



INDUCCIÓN DE LA OVULACIÓN

	Pág.
ASPECTOS GENERALES	431
ASPECTOS HISTÓRICOS	431
AGENTES INDUCTORES DE LA OVULACIÓN	432
Pérdida de peso	432
Citrato de clomifeno	432
Inhibidores de aromatasa	434
Agentes sensibilizadores de la insulina	434
Agentes dopaminérgicos	435
Esteroides	437
Gonadotropinas	437
Análogos de la GnRH	437
PROTOCOLOS DE INDUCCIÓN DE LA OVULACIÓN	439
Citrato de clomifeno	439
Gonadotropinas	442
Protocolos en fertilización in vitro	443
SÍNDROME DE HIPERESTIMULACIÓN OVÁRICA (SHO)	446
RESUMEN	448
REFERENCIAS	448





ASPECTOS GENERALES

Según la Organización Mundial de la Salud, los problemas endocrinos y las alteraciones tubáricas son las principales causas de infertilidad femenina (ver cap. 7). En las últimas décadas, la mujer ha asumido mayor responsabilidad profesional, lo que ha hecho que difiera la reproducción y se eleven los niveles de estrés. Todo esto ha ocasionado un incremento de alteraciones en la ovulación que producen infertilidad.

El objetivo de la inducción de la ovulación es lograr el desarrollo monofolicular en mujeres infértiles anovulatorias. Esto debe ser diferenciado de la estimulación multifolicular, que se hace en pacientes que van a ser sometidas a técnicas de reproducción asistida (TRA).

Para elevar la tasa de éxitos en las TRA, se han utilizado medicamentos como las gonadotropinas y los análogos de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH). Con éstos, se trata de lograr el desarrollo de múltiples folículos para aumentar la cantidad de oocitos disponibles para procedimientos de TRA de alta complejidad.

La alteración endocrina más frecuente, que produce anovulación, es el síndrome de ovarios poliquísticos (SOP), seguido de la hiperprolactinemia. El uso adecuado de los agentes que corrigen estas alteraciones permite tratar a la mayoría de las pacientes con trastornos de este tipo. Sin embargo, es importante conocer la efectividad de otros medicamentos y métodos alternativos, que aumentan el arsenal terapéutico.

El objetivo del presente capítulo es conocer los diferentes agentes utilizados para inducir la ovulación, tanto monofolicular como multifolicular, sus tasas de éxito y las posibles complicaciones.

ASPECTOS HISTÓRICOS

Hasta comienzos de la década de los años 60 no existía ningún tratamiento efectivo para las mujeres que no ovulaban y lo único que se podía ofrecer era apoyo psicológico y explicación de la técnica, frecuencia y momento adecuado de las relaciones sexuales.

En los casos de SOP, se podía recurrir a la cuña bilateral de ovarios la cual tenía una tasa aceptable de embarazos, pero con el inconveniente de que necesitaba una cirugía y cerca del 50% de las pacientes desarrollaban adherencias que podían comprometer la fertilidad (ver cap. 10).

En 1961, se publicaron los primeros resultados del uso de una nueva droga, conocida con las siglas MRL/41, para inducir la ovulación (Greenblatt et al., 1961). Se le dio el nombre de clomifeno y, desde entonces, millones de mujeres con problemas de anovulación han salido embarazadas con este simple, económico y relativamente seguro tratamiento.

La historia del uso de gonadotropinas exógenas se remonta a los años 30, cuando se extraían de la hipófisis de cochinos o de la sangre de yeguas embarazadas. A pesar de que el uso de estas drogas se prolongó durante 3 décadas, su aplicación se suspendió debido a que las mujeres producían anticuerpos contra las gonadotropinas animales, que neutralizaban su efecto.

En 1958, se publicó el trabajo que reseñaba la primera inducción de ovulación exitosa usando gonadotropinas hipofisarias humanas (hPG) extraídas de cadáveres y, 2 años más tarde, el del primer embarazo con el uso de este medicamento (Gemzell et al., 1958; Gemzell et al., 1960). Luego se dieron a conocer los primeros éxitos con la administración de estas hormonas en pacientes hipofisectomizadas (Bettendorf, 1963).

Durante esa época, eran las únicas drogas disponibles y se administraron con frecuencia hasta que ocurrieron algunas muertes por transmisión de la enfermedad de Creutzfeldt-Jacobs, lo que motivó la suspensión de su uso (Dumble and Klein, 1992).

