



### III. Diagnóstico y tratamiento de la anovulación

#### 1.0 CONCEPTO

El estudio básico de la anovulación se refiere al conjunto de normas, conductas, recomendaciones, exámenes diagnósticos y pasos a seguir para establecer la etiología de la anovulación en una pareja; este estudio deberá ser integral y organizado, y está dirigido a médicos especialistas en Ginecología y Obstetricia, biólogos de la reproducción y a todo aquel que maneje parejas con infertilidad.

#### 2.0 SINOPSIS

**2.1 Objetivos:** proporcionar una guía lógica para efectuar el diagnóstico etiológico y seleccionar el tratamiento de elección de la anovulación.

**2.2 Resultados:** con la aplicación oportuna y efectiva de los lineamientos propuestos se logrará una mayor efectividad en el diagnóstico y tratamiento de la anovulación.

**2.3 Evidencia:** se investigó en la base de datos de Medline, revistas de reproducción de renombre mundial así como la base de datos de Cochrane en busca de los artículos publicados hasta mayo del 2010, sobre los temas relacionados con el diagnóstico y tratamiento de la anovulación.

**2.4 Criterios de evidencia:** la evidencia obtenida fue revisada y evaluada por comités *ad hoc* de sociedades de medicina reproductiva como AMMR, ASRM, ESHRE, ALMER quienes a su vez emiten recomendaciones generales y específicas al respecto.

**2.5 Beneficios, daños y costos:** la aplicación de las recomendaciones en esta guía debe generar como resultado la disminución en el tiempo de evaluación, diagnóstico etiológico y tratamiento electivo y alterno de la anovulación, contribuyendo esto a la atención expedita y adecuada de la pareja infértil, así como a la disminución del riesgo de complicaciones o iatrogenias.

#### 3.0 RECOMENDACIONES CONCRETAS

Las indicaciones para investigar si existe anovulación son:

- Trastornos menstruales de cualquier tipo predominando la oligomenorrea o amenorrea.
- Sospecha por datos obtenidos en una historia clínica detallada. (Ejemplo, datos que sugieran estrés agudo o crónico)
- Datos sugerentes por el examen físico. (Ejemplo: signos de alteraciones endocrinas, metabólicas, etc.)
- Alteraciones en el peso corporal como obesidad o desnutrición.
- Trastornos psicológicos como anorexia o bulimia.
- Enfermedades inmunológicas como lupus eritematoso sistémico o síndrome de anticuerpos antifosfolípidos.
- Datos sugestivos de endocrinopatías como hipotiroidismo, hiperprolactinemia o hiperandrogenismo.
- Enfermedades sistémicas como diabetes mellitus, síndrome de Cushing o insuficiencia renal.
- Toxicomanías como alcoholismo, tabaquismo o drogadicción.

- Fármacos que alteren el eje hipotálamo-hipófisis-ovario como los progestágenos de depósito.
- La determinación de progesterona sérica a mitad de la fase lútea es suficiente para corroborar o descartar anovulación.
- Existen flujogramas que facilitan el diagnóstico etiológico de la anovulación y también de la amenorrea (Cuadro 1), para descartar su origen central, periférico, por retroalimentación inadecuada o bien secundaria a patologías sistémicas.
- No deberá tratarse ningún caso de anovulación hasta no tener un diagnóstico etiológico ya que inicialmente es necesario descartar padecimientos potencialmente letales o que generen secuelas.
- El tratamiento deberá ser etiológico, englobando terapias para padecimientos sistémicos, medidas nutricionales, cambios de hábitos atléticos, eliminación de toxicomanías, referencia a especialistas como neurólogos, oncólogos, nefrólogos o reumatólogos.
- La inducción de ovulación farmacológica es sencilla, barata y efectiva en la mayor parte de los casos.
- El citrato de clomifeno sigue siendo el tratamiento de primera línea de la causa más frecuente de anovulación: el síndrome de ovarios poliquísticos, seguido de inhibidores de aromatasas, menotropinas y gonadotropinas.
- No deberá de inducirse la ovulación sin seguimiento folicular ya que éste es crucial para prevenir un embarazo múltiple o síndrome de hiperestimulación ovárica y evitar pérdidas de tiempo y dinero.
- El disparo de HCG al final de la inducción de ovulación se puede realizar con diversos fármacos o incluso omitirse y esperar a que las concentraciones estrogénicas promuevan el pico fisiológico de la LH.
- En mujeres obesas con síndrome de ovarios poliquísticos deberá de considerarse la pérdida de peso, ya que esto disminuye los andrógenos circulantes e incrementa la frecuencia de ovulación.
- En mujeres obesas con síndrome de ovarios poliquísticos que no ovulen con citrato de clomifeno deberá de considerarse la combinación de citrato de clomifeno con metformina ya que por la frecuente asociación a resistencia a la insulina, esto incrementa la tasa de ovulación.
- En mujeres con síndrome de ovarios poliquísticos y concentraciones altas de andrógenos, deberá de considerarse la combinación de citrato de clomifeno con glucocorticoides ya que esto incrementa la tasa de ovulación.
- En mujeres con amenorrea hipotalámica e IMC (índice de masa corporal) menor a 20, deberá de considerarse la ganancia de peso, ya que ésta reanuda frecuentemente la ovulación
- En mujeres con síndrome de ovarios poliquísticos a quienes se les induce la ovulación con gonadotropinas, las dosis bajas de FSH promueven mejores tasas de ciclos monofoliculares y menores tasas de SHO y embarazos múltiples.

#### 4.0 INTRODUCCIÓN

La anovulación participa como factor único, o asociado a otros, en 30-40% de los casos de infertilidad, por lo que constituye la causa más frecuente de la misma. Como la falta de ovulación acontece con frecuencia junto a trastornos menstruales, en especial amenorrea u oligomenorrea, las alteraciones en el ritmo menstrual alertan para su diagnóstico. En ocasiones no se presenta al inicio de la evaluación, pero sí después por estrés, al realizar procedimientos diagnósticos o terapéuticos específicos, por ejemplo, histerosalpingografía, inseminación terapéutica, u otros, por lo que su existencia debe confirmarse o descartarse durante diferentes etapas en el estudio de la pareja infértil.

#### 5.0 CONSIDERACIONES GENERALES Y PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La anovulación es uno de los factores absolutos de infertilidad con mejor pronóstico debido a la disponibilidad de más y mejores inductores de ovulación, aunada a un conocimiento más profundo de la foliculogénesis y su regulación, lo que permite diseñar regímenes terapéuticos más fisiológicos y eficaces.

La incidencia de la anovulación es mayor ahora, entre otras cosas, por la complejidad del mundo actual, por el mayor estrés para las mujeres que ahora se desempeñan en

áreas que antes eran exclusivas de los hombres. A esto se agregan las tendencias de la vida moderna como embarazos más tardíos, ejercicios extenuantes, dietas muy restrictivas, tabaquismo, automedicación, drogadicción, etc., así como la patología metabólica, endocrina y psicológica diversa como obesidad, hiperprolactinemia, hiperandrogenismo, diabetes, anorexia nerviosa, depresión, y tantas otras. Tanto el exceso como la deficiencia de peso corporal condicionan anovulación.

