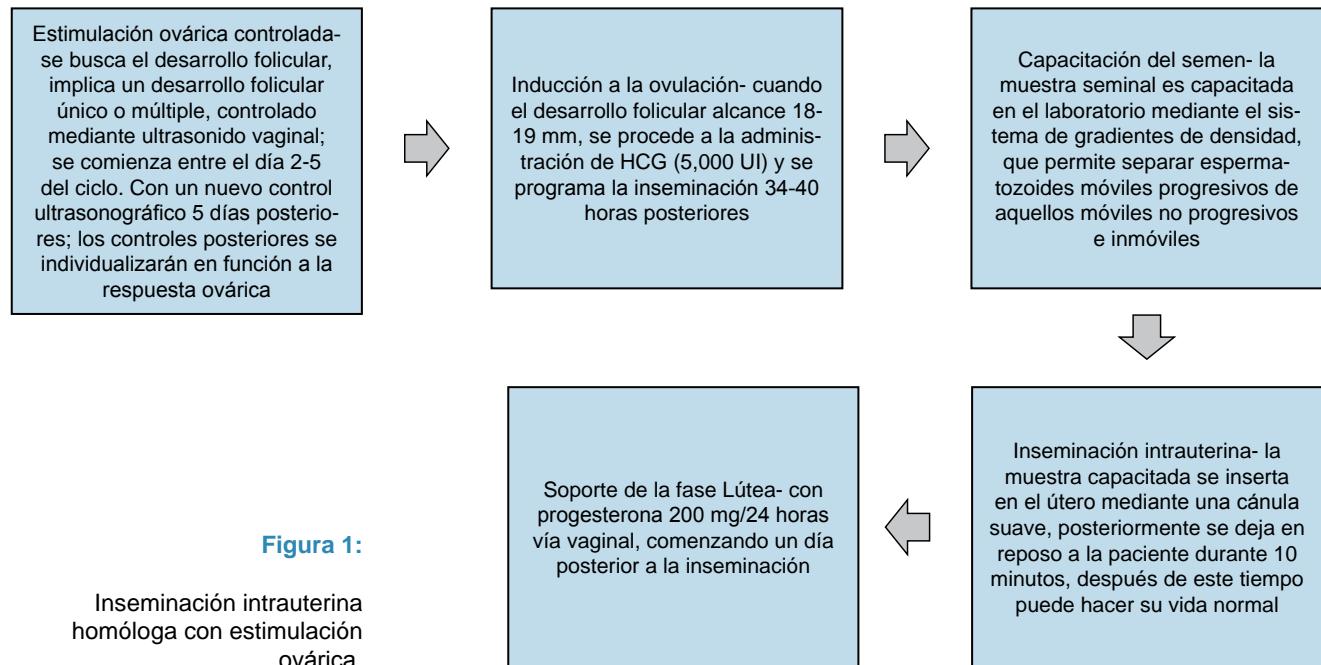
La IIU puede realizarse en ciclos naturales o en combinación con estimulación ovárica. La IIU combinada con la estimulación ovárica produce tasas de embarazo más altas en comparación con la IUI en el ciclo natural. Una

Tabla 2: Fármacos que desencadenan ovulación.

Fármaco	Descripción y dosis
Gonadotropina coriónica humana urinaria (HCG) o recombinante (rHCG)	Debido a su semejanza estructural y biológica con la LH, se utiliza para simular su pico, y desencadenar ovulación; su administración permite conocer con exactitud el momento de la ovulación entre 37-38 horas posteriores a su administración. La dosis HCG 5,000-10,000 UI o rHCG 250 µg por vía subcutánea.
Hormona Luteinizante recombinante (rLH)	Provoca y mantiene la luteinización, se utiliza en pacientes con antecedente de SHO o con riesgo de padecerlo
Agonista de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH)	Produce secreción endógena de FSH y LH, con una duración de la fase lútea similar a los ciclos con HCG. Las dosis utilizadas triptorelina 0.2 mg o leuprorelina 0.5 mg

Tabla 3: Indicaciones para inseminación intrauterina.

Indicaciones masculinas	Indicaciones femeninas
<ul style="list-style-type: none"> • Imposibilidad para depositar el eyaculado en la vagina, por hipospadias, impotencia, eyaculación retrógrada, trastornos neurológicos • Preservación de la fertilidad (semen congelado previo a tratamiento médico o quirúrgico de tumores testiculares) • Hipospermia (< 1 mL) • Alteraciones del seminograma (oligoastenozoospermia, teratozoospermia $< 4\%$, toxinas en el plasma seminal) 	<ul style="list-style-type: none"> • Anomalías anatómicas cervicales • Infertilidad por factor endocrino-ovárico (disfunción ovulatoria) • Endometriosis estadios I o II (mínima o leve) • Infertilidad por factores inmunológicos, inexplicable • Vaginismo o imposibilidad orgánica femenina



revisión sistemática realizada por Verhulst y colaboradores sugiere que la IIU, combinada con la estimulación ovárica, tiene más probabilidades de resultar en un nacimiento vivo que la IUI en el ciclo natural (OR 2.0, IC 95% 2.0-3.5).¹⁴

