

8. Riesgos y contraindicaciones de los tratamientos no asistidos de la esterilidad

INTRODUCCIÓN

Los fármacos inductores de la ovulación se han utilizado desde hace más de 30 años, sin embargo, las complicaciones a corto y largo plazo siguen estando presentes y suponen un problema en la práctica clínica.

Las complicaciones más frecuentemente descritas son el síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO), la gestación múltiple, el riesgo potencial de cáncer de ovario y la enfermedad tromboembólica.

Las contraindicaciones relativas de la inducción de la ovulación son, entre otras, enfermedades sistémicas autoinmunes como el lupus eritematoso sistémico, neoplasias estrógeno-dependientes como el cáncer de mama, y tumores uterinos como miomas submucosos o intramurales de gran tamaño; es decir, situaciones que pueden verse perjudicadas por el incremento de estrógenos circulantes secundario al tratamiento utilizado para estimular los ovarios. Cada caso, no obstante, deberá ser individualizado.

CLOMIFENO

El clomifeno constituye el tratamiento inicial estándar de inducción de la ovulación en pacientes con anovulación de tipo II de la OMS, restableciendo la ovulación hasta en el 70% casos.

Ventajas

- Comparado con las gonadotropinas para la inducción de la ovulación, el clomifeno tiene un bajo coste y buena rentabilidad. Por ello debe ser el tratamiento de primera elección en casos seleccionados, sobre todo en mujeres con esterilidad de origen desconocido.
- Además es sencillo de administrar ya que no precisa vía parenteral como otros fármacos destinados a ese fin. Se debe comenzar el 5º día del ciclo durante 5 días mediante la administración oral de comprimidos con una dosis variable entre 50-250 mg. Lo más prudente es comenzar con 50 mg, y si no se objetiva respuesta adecuada, se van incrementando las dosis en los ciclos posteriores. En ocasiones se requieren hasta 250 mg para lograr la ovulación.
- A las dosis recomendadas (50-100 mg) existe una baja tasa de efectos secundarios, siendo éstos, como es lógico, dosis-dependientes.

- Según la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva, los medicamentos que inducen la ovulación no están asociados con un aumento en el riesgo de defectos congénitos.

Problemas

- El clomifeno logra una menor tasa de gestación que las gonadotropinas debido a los efectos antiestrogénicos sobre el moco cervical y el endometrio.
- Las elevadas concentraciones séricas de LH ejercen un papel en la infertilidad persistente.
- Produce un déficit de la fase lútea (por ello se aconseja soporte con progesterona en dicha fase).
- Se aconseja un máximo de 6 ciclos de tratamiento.
- La tasa de nacimientos múltiples con clomifeno se estima entre 7 a 10%. La mayoría de los embarazos múltiples son gemelares.
- Se han descrito complicaciones del embarazo en el 21,4% de las pacientes tratadas con citrato de clomifeno (aborto 19%, embarazo ectópico 1,18%, parto prematuro 1,0%, mola hidatiforme 0,17% y feto papiráceo 0,04%). Lo que no está del todo claro es si esto es debido al fármaco en sí, o más bien a la edad más avanzada en la que estas mujeres quedan embarazadas o incluso a la propia infertilidad.

Efectos secundarios a corto plazo

- Hiperestimulación ovárica: es una complicación poco frecuente, observándose en la mayoría de los casos un crecimiento ovárico leve y formación de quistes ováricos que se resuelven espontáneamente tras el tratamiento. En el 5% de las pacientes aparecen molestias abdomino-pelvianas acompañadas de distensión abdominal y sensación de plenitud.
- Embarazos múltiples (10%): debido al desarrollo folicular múltiple secundario a niveles elevados de gonadotropinas en la fase folicular temprana.
- Los sofocos suelen aparecer en el 10,4% de los casos y son secundarios a una acción antiestrogénica local, no suelen ser intensos y desaparecen rápidamente al interrumpir el tratamiento.
- Otros efectos también descritos son:
 - Efectos visuales adversos.
 - Náuseas y vómitos.
 - Más raramente se han visto alteraciones cutáneas como dermatitis y *rash* cutáneo asociado a una reacción alérgica, eritema multiforme, equimosis y edema angioneurótico.
 - La alopecia ha sido reseñada raramente.
 - Ocasionalmente han aparecido síntomas neurológicos.
 - En algunos estudios se ha descrito una disfunción hepática leve.
 - En casos de sobredosis los síntomas mencionados anteriormente se exacerban debiendo vigilar estrechamente a la paciente durante dos o tres semanas por el riesgo de síndrome de hiperestimulación ovárica.