En 1963, se logró obtener una potente gonadotropina extraída de la orina de mujeres menopáusicas (HMG) (Lunenfeld, 1963) y luego, se demostró que esta preparación era capaz de inducir la ovulación y lograr el embarazo en pacientes amenorreicas. A pesar de que estas preparaciones tenían solamente 3% a 4% de pureza, la comunidad científica y las agencias reguladoras aceptaron su uso para la práctica clínica, debido a que no existían otras alternativas.

En 1987, apareció la hormona folículoestimulante urinaria humana (FSH), que se obtuvo a partir de la purificación de la HMG con anticuerpos contra la hormona luteinizante (LH), luego se mejoraron los procesos de purificación y se obtuvo la FSH altamente purificada, que contenía menos de 0,1 UI de LH y menos de 5% de impurezas, lo que permitió que se pudiera usar por vía subcutánea. Sin embargo, para poder satisfacer las necesidades del mercado en un año, se requería la recolección de más de 60 millones de litros de orina de unas 300.000 donantes.

Debido a esto, se continuó la búsqueda de nuevas fuentes de producción de gonadotropinas hasta lograr, mediante tecnología recombinante, una FSH bioquímicamente pura, con alta actividad específica y que se pudiera producir en grandes cantidades en el laboratorio, sin la necesidad de usar orina de donantes. Con esta tecnología se han elaborado, además de la FSH recombinante, otras hormonas como la LH recombinante y la HCG recombinante (Howles and Wikland, 1999).

Durante la década de los años 70, se introdujeron dos nuevos agentes para el tratamiento de la anovulación: la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) y los agentes inhibidores de la prolactina. La GnRH fue aislada y su estructura estabilizada en 1978 (Schally et al., 1978); posteriormente, fue sintetizada en el laboratorio y se pudo utilizar en la práctica clínica. Después de varios ensayos, se llegó a la conclusión de que era necesaria la administración pulsátil para que el medicamento fuera efectivo en inducir la ovulación y lograr embarazo en pacientes con amenorrea hipogonadotrópica de origen hipotalámico (Crowley and McArthur, 1980).

En 1972, se comprobó que la secreción excesiva de prolactina resulta en una inadecuada descarga pulsátil de LH, que produce amenorrea y anovulación con o sin galactorrea. Luego se publicaron múltiples trabajos que señalaron que la bromocriptina reduce los niveles circulantes de prolactina, con lo que se restablece el balance en la secreción pulsátil de LH y la ovulación. Posteriormente, se han producido nuevos medicamentos inhibidores de prolactina, como la cabergolina, y se ha señalado que estas drogas no sólo regulan la función ovulatoria, sino que también son capaces de inhibir el crecimiento de los adenomas hipofisarios (Homburg and Insler, 2002).

AGENTES INDUCTORES DE LA OVULACIÓN

Pérdida de peso

Se ha observado que las mujeres obesas son menos fértiles, tanto en ciclos naturales como en inducidos, y tienen mayor posibilidad de aborto que las mujeres con peso normal. Aproximadamente el 80% de las mujeres obesas con SOP tienen resistencia a la insulina, con la consecuente hiperinsulinemia, que estimula la LH y la secreción de andrógenos ováricos. Todo esto disminuye la concentración de la globulina fijadora de hormonas sexuales y se producen ovulaciones irregulares o anovulación (Crosignani et al., 1994).

La pérdida de peso puede revertir este proceso y mejorar la función ovárica, así como las anomalías hormonales. Se ha señalado que entre el 50% y el 100% de las mujeres obesas con SOP recuperan su función reproductiva cuando pierden del 5% al 10% de su peso corporal, en un período de 6 meses (Kiddy et al., 1992). Debido a su efectividad, economía y a la ausencia de efectos secundarios, se debe considerar la pérdida de peso como el tratamiento de primera línea en mujeres obesas con infertilidad anovulatoria.

Citrato de clomifeno

El citrato de clomifeno (CC) es un derivado no esteroideo del trifeniletileno que tiene propiedades tanto de agonista como de antagonista estrogénico (fig. 17-1). Es degradado por vía hepática y excretado por las heces. Cerca del 85% de la dosis administrada es eliminada en unos 6 días, a pesar de que se pueden encontrar trazas en sangre durante un tiempo mayor. El CC está compuesto por dos isómeros: el enclomifeno, que es el más potente, al que se le atribuye la acción de inducir la ovulación y cuyos niveles en sangre desaparecen rápidamente; y el zuclomifeno, que es el isómero menos activo y cuyos niveles séricos pueden permanecer durante más de un mes, después del tratamiento. Se ha señalado que los niveles de zuclomifeno se pueden acumular después de varios ciclos de tratamiento, pero no existe evidencia de que esto tenga alguna consecuencia clínica importante (ASRM, 2003).