Los inductores de ovulación sólo están indicados cuando se desea lograr un embarazo. Los resultados dependen de la selección cuidadosa de las pacientes, descartando a aquéllas con insuficiencia ovárica. Antes de iniciar un esquema terapéutico se debe verificar el correcto estado de los factores restantes que participan en la infertilidad. En otras palabras, los inductores de ovulación se destinan a pacientes anovulatorias que deseen embarazarse y cuya etiología sea falla o disfunción hipotalámica-hipofisaria con ovarios normales.

Si coexisten factores que favorezcan anovulación como estrés, exceso o disminución acentuada de peso, hábitos nocivos, etc., se procura eliminarlos, puesto que solo con ello mejora mucho el pronóstico. En ocasiones, se requiere personal médico y paramédico especializado en el tratamiento de la patología asociada ya sea psicológica, metabólica, endocrina, inmunológica, sistémica, etc.

Personal con experiencia debe encargarse de indicar los inductores, que incluya alternativas de tratamiento, prevención y tratamiento de complicaciones para mejorar resultados y disminuir riesgos.

Para fines más prácticos la Organización Mundial de la Salud dividió los casos de anovulación en cuatro grupos:

- Grupo I. Pacientes con anovulación, niveles bajos de gonadotropinas endógenas y escasa producción de estrógenos.
- Grupo II. Pacientes con disfunción hipotalámica, que presentan anovulación u oligoovulación y niveles altos de estrógenos,
- Grupo III. Pacientes con falla ovárica, con niveles altos de gonadotropinas y estrógenos bajos y
- Grupo IV. Pacientes con hiperprolactinemia con y sin tumor.

La inducción de ovulación está indicada en todas ellas excepto en el grupo III, candidatas a donación de óvulos y terapia estrogénica sustitutiva. Respecto al amplio y

frecuente grupo II de anovulación de la OMS, que incluye mujeres normogonadotrópicas, normoestrogénicas, anovulatorias y oligomenorreicas, la causa más frecuente es el síndrome de ovarios poliquísticos que, a su vez, puede subdividirse en varios subgrupos de acuerdo con la existencia o no de factores como obesidad, hiperprolactinemia, disfunción tiroidea, resistencia a la insulina, participación androgénica suprarrenal, o combinaciones. También puede dividirse en típico o atípico, con o sin tratamiento previo, etc.

Durante la evaluación se debe brindar apoyo, educación, consejo y explicaciones respecto a preparación para exámenes, en qué consisten y por qué en ocasiones deben repetirse. También se presentan opciones de tratamiento, pronóstico, efectos colaterales, costos, y otros detalles, para que la pareja participe en forma activa.

## 6.0 COMPONENTES DEL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA ANOVULACIÓN

### 6.1 Evaluación básica inicial

La evaluación inicial de la anovulación debe incluir, como mínimo, una historia clínica completa y un examen físico minucioso.

#### 6.1.1 Interrogatorio clínico

Es imperativo un interrogatorio clínico orientado que incluya fecha de menarqua, patrón menstrual, anorexia o bulimia, dismenorrea, historia obstétrica, métodos anticonceptivos previos, historia quirúrgica pélvica o abdominal, historia familiar, patrón de peso, hábitos de ejercicio, alimentación, medicamentos, síntomas sistémicos, estado general, uso de drogas, hábitos socialmente aceptados como tabaquismo, alcoholismo, exceso de ejercicio, etc.

#### 6.1.2 Examen físico

El examen físico debe incluir constitución general, biotipo y facies características, signos vitales, datos antropométricos, búsqueda de signos de hiperandrogenismo, hiper o hipotiroidismo, galactorrea, evaluación del estado estrogénico, datos sugestivos de padecimientos sistémicos, etc.

### 6.2 Tipos de anovulación

#### 6.2.1 Anovulación crónica hipotalámica

La anovulación crónica implica ausencia de anomalías intrínsecas del ovario y la potencialidad de regresar a

un funcionamiento gonadal normal cuando se restaure el estímulo gonadotrópico apropiado. La disfunción hipotalámica es la causa más frecuente de anovulación crónica, pero es imperativo descartar trastornos tumorales hipofisarios o hipotalámicos. Ésta es la que antes se consideraba idiopática y se caracteriza por la cesación de ciclos menstruales, sin evidencia demostrable de anomalías anatómicas o funcionales en el eje hipotálamo-hipófisis ovario, ni de ninguna otra disfunción endocrina.

Es más frecuente en solteras con vida muy activa, ocupaciones intelectuales, aumento de estrés, ingestión de tranquilizantes, peso menor del ideal, irregularidades menstruales, ejercicio acentuado, automedicación, drogadicción, etc. Son comunes las influencias adversas alrededor de la pubertad en este tipo de pacientes, como pérdida de un familiar cercano, mala situación económica, cambio de trabajo o desempleo, cambios de escuela, períodos de exámenes, etc. Esta amenorrea es hipogonadotrópica, con un defecto preferencial sobre LH. Si la amenorrea es por factores psicogénos, la supresión de los mismos mediante tratamiento especializado, cambios ambientales o empleo temporal de psicofármacos produce remisión del problema. Es conveniente descartar causas farmacológicas de la amenorrea ya que tranquilizantes, hipotensores, anorexígenos, productos hormonales, drogas, y tantos más, pueden ocasionar el problema. Antes de clasificar a la anovulación como psicogena, es imperativo descartar las alteraciones orgánicas hipotalámicas siguientes:

#### *6.2.1.1 Compresión o destrucción del hipotálamo por tumores*

Los craneofaringiomas constituyen, aproximadamente, 3% de las neoplasias intracraneanas (son más frecuentes en hombres) y causan destrucción o compresión hipotalámica. Es más común la localización extraselar. Habitualmente son quísticos, aunque hay sólidos o mixtos. De manera habitual causan alteraciones visuales e hipopituitarismo. Para detectarlos son necesarios estudios radiográficos especializados como TAC o resonancia magnética nuclear, en casos muy especiales angiografía, neumoencefalografía, etc. El tratamiento de elección es quirúrgico para resolver compresiones locales, especialmente del quiasma óptico. La ablación total del tumor es difícil y ocasiona daños a estructuras vecinas. Lo habitual es que se requiera radioterapia posterior y terapia endocrina sustitutiva, que incluya HGH, puesto que el hipopituitarismo resultante es común.

#### *6.2.1.2 Lesiones hipotalámicas adquiridas no tumorales*

Entre éstas destacan la enfermedad de Hand-Schuller-Christian (histiocitosis X), cuya causa es un granuloma eosinófilo multifocal con lesiones hipotalámicas destructivas, hipopituitarismo (causa de pubertad retardada) y diabetes insípida. Otras lesiones infiltrantes son la sarcoidosis, granulomatosis de Wegener y hemocromatosis. Entre las lesiones no infiltrantes están las ocasionadas por traumatismos craneanos o la radiación externa.