Efectos secundarios a largo plazo

Existen publicaciones aisladas de aparición de neoplasias estrógeno-dependientes o su agravamiento (miomas, tumores hipofisarios y de mama). Estos casos aislados crean una gran alarma social, pero en estudios poblacionales no se ha visto que se vea incrementada la incidencia de ninguna neoplasia salvo tras el uso de clomifeno durante 12 meses o más.

Recientemente, varios estudios han sugerido una posible relación entre el cáncer de ovario y el uso de drogas que inducen la ovulación. Sin embargo, no se han obtenido datos concluyentes ya que, aunque se presume esta asociación, los datos estadísticos no son estadísticamente significativos. Aunque los datos sugieren que las mujeres infértiles, particularmente las mujeres que toman fármacos para la infertilidad, tienen un riesgo más alto de cáncer de ovario, no se sabe si los fármacos en sí mismos son la causa del incremento del riesgo. Por ello, hasta que no se demuestre lo contrario, es aconsejable usarlos de forma prudente y por un tiempo limitado.

Contraindicaciones

- Enfermedades hepáticas agudas o crónicas, determinadas alteraciones visuales, metrorragia no filiada, hipersensibilidad al citrato de clomifeno.
- Embarazo: aunque no está demostrado en el ser humano, en roedores (ratas y conejas) tiene efecto teratógeno cuando el citrato de clomifeno se administra en altas dosis durante el periodo gestacional.
- Quiste de ovario: el clomifeno puede agrandar el quiste por lo que no se debe administrar (incluyendo endometriosis ovárica). Sin embargo, puede administrarse en caso de poliquistosis ovárica.

En mujeres con esterilidad de origen desconocido puede indicarse el clomifeno como tratamiento de primera línea, pero se debe advertir de los riesgos, principalmente de la posibilidad de embarazo múltiple.	B
En pacientes resistentes al clomifeno, la asociación de dexametasona favorece la ovulación en presencia de niveles de DHEAS elevados.	B
Se debe informar a las pacientes de la posible asociación del tratamiento con clomifeno y el cáncer de ovario, aunque no existe una relación causa-efecto confirmada. Por ello el tratamiento debe tener una duración limitada y a la dosis mínima eficaz.	C
En los tratamientos con clomifeno se debe realizar una monitorización ecográfica al menos durante el primer ciclo, para asegurar que la paciente recibe la dosis mínima eficaz.	RSAA

GONADOTROPINAS

Complicaciones

- Síndrome de Hiperestimulación Ovárica (SHO): ocurre entre el 1-5% de los ciclos. El riesgo de SHO aumenta en mujeres con síndrome de ovario poliquístico y en los ciclos donde se ha concebido. Cuando es severo puede causar hemorragia abdominal, alteraciones renales, torsión ovárica, y retención de líquidos. En los casos severos, se requiere hospitalización para controlar el balance hídrico y para instaurar un tratamiento apropiado. La observación cuidadosa de las pacientes sometidas a la estimulación folicular minimizará esta complicación potencialmente grave. El ciclo se cancelará antes de administrar HCG en aquellas pacientes que reaccionan exageradamente al fármaco.
- Gestación múltiple: hasta un 20% de los embarazos conseguidos con tratamiento con gonadotropinas son múltiples, frente al 1-2% en la población general, y el 7-10% ocurren con el clomifeno.
- Torsión anexial: el ovario estimulado puede torsionarse sobre sí mismo en menos del 1% de los casos, con el consecuente riesgo de necrosis.

El tratamiento de elección de las pacientes que no han logrado embarazo con citrato de clomifeno es el uso de gonadotropinas⁽¹⁾. Se debe informar a la paciente del riesgo de hiperestimulación ovárica y de la posibilidad de embarazo múltiple.

No se observan diferencias entre la FSH recombinante alfa y beta respecto a la dosis acumulativa y la duración del tratamiento⁽²⁻⁴⁾.

La gonadotropina menopaúsica humana, la urinaria y la recombinante son igualmente efectivas para inducir la ovulación^(5,6).