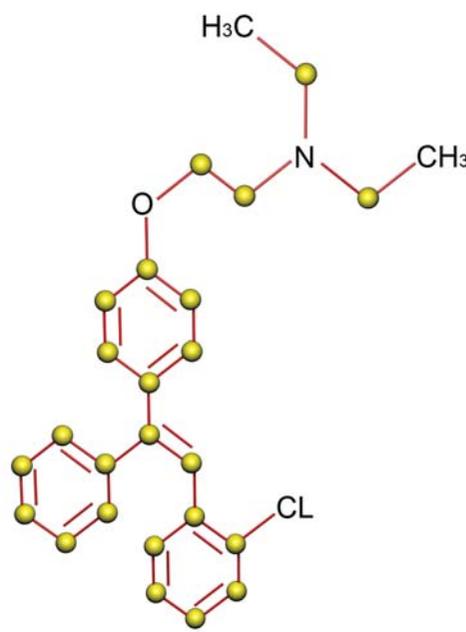


Figura 17-1.
Fórmula química del citrato de clomifeno.



Mecanismo de acción. El CC se une, durante largos períodos, a los receptores estrogénicos (RE) de casi todo el sistema reproductivo, lo que impide el proceso normal de reemplazo y hace que disminuya su concentración. La efectividad de la droga en inducir la ovulación se debe a su acción en el hipotálamo, donde, al llenar todos los RE, impide la correcta interpretación de los niveles circulantes de estrógenos, lo que hace que se activen los mecanismos de retroalimentación compensatorios. Éstos aumentan la secreción pulsátil de GnRH y estimulan la secreción de gonadotropinas por la hipófisis. En mujeres con SOP, en las que la secreción pulsátil de GnRH está aumentada, incrementa la amplitud del pulso, pero no la frecuencia (Kettel et al., 1993).

Durante el tratamiento con CC se observa un aumento en los niveles séricos de FSH y LH, que disminuyen después de suspender su administración. En pacientes con ciclos de tratamiento exitosos, crecen uno o más folículos, los cuales, al madurar, ocasionan un aumento en los niveles de estradiol sérico. Esto genera el pico de LH necesario para que ocurra la ovulación. El efecto antiestrogénico sobre el endometrio y el moco cervical hace que, en algunas pacientes, disminuya el espesor endometrial y la cantidad de moco cervical; por esta razón, en los esquemas de inducción con CC se utilizan medicamentos para contrarrestar este efecto.

Indicaciones y contraindicaciones. El CC es la droga de elección para la mayoría de las pacientes con anovulación que desean salir embarazadas. Sin embargo, no se debe iniciar este tratamiento sin realizar un estudio completo que permita conocer cuál es la causa de la alteración de la ovulación (ver cap. 10). El CC no es efectivo en pacientes con hipogonadismo hipogonadotrópico porque su acción principal es en el hipotálamo; por tanto, se debe indicar sólo en pacientes con niveles de estradiol sérico normal o elevado.

El funcionalismo del cuerpo lúteo depende de la calidad del desarrollo del folículo preovulatorio; por tanto, el CC constituye una opción en el tratamiento de la deficiencia de fase lútea. Habitualmente, los niveles séricos de progesterona en la fase lútea de pacientes que reciben CC son mayores que en ciclos naturales, debido a que hay un mejor desarrollo de uno o más folículos (Guzick and Zeleznik, 1998).

Existen parejas en las que se realiza un estudio completo y no se conoce cuál es la causa de la infertilidad; en estos casos, está justificado el uso del CC; particularmente en parejas jóvenes con infertilidad de corta duración o que no puedan recibir terapias más agresivas

por costos elevados, riesgos, problemas logísticos, etc. La eficacia de la terapia empírica se atribuye a la corrección de alteraciones de la ovulación no reconocidas y/o a la producción de más de un folículo. Este tratamiento es más efectivo cuando se realizan inseminaciones intrauterinas (ver cap. 19) (Guzick et al., 1998).