#### *6.2.1.3 Lesiones hipotalámicas hereditarias*

Destacan en esta categoría los siguientes cuadros clínicos: síndromes de Laurence-Moon-Biedl, de Kallmann, de Johnson-McMillin, de Prader-Willi e hipogonadotropismo secundario a hipoplasia suprarrenal y trastornos psiconeuroendocrinos (anovulación dependiente de estrés, anovulación secundaria a pérdida de peso, anovulación asociada con ejercicio, vinculada a drogas, pseudociésis o embarazo fantasma, síndrome del cuerpo lúteo persistente).

### **6.2.2 Anovulación crónica hipofisiaria**

En esta categoría, como en la hipotalámica, hay que distinguir las lesiones tumorales de las que no lo son. Entre éstas últimas están las lesiones quirúrgicas, por radiación, postinfarto, hiperplasias, compresivas no tumorales, farmacológicas, entre otras.

#### *6.2.2.1 Secundaria a hiperprolactinemia*

La causa más frecuente de anovulación crónica hipofisiaria es la que depende de hiperprolactinemia. La hiperprolactinemia, de acuerdo con su gravedad, causa defectos en fase lútea, oligoovulación, anovulación y amenorrea. Es causa de anovulación o está asociada con la anovulación de otras causas. Si la galactorrea acompaña a la amenorrea, la hiperprolactinemia es más seria así como más alta la incidencia de prolactinomas.

#### *6.2.2.2 Dependiente de tumores*

De los tumores intracraneanos, los hipofisarios constituyen de 10 a 15% y de ellos los adenomas son el tipo más frecuente.

#### *6.2.2.3 Síndrome de silla turca vacía*

Se denomina así a un síndrome que se presenta más en mujeres adultas, comúnmente obesas, en las cuales la silla turca aumenta de tamaño en forma simétrica y la hipófisis se encuentra aplana en el piso de la misma (da

la impresión de que no existe). Antes, para su diagnóstico era indispensable demostrar con neumoencefalograma que el espacio de la silla turca se llenara de aire; ahora el diagnóstico se realiza con métodos no invasivos como TAC y resonancia magnética nuclear.

#### **6.2.2.4 Hipopituitarismo post-necrosis aguda**

El síndrome de Sheehan es la causa más frecuente de hipopituitarismo. Es secundario a necrosis hipofisaria posparto, consecutiva a sangrado profuso en este periodo con hipotensión e hipovolemia concomitante. Las manifestaciones clínicas más frecuentes son involución mamaria rápida, ausencia de lactancia, astenia, fatiga fácil, hipotensión, palidez, pérdida de vello púbico y axilar y grados variables de deficiencias endocrinas periféricas. La falla para establecer un diagnóstico temprano puede repercutir en consecuencias fatales. Con la disponibilidad de hormonas hipotalámicas, las pruebas dinámicas evalúan en forma más precisa el daño hipofisario, lo que determina el pronóstico y tratamiento. Este es sustitutivo con hormonas tiroideas, sexuales, glucocorticoides y somatotropina en cantidades acordes con las deficiencias.

#### **6.2.2.5 Lesiones hipofisiarias compresivas no tumorales**

No todas las tumoraciones intraselares son neoplásicas y casos de hipopituitarismo hipogonadotrópico se observan en lesiones como tuberculomas, infiltraciones linfocíticas, depósitos de grasa, aneurismas de la arteria carótida interna, obstrucción del acueducto de Silvio, etc., y causan amenorrea y diferentes grados de hipogonadotropismo.

#### **6.2.2.6 Deficiencia aislada de gonadotropinas**

La causa más frecuente de ésta es hipotalámica, como ya se mencionó en el síndrome de Kallmann, y la forma menos común es de origen hipofisario. En estos casos se encuentran anomalías en los genes que dan origen a la producción de hormonas o sus receptores. Los síntomas varían según el tipo y magnitud de la deficiencia hormonal. El tratamiento es la administración crónica y cíclica de esteroides gonadales.

#### **6.2.3 Anovulación crónica por mecanismos de retroalimentación inadecuada**

Causa frecuente de señales inapropiadas para el eje cerebro-hipotálamo-hipofisario es la alteración en la can-

tidad de estrógenos circulantes. Los siguientes factores modifican a los estrógenos circulantes: a) la concentración de la globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG), también conocida como globulina fijadora de testosterona y estrógenos (TEBG), b) el metabolismo y la producción extraglandular de estrógenos.

#### **6.2.3.1 Modulación de la globulina fijadora de hormonas sexuales**

La producción de globulina fijadora de hormonas sexuales aumenta con los estrógenos y se inhibe con los andrógenos; de aquí que la concentración de globulina fijadora de hormonas sexuales en mujeres sea el doble que la de los hombres y que en hirsutas con concentraciones elevadas de andrógenos la globulina fijadora de hormonas sexuales sea menor que en mujeres sanas.

#### **6.2.3.2 Producción extragonadal**

La conversión extragonadal de estrógenos ocurre más en tejido celular graso, músculos, piel, cerebro, hígado y médula ósea. Depende de la disponibilidad de precursores androgénicos y de la capacidad aromatizadora de los tejidos periféricos. Lo normal es que la producción extraglandular de estrógenos sea muy pequeña; a pesar de ello, en estados anovulatorios se eleva por aumento de precursores, como en la hiperplasia suprarrenal congénita, la enfermedad de ovarios poliquísticos, los tumores funcionantes productores de andrógenos y algunos casos de síndrome de Cushing. También se observa cuando hay un aumento en el tejido periférico disponible para conversión esteroidea, como son los casos de obesidad o síndrome de Cushing.

#### **6.2.3.3 Metabolismo de estrógenos**

La secreción de estradiol disminuye en anovulación y en premenopáusicas, donde la estrona es el principal estrógeno circulante, derivado a su vez de conversión periférica de androstenediona. Esta conversión aumenta con la edad y con la obesidad. En trastornos tiroideos, además de que se modifica el metabolismo de los estrógenos, hay alteraciones en la concentración de globulina fijadora de hormonas sexuales; esto explica los frecuentes trastornos de la función ovárica observados con los problemas tiroideos.

#### **6.2.3.4 Obesidad**

Ésta implica un aumento anormal en la grasa corporal, mientras que sobrepeso refiere un incremento en el peso

por arriba del considerado ideal. Causa anovulación por retroalimentación inadecuada de estrógenos, lo que complica el tratamiento anovulatorio, condiciona y complica la aterosclerosis, hipertensión, diabetes, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, cardiopatías, neoplasias dependientes de hormona, entre otras.

#### **6.2.3.5 Síndrome de ovarios poliquísticos**

Es la endocrinopatía más frecuente en la mujer en edad reproductiva y la causa más común de anovulación crónica, trastornos menstruales e hiperandrogenismo en diversos grados. Aún existe enorme controversia respecto a su definición, diagnóstico, etiología y fisiopatogenia, aunque un reciente consenso de una reunión entre expertos efectuada en Rotterdam, de las sociedades europea (ESHRE) y americana de reproducción (ASRM) establecieron el mínimo de criterios para efectuar el diagnóstico de síndrome de ovarios poliquísticos, lo mismo que para el síndrome metabólico al que con frecuencia se asocia.