La incidencia de cáncer de ovario no parece estar incrementada en pacientes infértiles tratadas. Estas parece que tienen una menor incidencia de cáncer de ovario que las pacientes infértiles no tratadas.

Se deben realizar varios controles ecográficos durante el tratamiento, asociados o no a la medición de estradiol sérico para evaluar la respuesta a la medicación.

El tratamiento de elección de las pacientes que no han logrado embarazo con citrato de clomifeno es el uso de gonadotropinas.	A
Se debe informar a la paciente del riesgo de hiperestimulación ovárica y de la posibilidad de embarazo múltiple.	A
No se observan diferencias entre la FSH recombinante alfa y beta respecto a la dosis acumulativa y la duración del tratamiento.	A
La gonadotropina menopaúsica humana, la urinaria y la recombinante son igualmente efectivas para inducir la ovulación.	A
La incidencia de cáncer de ovario no parece estar incrementada en pacientes infértiles tratadas. Éstas parece que tienen una menor incidencia de cáncer de ovario que las pacientes infértiles no tratadas.	A
Se deben realizar varios controles ecográficos durante el tratamiento, asociados o no a la medición de estradiol sérico para evaluar la respuesta a la medicación.	RSAA

METFORMINA

La metformina es un antihiperlipemizante del grupo de las biguanidas, introducido en Europa en 1957 y posteriormente en EEUU en 1995, para ser usado como monoterapia o asociado en el tratamiento de diabetes *mellitus* tipo II.

Metformina y síndrome de ovario poliquístico

La metformina ha demostrado inducir la ovulación y regular los ciclos en pacientes con síndrome de ovario poliquístico⁽⁷⁻⁹⁾. Su elección como agente de primera línea parece justificada y hay ciertas pruebas del beneficio en los parámetros del síndrome metabólico (reduce la LH, la *sex hormone-binding globulin* (SHBG) y los andrógenos de origen ovárico y corrige la hiperinsulinemia)⁽¹⁰⁾.

Actualmente en la ficha técnica de la metformina no figura entre las indicaciones el tratamiento del síndrome de ovario poliquístico (SOP).

Metformina y clomifeno

Nestler *et al.* observaron que la asociación de metformina a clomifeno en mujeres obesas con SOP incrementaba la respuesta ovulatoria y disminuía los niveles de insulina^(11,12).

Dos revisiones sistemáticas han evaluado el uso de metformina sola o en combinación con citrato de clomifeno^(13,14).

Con monoterapia de metformina, el 40% de las pacientes con SOP ovulan espontáneamente y cuando se combina con clomifeno la tasa se incrementa hasta un 76%. Una de las revisiones sistemáticas ha demostrado que el tratamiento asociado de metformina con clomifeno incrementa la tasa de gestación en comparación con el clomifeno solo (OR: 4,88, IC 95%: 2,46-9,67). No hay pruebas para indicar si la tasa de embarazo múltiple aumenta con esta combinación.

Efectos adversos

Los efectos gastrointestinales se presentan en el 20-30% de las pacientes al inicio de la terapia. Incluyen disconfort no específico, sabor metálico, náuseas, anorexia y diarrea. Tienden a desaparecer espontáneamente o con la reducción de la dosis. Un 5-10% de las pacientes no toleran el tratamiento con metformina.

Más raramente se produce una acidosis láctica con graves repercusiones (30-50% mortalidad)⁽¹⁵⁾ y anemia megaloblástica por disminución de la absorción de vitamina B12 en íleon distal.

Contraindicaciones y precauciones

Deterioro crónico o agudo de la función renal, enfermedad hepática, antecedentes de acidosis láctica, insuficiencia cardíaca, enfermedad hepática hipóxica crónica, grandes traumatismos, quemaduras o cirugías, procesos infecciosos severos, abuso de alcohol, uso de exámenes radiológicos con medio de contraste intravascular y embarazo.

Efectos a largo plazo

Debido a que estos fármacos corrigen los trastornos metabólicos asociadas al SOP, es posible que su uso a largo plazo pueda demorar el surgimiento o reducir la probabilidad de desarrollar diabetes tipo II y enfermedad cardiovascular. La falta de datos, sin embargo, hace que el uso a largo plazo de los agentes sensibilizadores a la insulina con este propósito no pueda recomendarse por el momento⁽¹⁶⁾.