- 1) Ciclos naturales (no estimulados) son más apropiados para pacientes con disfunción eyacularia, vaginismo o infertilidad por factor cervical, se deben comprobar previamente ciclos ovulatorios. Una vez que se documenta el aumento de LH en la orina de la primera mañana, la IIU se realiza al día siguiente.
- 2) Ciclos estimulados: la hiperestimulación ovárica controlada se usa comúnmente con la IIU para el tratamiento de la infertilidad en parejas con infertilidad inexplicable. Se utilizan inductores a la ovulación; citrato de clomife-

no, inhibidor de la aromatasa-letrozol o gonadotropinas inyectables.¹⁵

En cuatro ensayos aleatorios de pacientes con subfertilidad inexplicable, las tasas de embarazo fueron mayores cuando la IIU se realizó en ciclos estimulados que en ciclos naturales (OR 2.14, IC 95% 1.26-3.61; 25 versus 14%).¹²

La IIU también se puede clasificar por el origen de los espermatozoides como homóloga o conyugal (de su esposo o pareja), heteróloga o de donante.³

La IIU homóloga consta de: estimulación ovárica controlada, inducción a la ovulación, capacitación del semen, inseminación intrauterina y soporte de la fase lútea, se describe en la *Figura 1*.

Las indicaciones para inseminación con muestra heteróloga: por el lado masculino a) azoospermia total, enfer-

medad genética, sin aceptación de diagnóstico genético preimplantacional, enfermedades de transmisión vertical (por ejemplo, SIDA). Por el lado femenino a) incompatibilidad de Rh con isoimunización previa; b) mujeres solteras o lesbianas con deseo de procrear.

REFERENCIAS

1. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril*. 2008; 99 (2): 63.
2. Li RH, Ng EH. Management of anovulatory infertility. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2012; 26 (6): 757-768.
3. Kably AA, Salazar LC, Serviere ZC, Velázquez CG, Pérez PE, Santos HR, Luna RM et al. Consenso Nacional Mexicano de Reproducción Asistida. *Ginecol Obstet Mex*. 2012; 80 (9): 581-624.
4. McLaren JF. Infertility evaluation. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2012; 39 (4): 453-463.
5. Yen & Jaffe's, *Reproductive endocrinology*, Chapter 30, 743-778.e7.
6. Gadalla MA, Huang S, Wang R, Norman RJ, Abdullah SA, El Saman AM et al. Effect of clomiphene citrate on endometrial thickness, ovulation, pregnancy and live birth in anovulatory women: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2018; 51 (1): 64-76.
7. Hughes E, Brown J, Collins JJ, Vanderkerchove PP. Clomiphene citrate for unexplained subfertility in women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010; (1): CD000057.
8. Franik S, Kremer JA, Nelen WL, Farquhar C. Aromatase inhibitors for subfertile women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014; (2): CD010287.
9. 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*. 2014; 371 (2): 119-129. Erratum in: *N Engl J Med* 2014; 371 (15): 1465.
10. Remohi et al. *Manual práctico de esterilidad y reproducción humana, aspectos clínicos*. 5^a ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana, 2018.
11. Steures P, van der Steeg JW, Hompes PG, Habbema JD, Eijkemans MJ, Broekmans FJ et al. Intrauterine insemination with controlled ovarian hyperstimulation versus EM for couples with unexplained subfertility and an intermediate prognosis: a randomised clinical trial. *Lancet*. 2006; 368 (9531): 216-221.
12. Veltman-Verhulst SM, Cohlen BJ, Hughes E, Heineman MJ. Intrauterine insemination for unexplained subfertility. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012; (9): CD001838.
13. Farquhar CM, Liu E, Armstrong S, Arroll N, Lensen S, Brown J. Intrauterine insemination with ovarian stimulation versus expectant management for unexplained infertility (TUI): a pragmatic, open-label, randomised, controlled, two-centre trial. *Lancet*. 2018; 391 (10119): 441-450.
14. Cantineau AE, Janssen MJ, Cohlen BJ, Allersma T. Synchronised approach for intrauterine insemination in subfertile couples. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014; (12): CD006942.
15. Kyrou D, Kolibianakis EM, Fatemi HM, Grimbizis GF, Theodoridis TD, Camus M, Tournaye H et al. Spontaneous triggering of ovulation versus HCG administration in patients undergoing IUI: a prospective randomized study. *Reprod Biomed Online*. 2012; 25 (3): 278-283.