#### **6.2.4 Anovulación de origen endocrino, inmunológico y metabólico**

##### **6.2.4.1 Disfunciones suprarrenales**

La hiper e hipofunción suprarrenal son causas frecuentes de anovulación y amenorrea. Entre ellas se encuentran las siguientes entidades: síndrome de Cushing e insuficiencia suprarrenal.

##### **6.2.4.2 Disfunciones tiroideas (hipertiroidismo, hipotiroidismo)**

Este tipo de trastornos son frecuentes, más hipotiroidismo que hipertiroidismo. Sus síntomas son fáciles de diagnosticar y se corrobora en el laboratorio aún en casos subclínicos.

##### **6.2.4.3 Ovarios resistentes a gonadotropinas (síndrome de Savage)**

Trastorno más bien raro, caracterizado por falta de respuesta a las gonadotrofinas cuando hay folículos ováricos. Su diagnóstico requiere biopsia y corroboración histopatológica.

##### **6.2.4.4 Otros trastornos sistémicos, inmunológicos y metabólicos**

Las alteraciones sistémicas, metabólicas o inmunológicas alteran el delicado equilibrio neuroendocrino y ocasionan anovulación.

#### **6.2.5 Tratamiento**

Debido a que el tratamiento de la anovulación depende intrínsecamente de su etiología específica, no se hablará por separado de los tratamientos específicos, ya que ciertos casos requieren de la participación de especialistas y terapias conjuntas que serían demasiado extensas para comentarse individualmente en esta revisión. A continuación se describirá únicamente el proceso de la inducción de ovulación que como se mencionó, es útil para la anovulación de los grupos I, II y IV de la OMS; al Grupo III se le trata con donación de óvulos y restitución estrogénica de lo que no se hablará en esta revisión.

##### **6.2.5.1 Inducción de la ovulación**

No deben utilizarse los inductores de ovulación como promotores inespecíficos de fertilidad sino sólo con indicaciones específicas, pacientes anovulatorias que deseen embarazarse. Se requiere previo a la iniciación del tratamiento descartar contraindicaciones para el mismo como insuficiencia ovárica prematura, macroadenomas hipofisarios, enfermedades descompensadas que incrementen el riesgo de complicaciones con un embarazo, etc. En amenorrea prolongada debe descartarse embarazo y es conveniente descartar hiperplasia endometrial, primero con sonografía vaginal y luego con biopsia del endometrio. En condiciones donde se sospeche disminución de la reserva ovárica como edad avanzada, endometriosis severa, cirugía extirpativa de ovarios, tabaquismo exagerado etc., es recomendable como mínimo medir FSH y estradiol en condiciones basales y efectuar pruebas dinámicas en los casos en que la sospecha persista a pesar de niveles hormonales basales dentro de límites normales. La disminución en la reserva ovárica en una paciente anovulatoria representa mayores probabilidades de obtener una respuesta baja a la inducción de ovulación y al igual que una prueba negativa de agotamiento de progesterona con bajo nivel estrogénico es indicación de iniciar con agentes más potentes la inducción de ovulación.

En el caso de síndrome de ovarios poliquísticos es imperativo subdividirlo de acuerdo con sus características clínicas y de laboratorio para decidir el esquema terapéutico más específico.

Antes de iniciar el tratamiento debe efectuarse una evaluación mínima de los demás factores participantes en fertilidad verificando que, al menos, los factores masculino y tuboperitoneal estén dentro de límites normales o

con grados de disminución que no constituyan un factor adicional que impida la fertilización o implantación. Es necesario detectar cervicovaginitis para instituir tratamientos oportunos previos a la inducción de ovulación.

Como las causas de la anovulación son múltiples y muy variadas: hiperprolactinemia, hiperandrogenismo, trastornos tiroideos, resistencia a la insulina, incremento de corticoides, posibilidad de patología tumoral, malos hábitos, etc., lo recomendable es detectar patología susceptible de corrección pues el tratamiento etiológico no solo mejora el pronóstico sino que ataca de fondo a un problema.

#### 6.2.5.1.1 Citrato de clomifeno

Es el tratamiento de elección, de preferencia junto a otro destinado a la pérdida de peso, para el SOP y éste es la causa más frecuente de anovulación. Se le emplea también con fines diagnósticos para evaluar la integridad del eje hipotálamo-hipófisis-gónadas y la reserva ovárica, y para programar la ovulación en pacientes ovulatorias cuando se realizan procedimientos como inseminación intrauterina. Se ha utilizado en programas de reproducción asistida para estimulación ovárica controlada y su empleo ha vuelto con las tendencias a la estimulación ovárica mínima.

#### Combinación con otros medicamentos

La combinación con otros medicamentos se utiliza cuando los parámetros clínicos, de laboratorio y de gabinete señalan que de inicio está indicado su empleo o cuando la administración única de citrato de clomifeno con los esquemas habituales o con incrementos de dosis y duración no induce ovulación, o hay falta de desarrollo folicular, o a pesar de éste persiste la anovulación, ya sea por falla en el mecanismo de retroalimentación positiva para la liberación de LH o por alteraciones en el moco cervical o en la fase lútea. Entre los agentes más ampliamente utilizados con este fin están:

1. *HCG*. Para pacientes que persisten anovulatorias a pesar de un buen desarrollo folicular con producción estrogénica adecuada y en donde, aparentemente, el mecanismo de retroalimentación positiva determinante del pico preovulatorio de LH se encuentra alterado. Se utiliza HCG, en dosis de 5000 a 10 000 UI o 250 µg de la preparación recombinante.
2. *Corticoides*. En pacientes anovulatorias, hirsutas, con elevación de andrógenos séricos de origen su-

prrenal, ovárico o mixto, que no responden al citrato de clomifeno solo. En dosis diarias de 0.5 a 1 g de dexametasona o su equivalente en otros corticoides como metilprednisolona, etc.

3. *Agonistas dopamínérgicos*. Son los medicamentos de elección para anovulación vinculada a hiperprolactinemia. Pueden utilizarse solos, como se ve a continuación, pero cuando aun así la ovulación no se restaura se combinan con citrato de clomifeno.
4. *Hormonas tiroideas*. Sólo están indicadas en hipotiroidismo. El tratamiento se inicia con T4 a dosis de 100 a 200 µg/diarios y la dosis se ajusta de acuerdo con las determinaciones hormonales.
5. *Gonadotropinas hipofisarias*. Cuando no hay respuesta al citrato de clomifeno pero se logra un moderado desarrollo estrogénico y de producción de FSH y LH, en lugar de secuenciar citrato de clomifeno y gonadotropinas cambiar a gonadotropinas solas, como se ve a continuación; se administran en forma de HMG a dosis de 75 UI diarias. Con este esquema la dosis requerida de HMG para producir ovulación se reduce aproximadamente 50%, lo que disminuye los costos.
6. *Progesterona*. Está indicada después del citrato de clomifeno cuando éste ocasiona una fase lútea deficiente. Su dosis diaria es 50 mg por vía intramuscular o 100 mg por vía vaginal dos veces al día. Es decir, para alcanzar los mismos niveles plasmáticos de progesterona con óvulos vaginales se requiere una dosis mucho mayor que cuando se emplean ampollas intramusculares.
7. *Metformina*. Como la gran mayoría de pacientes con SOP cursan con resistencia a la insulina, el tratamiento previo o durante la administración del citrato de clomifeno es una opción completamente válida como primera línea de tratamiento, en especial en pacientes con resistencia a la insulina demostrada u obesidad que con mayor frecuencia se asocia a resistencia a la insulina. La dosis es de 500 a 1500 mg diarios según el peso de la paciente.