En las pacientes con SOP la metformina es capaz de inducir la ovulación y regular los ciclos menstruales.	A
La metformina podría emplearse como fármaco de primera línea en el tratamiento del SOP.	RSAA
Cuando se indique el tratamiento con metformina, las pacientes deben ser informadas de que no existen datos con respecto a la seguridad de su uso a largo plazo en mujeres jóvenes.	RSAA

Las pacientes deben ser informadas de los posibles efectos adversos transitorios relacionados con el uso de metformina (diarrea, náuseas, vómitos).	RSAA
La metformina debe utilizarse como coadyuvante para mejorar el estilo de vida general y no para sustituir la falta de ejercicio o de una dieta adecuada. Hay evidencias de que un programa supervisado de pérdida de peso regula las ovulaciones y mejora las tasas de éxito de embarazo.	B
La metformina puede mejorar la respuesta de la mujer a los fármacos inductores de la ovulación (citrato de clomifeno, gonadotropinas). El tratamiento con metformina en mujeres con SOP resistentes al citrato de clomifeno mejora las tasas de embarazo tras FIV.	B
Se desconoce si el empleo de metformina durante largos periodos de tiempo puede disminuir la frecuencia y gravedad de los trastornos asociados al SOP a largo plazo (diabetes tipo II, enfermedad cardiovascular).	C

AGONISTAS DOPAMINÉRGICOS

La hiperprolactinemia se encuentra en el 10-15% de las mujeres no gestantes con amenorrea secundaria⁽¹⁷⁾.

Las pacientes con anovulación secundaria a hiperprolactinemia deben ser tratadas con agonistas dopaminérgicos como la bromocriptina. La función gonadal se restablece en el 90% de las mujeres en los 3 primeros meses de tratamiento. La función gonadal puede recuperarse, incluso si la prolactina sérica no disminuye. La dosis recomendada es de 2,5-5 mg/día, siendo la dosis máxima de 7,5-10 mg/día, y no suele esperarse respuesta con dosis más altas. Un 5% de las mujeres son resistentes al tratamiento. Otros agonistas de la dopamina (pergolide y carbegolina) han demostrado ser más potentes y tener un efecto más prolongado o menos efectos secundarios (quinagolida)⁽¹⁸⁾.

Si la ovulación no se recupera podemos mantener la dosis de tratamiento necesario para mantener la prolactina en torno al rango de la normalidad e inducir la ovulación con citrato de clomifeno, bomba de liberación pulsátil de GnRH y gonadotropinas.

La hiperprolactinemia, con o sin adenoma pituitario, se asocia a una insulina basal elevada con normoglicemia⁽¹⁹⁾. Esto sugiere que la prolactina puede estimular directamente las células pancreáticas β e incrementar la resistencia hepática y periférica a la insulina⁽²⁰⁾. En las pacientes en las que observemos una resistencia a la insulina (incluidos ciertos SOP) debemos valorar el uso adyuvante de metformina.

Efectos adversos

Alrededor del 10% de las pacientes tratadas con bromocriptina oral a dosis habituales sufre efectos adversos. Los más frecuentes son náuseas, cefaleas e hipotensión ortostática. Otros efectos colaterales incluyen mareos, astenia, congestión nasal, vómitos, dolor cólico abdominal y trastornos neuropsiquiátricos como alucinaciones⁽²¹⁾. La administración vaginal del fármaco minimiza o evita sus efectos desfavorables, ya que permite reducir la dosis manteniendo la eficacia terapéutica.

Las pacientes con hiperprolactinemia y anovulación deben ser tratadas con agonistas dopaminérgicos como la bromocriptina.	A
Se debe informar a las pacientes de que el 10% presentan efectos secundarios leves como náuseas o cefalea.	RSAA
En las pacientes con cifras de prolactina superiores o iguales a 50 ng/mL debe descartarse el adenoma hipofisario.	A