#### 6.2.5.1.2 Gonadotropinas hipofisiarias

La inducción hormonal con gonadotropinas hipofisiarias es más potente. Son muy efectivas para inducir la ovula-

ción en múltiples circunstancias. Al no estar sujetas a los mecanismos endógenos de retroalimentación, el SHO, que puede ser grave, es más frecuente. Se requiere personal médico altamente capacitado, recursos para efectuar una vigilancia cuidadosa. Aunque se utilizan en pacientes resistentes a citrato de clomifeno, su principal indicación es la anovulación del grupo I o hipogonadismo hipogonadotrópico que se caracteriza por concentraciones séricas anormalmente bajas de FSH y LH y actividad estrogénica deficiente.

#### 6.2.5.1.3 GnRH

La GnRH es la hormona hipotalámica liberadora de FSH y LH. Su indicación ideal es la ausencia de secreción de GnRH en presencia de un eje hipófisis-ovarios normal, habitualmente caracterizado por hipoestrogenismo, como la anovulación hipotalámica del síndrome de Kallmann, o la asociada con estrés, ejercicio, dietas demasiado restrictivas, etc.

#### 6.2.5.1.4 Agonistas de GnRH

En inducción de ovulación se indican cuando falla el tratamiento con gonadotropinas, se asocia con luteinización prematura. También se utilizan en infertilidad de causa desconocida y en síndrome de ovarios poliquísticos resistente a otros tratamientos. No todas las indicaciones ginecológicas requieren el mismo grado de desensibilización de la pituitaria; por ello, para cada indicación existe una dosis así como una vía de administración del agonista de GnRH que debe ser claramente establecida. Para indicaciones como la inducción de ovulación es suficiente una desensibilización parcial la cual se logra con dosis diarias SC de 0.5 mg.

#### 6.2.5.1.5 Antagonistas de GnRH

La administración de los antagonistas induce un hipogonadismo inmediato y pasajero por supresión de la FSH y LH. Se evita el efecto estimulante inicial (“flare up”) que se observa con los agonistas; además los antagonistas son más potentes en la supresión de FSH y LH bioactiva que los agonistas. Se utilizan en dosis diarias de 0.250 mg diarios.

#### 6.2.5.1.6 Inhibidores de aromatasas

Cuando el efecto antiestrogénico del citrato de clomifeno es grande en endometrio y en moco cervical, se recomiendan los inhibidores de aromatasas, que inhiben

la conversión de andrógenos a estrógenos y estimulan la secreción endógena de gonadotrofinas.

El letrozol es el medicamento más utilizado de este grupo, se administra por vía oral en dosis de 2.5-5 mg durante cinco días, del tercero al séptimo día del ciclo, con él no hay alteración en el mecanismo de retroalimentación central, ni efectos adversos en moco o endometrio. Otro medicamento de este grupo es el anastrazol pero al igual que el anterior aún no existe la experiencia necesaria para establecer conclusiones respecto a efectividad y seguridad del medicamento. Uno de los inconvenientes actuales es el costo.

#### 6.2.5.1.7 Otros medicamentos

##### *Agonistas dopaminérgicos*

Por distintos mecanismos, la hiperprolactinemia altera la fertilidad en diversos grados, desde modificaciones leves en la fase lútea hasta franca anovulación. Los agonistas dopaminérgicos son el tratamiento de elección. La bromoergocriptina, cuyos resultados, facilidad de empleo y costo lo hacen muy popular en dosis diaria de 1.25 a 2.5 mg, y la cabergolina que se administra dos veces por semana, así como otros agonistas como quinagolida, pergolide, etc .

##### *Corticoides*

Se indican en hiperandrogenismo de origen suprarrenal. Pueden utilizarse solos o combinados con otros inductores de ovulación, en dosis de 0.5 -1 g de dexametasona o su equivalente en otros corticoides.

##### *Sensibilizantes de la acción de la insulina*

La asociación entre resistencia a la insulina y ovarios poliquísticos es ahora bien conocida. La metformina es el agente más ampliamente utilizado en dosis de 500 a 1500 mg diarios. Con los restantes agentes nuevos se está adquiriendo experiencia y los resultados son prometedores.

##### *Hormonas tiroideas*

Por las mismas razones que para los corticoides, el exceso en el empleo de las hormonas tiroideas sin indicaciones específicas es la causa de su descrédito; no obstante, en hipotiroidismo, aunque sea subclínico, el empleo de tiroxina a dosis de 0.1 a 0.2 mg es muy útil para inducir ovulación. Los resultados son buenos cuando existe hipotiroidismo, pero su administración es por completo inadecuada en

estados eutiroideos. Su empleo requiere vigilancia de laboratorio para evitar persistencia del hipotiroidismo o causar hipertiroidismo

#### 6.2.5.2 Intervenciones en el estilo de vida

No podemos limitarnos a la terapia farmacológica, hay que incidir positivamente en factores que influyan para mejorar el pronóstico en el tratamiento de la anovulación o que al menos permitan la posibilidad de tratarles con menos dosis y reducir la probabilidad de complicaciones. Entre otros: conservar un peso adecuado, evitar tabaquismo y adicciones, evitar exceso de ejercicio y automedicación.

### 7.0 CONCLUSIÓN

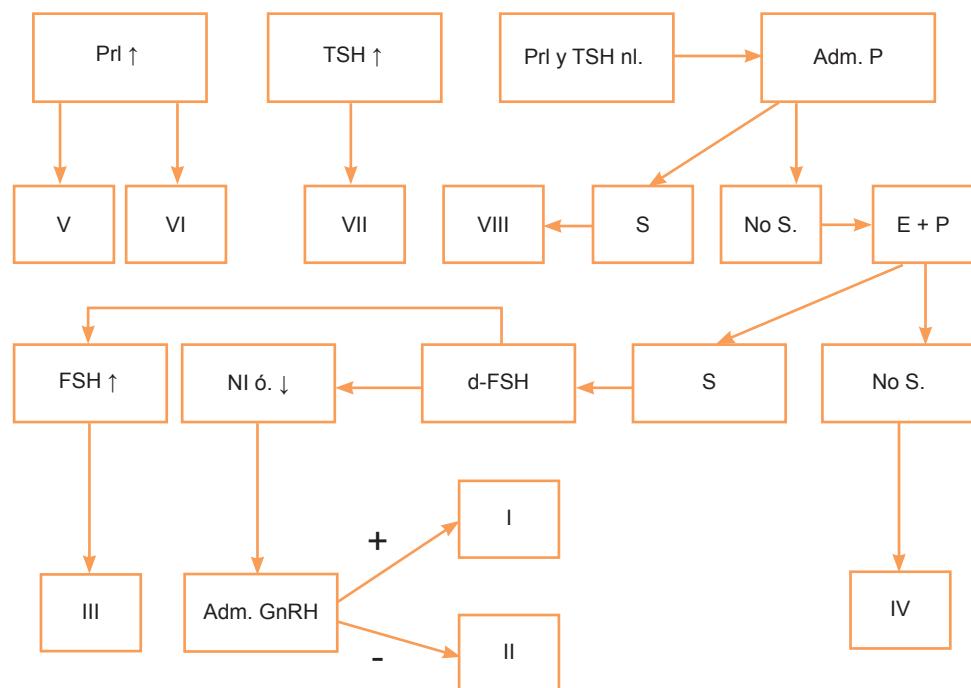
La anovulación sola o asociada con otros factores es la causa más frecuente de infertilidad. Con mejores y más efectivos medicamentos para inducción de ovulación hay posibilidad de diseñar tratamientos a la medida al contar con presentaciones diversas. Además, con las técnicas de reproducción asistida se han generado importantes conocimientos aplicables para inducir la ovulación en pacientes anovulatorias. Una forma práctica de abordar la anovulación es dividir a las pacientes en grandes grupos con base en sus características clínicas y concentración de gonadotropinas, lo que permite seleccionar la mejor opción terapéutica para cada grupo y contar con alternativas en casos de falla.

Los impresionantes logros en investigación farmacéutica con tecnología de ADN recombinante al sintetizar FSH, LH y HCG, permiten diseñar protocolos terapéuticos más fisiológicos y efectivos, ajustados a la medida de las necesidades individuales y con menor probabilidad de complicaciones. Los nuevos fármacos pueden administrarse solos o combinados, de mayor o menor duración, con mínimas dosis de solvente y dispositivos ingeniosos para aplicación subcutánea que dan comodidad e independencia a las pacientes. Además, la disponibilidad de agonistas y antagonistas de GnRH, así como la posibilidad de utilizar acción de LH con LHR, HMG o bajas dosis de HCG, sensibilizadores a acción de la insulina, agonistas dopaminérgicos, inhibidores de aromatasas, etc., permite mayores variantes de tratamiento y esquemas más amigables y menos demandantes, logrando un mejor control sobre los ciclos con disminución de los tiempos y costos de los tratamientos de inducción de ovulación y mejores resultados cuando la selección es cuidadosa.

Especial insistencia se dedica a prevenir y reducir los efectos colaterales secundarios a la inducción de ovulación, en especial a los resultantes de hiperestimulación como el síndrome de hiperestimulación ovárica y el embarazo múltiple, sin olvidar los efectos a largo plazo de las alteraciones hormonales secundarias a la anovulación y las específicamente relacionadas con el síndrome de ovarios poliquísticos. Así como a no inducir ovulación sin un estudio básico de la pareja que descarte factor espermático y obstrucción tubaria.

## 8.0 CUADROS

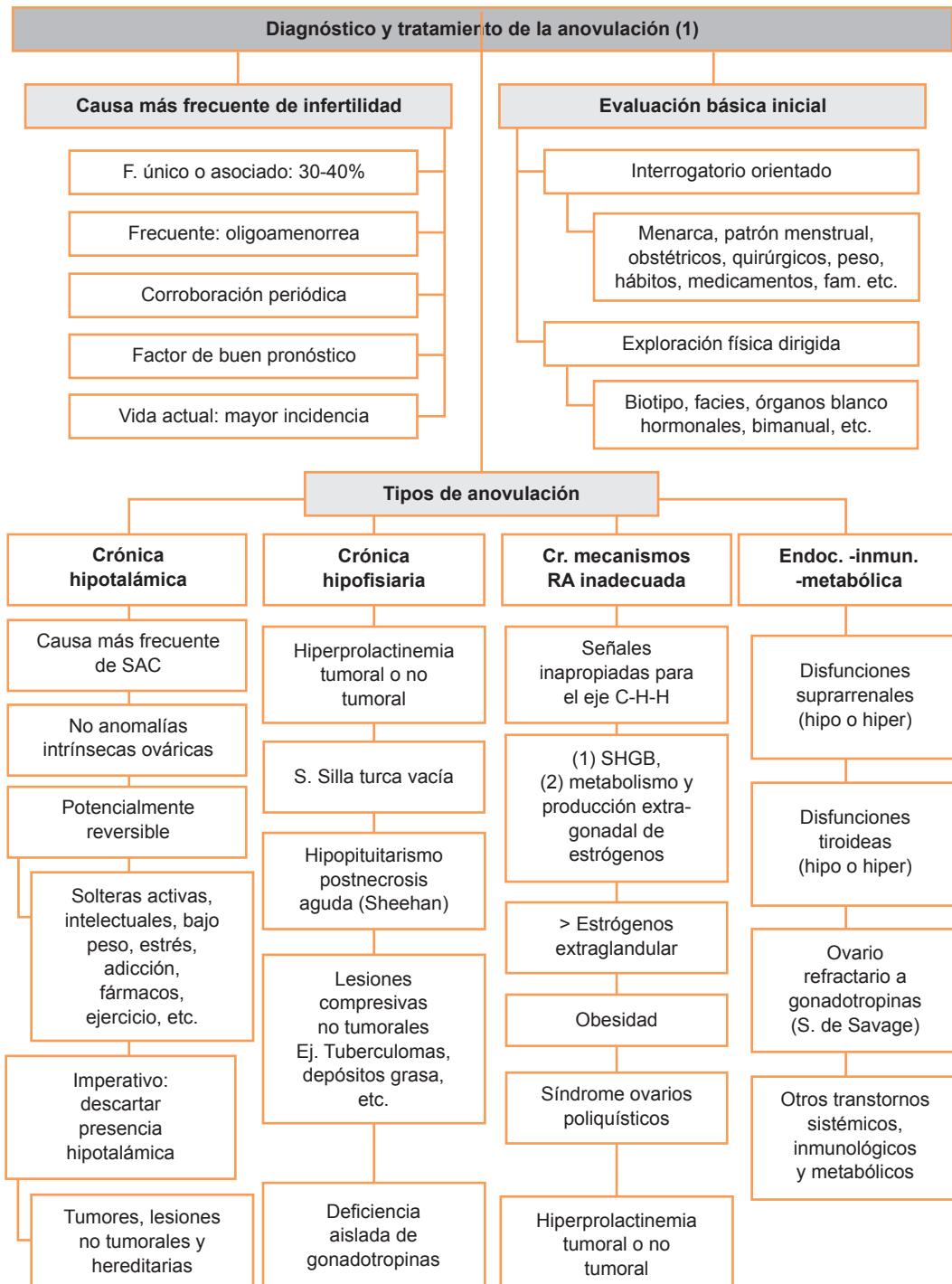
**Cuadro 1.** Flujograma de la amenorrea