BIBLIOGRAFÍA

- Nugent D, Vanderkerckhove P, Hughes E, Arnot M, Lilford R. Gonadotrophin therapy for ovulation induction in subfertility associated with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; 4: CD000410.
- Harbin J, Csemiczky G, Wramsby H. Recombinant follicle stimulating hormone in in vitro fertilization treatment-clinical experience with follitropin alpha and follitropin beta. *Hum Reprod* 2000; 15: 239-44.
- Tulpala M, Aho M, Tuuri T. Comparison of two recombinant follicle-stimulating hormone preparations in in-vitro fertilization: a randomized clinical study. *Hum Reprod* 1999;14: 2709-15.
- Brinsden P, Akagbosu F, Gibbons L. A comparison of the efficacy and tolerability of two recombinant human follicle-stimulating hormone preparations in patients undergoing in vitro fertilization-embryo transfer. *Fertil Steril* 2000; 73: 114-6.
- Nardo LG, Bellanca SA, Messina K, Nardo F. Efficacy of recombinant follicle stimulating hormone versus urinary follicle stimulating hormone in in-vitro fertilization: a prospective, randomized, assessor-blind study. *Int J Gynaecol Obstet* 2000; 12: 44-53.
- Kilani Z, Dakkak A, Ghunaim S, Cognigni GE, Tabarelli C, Parmegiani L, et al. A prospective, randomized, controlled trial comparing highly purified HMG with recombinant FSH in women undergoing ICSI: ovarian response and clinical outcomes. *Hum Reprod* 2003; 18: 1194-9.
- Morin-Papunen LC, Koivunen RM, Ruokonen A, Martikainen HK. Metformin therapy improves the menstrual pattern with minimal endocrine and metabolic effects in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 1998; 69: 691-6.
- Nestler JE, Jakubowicz DJ, Evans WS, Pasquali R. Effects of metformin on spontaneous and clomifene-induced ovulation in women with polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 1998; 338: 1876-80.
- Velázquez EM, Mendoza S, Hamer T, Sosa F, Glueck CJ. Metformin therapy in polycystic ovary syndrome reduces hyperinsulinemia, insulin resistance, hyperandrogenemia, and systolic pressure, while facilitating normal menses and pregnancy. *Metabolism* 1999; 43: 647-54.
- Moghetti P, Castello R, Negri C, Tosi F, Perrone F, Caputo M, Zanolin E, Muggeo M. Metformin effects on clinical features, endocrine and metabolic profi-

- les, and insulin sensitivity in polycystic ovary syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled 6 month trial, followed by open, long-term clinical evaluation. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 139-46.
11. Nestler JE, Jakubowicz DJ, Evans WS, Pasquali R. Effects of metformin on spontaneous and clomifene-induced ovulation in women with polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 1998; 338: 1876-80
 12. Heard MJ, Pierce A, Carson S, Buster JE. Pregnancies following use of metformin for ovulation induction in patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2002; 77: 669-73.
 13. Costello MF, Eden JA. A systematic review of the reproductive system effects of metformin in patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2003; 79: 1-13.
 14. Lord JM, Flight IHK, Norman RJ. Fármacos sensibilizadores a la insulina (metformina, troglitazona, rosiglitazona, pioglitazona, d-chiro-inositol) para el síndrome de ovario poliquístico (Revisión Cochrane traducida). *Cochrane Database Syst Rev* 2003; Oxford,(3):CD003053.
 15. Lalau JD, Race JM. Lactic Acidosis in Metformin therapy. *Drugs* 1999; 58: 55-60.
 16. Guides from American Society for Reproductive Medicine, 2002.
 17. Corenblun B. Disorders of Prolactin secretion. En: *Textbook of Gynecology*. Ed. Copeland LJ; 2nd Edition. Chapter 29; páginas 665-668. WB Saunders, 2000.
 18. Cabero A, Gris JM, Matorras R, Mavarró J, Pérez Milán F, Romeo A, Ruiz Balda JA. Inducción / estimulación de la ovulación. *Protocolos de la SEGO* Meditex, Madrid 2003; 173-245.
 19. Tourniaire J, Pallo D, Pausset G, et al. Diminution de la tolerance glucidique et hyperinsulinisme dans l'ade-nome a prolactine. *Nouv Presse Med* 1974; 3: 1705.
 20. Yen SSC, Jaffe RB. Prolactin in human reproduction. In: *Reproductive Endocrinology* (4th ed). Philadelphia: WB Saunders, 1999: 257-83.
 21. Speroff L, Glass R, Kase N. Amenorrea. In: Speroff L, Glass R, Kase N, editors. *Endocrinología ginecológica en infertilidad* (1ª ed). Buenos Aires-Madrid: Waverly Hispánica, 2000: 421-85.