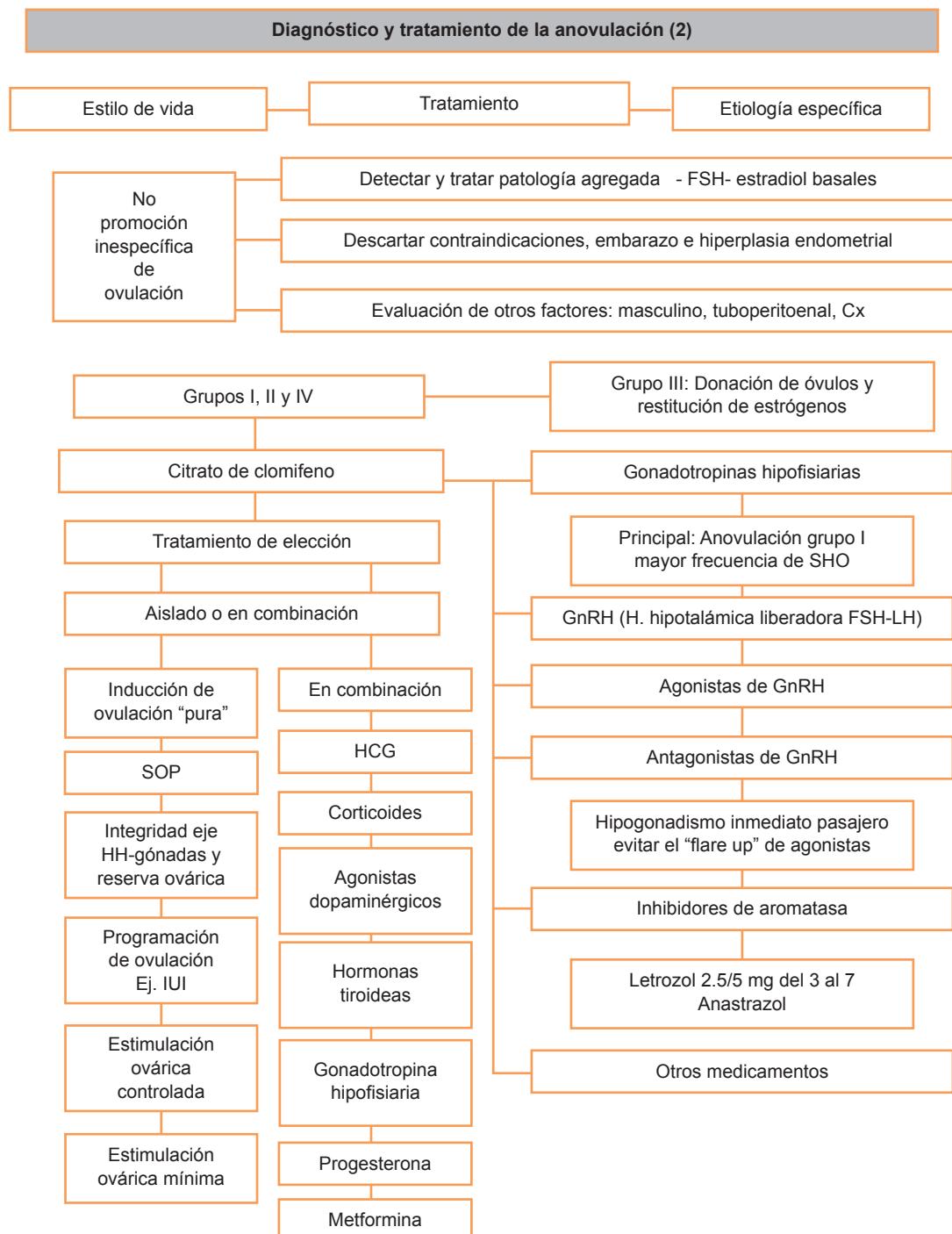


Prl	Prolactina
TSH	Hormona estimulante del tiroides
P	Progesterona
E	Estrógeno
FSH	Hormona estimulante del folículo
GnRH	Hormona liberadora del folículo
S	Sangrado
D	Determinación
NI	Normal

I	Falla hipotalámica
II	Falla hipofisiaria
III	Falla ovárica
IV	Falla de órgano blanco
V	Prolactinoma
VI	Hiperprolactinemia funcional
VII	Hipotiroidismo
VIII	Disfunción hipotálamo - hipofisiaria

## 9.0 RESUMEN ESQUEMÁTICO





## 10.0 BIBLIOGRAFIA

1. Pérez Peña E. Abordaje de la amenorrea y los trastornos menstruales; Inducción de la Ovulación. En Carranza LS. Fundamentos de Endocrinología Ginecológica y Reproductiva. Masson Doyma México. México 2003;147-168
2. Allahbadia G (Ed). Manual of ovulation induction. New Delhi: Jaypee Brothers, 2005.
3. Faußer BCJM, Macklon NS. Medical approaches to ovarian stimulation for infertility. In Strauss JF, Barbieri RL. Yen and Jaffe's Reproductive Endocrinology. 5<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2004; 965#1012.
4. Pérez Peña E. Patología de la ovulación. En: Ayala RA (Ed). Medicina de la reproducción humana. México: Grupo Azabache, 1995;187.
5. Pérez Peña E, Gutiérrez GAM, Garza MA, Vélez PJF, Rojas RF, et al. Anovulación. En: Ahued AJR, Fernández del Castillo C, Bailón Uriza R (eds). Ginecología y obstetricia aplicadas. 2<sup>a</sup> ed. México: El Manual Moderno, 2003;84:847-856.
6. Gutiérrez GA, Pérez Peña E. Fisiología de la LH en un ciclo natural. En Bellver P J, Requena M A (Eds). Manual Práctico sobre el uso de la Hormona Luteinizante en reproducción Asistida. Buenos Aires: Panamericana, 2009;1:1-6.
7. Shoham Z. The clinical therapeutic window of LH. *Fertil Steril* 2002;77:1170-1177.
8. Loumaye E, Engrand P, Shoham Z, Stephen G, Baird D, on behalf of The Recombinant LH Study Group. Clinical evidence for an LH YceilingΦ effect induced by administration of recombinant human LH during the late follicular phase of stimulated cycles in World Health Organization type I and Type II anovulation. *Hum Reprod* 2003;18:314-322.
9. Kolibianakis EM, Albano C, Kahn J, Camus MTH, Van Steirteghem AC, Devroey P. Exposure to high levels of luteinizing hormone and estradiol in the early follicular phase of gonadotropin-releasing hormone antagonist cycles is associated with a reduced chance of pregnancy. *Fertil Steril* 2003;79:873-880.
10. Zain MM, Luddin RJ, Ibreheim A, Norman RJ. Comparison of clomiphene citrate, metformin or the combination of both for first-line ovulation induction, achievement of pregnancy, and live birth in Asian women with polycystic ovary syndrome: randomized controlled trial. *Fertil Steril* 2009;91:514-521.
11. Speroff L, Fritz MA. Induction of ovulation. In: Speroff L, Fritz MA (Eds). Clinical endocrinology and infertility. 7<sup>th</sup> ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2005;1175#1214.
12. Filicori M, Cognigni GE, Pocognoli P, Tabarelli C, Ferlini F, Perri T, Parmegiani L. Comparison of controlled ovarian stimulation with human menopausal gonadotropin or recombinant follicle-stimulating hormone. *Fertil Steril* 2003;80:390.
13. Beckers NG, Macklon NS, Devroey P, Plattein P, et al. First live birth after ovarian stimulation using a chimeric long-acting human recombinant follicle-stimulating hormone (FSH) agonist (recFSH-CTP) for in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2003;79:621-623.
14. Daya S. Updated meta-analysis of recombinant follicle-stimulating hormone (FSH) versus urinary FSH for ovarian stimulation in assisted reproductive cycles: a meta-analysis. *Fertil Steril* 2003;80:1086#1093.
15. Al-Inani H, Abolghar M, Mansour R, Serour G. Meta-analysis of recombinant versus urinary-derived FSH : an update. *Hum Reprod* 2003;18:305#313.
16. Bayram N, van Wely M, van der Veen F. Recombinant FSH versus urinary gonadotrophins or recombinant FSH for ovulation induction in subfertility associated with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* CD002121, 2001.
17. Coppola F, Poti ER, Barusi L, Ferrari B, et al. Profound luteinizing hormone suppression induces a deleterious follicular environment during assisted reproduction technology. *Fertil Steril* 2003;79:459#460.
18. Hillensejo T, von Mauw E. A comparison of corifollitropin vs recombinant FSH in a GnRH antagonist protocol for controlled ovarian stimulation in women weighing 60 kg or less. *Hum Reprod* 2009;24:i1-i2.
19. Belen A, Plattein P, Nayboe A, Devroy P, Helmgaard L, Arce J. Highly Purified FSH is as efficacious as recombinant FSH for ovulation induction in women with WHO group II anovulatory infertility: a randomized controlled non-inferiority trial. *Hum Reprod* 2007;22:1816-1823.
20. Al-Inani HG, Aboulghar M, Mansour R, Proctor M. Recombinant versus urinary human chorionic gonadotrophin for ovulation induction in assisted conception. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. In: The Cochrane Library, 2009, Issue 3, Art. No. CD003719. DOI: 10.1002/14651858.CD003719.pub2
21. Hugues J, Cédrin-Durnerin I, Howles CM. The use of a decremental dose regimen in patients treated with a chronic low-dose step-up protocol for WHO group II anovulation. *Human Reprod* 2006;21:2817-2822.
22. Filicori M, Cognigni GE, Tabarelli C, Pocognoli P, et al. Stimulation and growth of antral follicles by selective LH activity administration in women. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:1156.
23. Filicori M, Cognigni GE, Pocognoli P, Tabarelli C, et al. Modulation of folliculogenesis and steroidogenesis in women by graded menotrophin administration. *Hum Reprod* 2002;17:2009.
24. Filicori M, Cognigni GE, Samara A, et al. The use of LH activity to drive folliculogenesis: Exploring uncharted territories in induction of ovulation. *Hum Reprod Update* 2002;8:543-557.
25. Yarali H, Yildiz BO, Demiroglu A, Zeyneloglu HB, et al. Co-administration of metformin during rFSH treatment in patients with clomiphene citrate-resistant polycystic ovarian syndrome: a prospective randomized trial. *Hum Reprod* 2002;17:289.
26. Mahdavi A, Pejovic T, Nezhat F. Induction of ovulation and ovarian cancer: a critical review of the literature. *Fertil Steril* 2006;85:819-826.
27. Pérez Peña E. Ventajas y desventajas de las gonadotropinas hipofisarias y de la FSH pura. *Rev Lat Amer Esteril Fertil* 1992;6:71.
28. Gill S, Taylor AE, Martin KA, Welt CK, et al. Specific factors predict the response to pulsatile gonadotropin-releasing hormone therapy in polycystic ovarian syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86: 2428.
29. Garza MA, Cavazos de G MT, Garza H R, Pérez Peña E, Gutiérrez GA, Monroy E, Olaez R. Antagonistas de GnRH. En Vázquez Benítez E. (Ed). Medicina Reproductiva. 2<sup>a</sup> ed. México: El Manual Moderno, 2003;49:341-352.
30. The European and Middle East Orgalutran Study Group. Comparable clinical outcome using the GnRH antagonist ganirelix or a long protocol of the GnRH agonist triptorelin for the prevention of premature LH surges in women undergoing ovarian stimulation. *Hum Reprod* 2001;16:644-651.
31. Ertunc D, Tok EC, Savas A, Ozturk I, Dilek S. Gonadotrophin-releasing hormone antagonist use in controlled ovarian sti-

- mulation and intrauterine insemination cycles in women with polycystic syndrome. *Fertil Steril* 2010;93:1179-1184.
32. Boothroyd C, Yasdani A. Higher-order multiple pregnancy associated with metformin in women with polycystic ovary syndrome: two cases and review of the literature. *Fertil Steril* 2006;227 e1-227 e4.
  33. Rekha P, Partil R. Comparison of endocrine and ultrasound induction with clomiphene citrate and letrozole in ovulatory volunteer women. *Fertil Steril* 2010;93:174-183.
  34. Bayar U, Basarean M, Kiran S, Coskun A, Gezer S. Use of an aromatase inhibitor in patients with polycystic ovary syndrome: prospective randomized trial. *Fertil Steril* 2006;86:1447-1451.
  35. Biljan MM, Tan SL, Tulandi T. Prospective randomized trial comparing the effects of 2.5 mg and 5.0 mg of letrozole on follicular development, endometrial thickness and pregnancy rate in patients undergoing super-ovulation. *Fertil Steril* 2002;78S55.
  36. Al-Fadhl R, Sylvestre C, Buckett W, Tan SL, Tulandi T. A randomized trial of superovulation with two different doses of letrozole. *Fertil Steril* 2006;85:161-164.
  37. Mitwally MF, Casper RF. Use of an aromatase inhibitor for induction of ovulation in patients with an inadequate response to clomiphene citrate. *Fertil Steril* 200;75:305-309.
  38. Al-Omari WR, Sulaiman WR, Al-Hadithi. Comparison of two aromatase inhibitors in women with clomiphene-resistant polycystic ovary syndrome. *Int J Gyn Obstet* 2004;85:289-291.
  39. Amer SA, Li TC, Metwally M, Emarh M, Ledyer WL, Randomized controlled trial comparing laparoscopic ovarian diathermy with clomiphene citrate as a first line method of ovulation induction in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2009;24:219-225.
  40. Shibahara H, Hirano Y, Kikuchi K, Susuki T, et al. Postoperative endocrine alterations and clinical outcome of infertile women with polycystic ovary syndrome after transvaginal hydrolaparoscopic ovarian drilling. *Fertil Steril* 2006;85:244-246.
  41. The Thessaloniki ESHRE/ASRM. Sponsored PCOS Consensus Workshop Group, March 2-3 2007. Thessaloniki, Greece. Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2008;23:462-477.