En general, el CC es una droga bastante segura; sin embargo, no debe ser utilizada en caso de embarazo, alteración de la función hepática y quistes de ovario. En los casos en que aparezcan síntomas visuales durante su administración, se debe suspender. Durante el embarazo, pertenece a la categoría X, que implica riesgo fetal probado, por lo que se debe usar sólo cuando el riesgo es mayor que el beneficio. Durante la lactancia es categoría U, lo que implica que sus efectos son desconocidos. Se han señalado casos en humanos de nacimiento de fetos con alteraciones del humor vítreo y de la retina de madres que ingirieron altas dosis de CC en el embarazo. En roedores, se ha informado de hidramnios y alteraciones óseas (Nagao and Yoshimura, 2001; Bishai et al., 1999).

Resultados. El tratamiento con CC induce la ovulación en, aproximadamente, 80% de las pacientes. Sin embargo, la respuesta disminuye con el incremento de la edad, el índice de masa corporal y el índice de andrógenos libres. Cuando no existen otras causas de infertilidad, la tasa acumulativa de embarazo, después de 6 ciclos de tratamiento, está entre 70% y 75% (Imani et al., 2002). Las pacientes amenorreicas tienen más posibilidad de concebir que las oligomenorreicas, debido a que las últimas presentan, con más frecuencia, otras causas de infertilidad.

El tratamiento con CC, en parejas con infertilidad de causa desconocida, produce tasas de embarazo por ciclo que varían entre 3,4% y 8,1%. Cuando, además, se realizan inseminaciones intrauterinas, la tasa de embarazo, aumenta a entre 8,5% y 9,5%; por lo que en infertilidad de causa desconocida, se puede iniciar con CC e inseminaciones (ver cap. 7) (Deaton et al., 1990).

Efectos secundarios y riesgos. El CC generalmente se tolera bien, pero se pueden presentar algunos efectos secundarios que, en la mayoría de los casos, no requiere suspender el tratamiento. El más frecuente es la aparición de calorones que ocurre aproximadamente en el 10% de las mujeres y desaparece al suspender el medicamento. Pueden aparecer trastornos visuales en menos del 2% de los casos y los más frecuentes son visión borrosa o doble, escotomas y sensibilidad a la luz. En estos casos, se debe suspender el medicamento y realizar una consulta oftalmológica porque, en algunas



pacientes, se podría complicar con una neuropatía óptica (ASRM, 2003).

Entre otros efectos secundarios se encuentran: pérdida del cabello, nerviosismo, cefalea, congestión mamaria, depresión, somnolencia e, incluso, reacciones psicóticas. Algunos estudios han señalado que, además de su acción a nivel central que es responsable de su eficacia como agente inductor de la ovulación, el CC tiene una serie de efectos a nivel periférico (endocérvix, endometrio, ovario, óvulo y embrión) que explica la discrepancia entre las tasas de ovulación y de embarazo que se observan en pacientes con este tratamiento (Maxson et al., 1984).

La principal complicación del uso del CC es el embarazo múltiple, que se presenta en aproximadamente 8% de los casos y que en su mayoría son gemelares. Estudios recientes han señalado que la tasa de malformaciones y aborto espontáneo son semejantes a los de la población general. Las pacientes que reciben CC pueden presentar el síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO) leve, pero el severo es poco frecuente (Schenker et al., 1981; Dickey et al., 1996).

Inhibidores de aromatasas

Debido a los posibles efectos antiestrogénicos del CC, se han usado otros medicamentos para inducir la ovulación como terapia alternativa. El letrozol, que es un agente inhibidor de la aromatasas usado como agente de primera línea en el tratamiento del cáncer de mama (Mouridsen and Chaudri-Ross, 2004), es el más conocido y, a pesar de no tener los efectos adversos antiestrogénicos del CC, actúa por supresión en la producción de estrógenos a nivel central, con lo que se produce la retroalimentación que favorece la producción de gonadotropinas.

Estudios recientes han demostrado su gran eficacia en inducir la ovulación y lograr el embarazo en mujeres con SOP e inadecuada respuesta al CC; así como también en mejorar la respuesta a la FSH en pacientes malas respondedoras. La dosis es de 2,5 mg/día, por 5 días consecutivos, comenzando el tercer o quinto día del ciclo menstrual (Al-Omari, 2004; Mitwally and Casper, 2001).

Agentes sensibilizadores de la insulina

La resistencia a la insulina es una condición en la que el efecto hormonal no se lleva a cabo de la manera adecuada, debido a un defecto en el receptor o del postreceptor de insulina. Con el objeto de mantener una homeostasis normal de la glucosa, se aumentan los niveles de insulina sérica circulantes. Esta hiperin-

sulinemia resultante incrementa la producción de andrógenos adrenales y ováricos, disminuye la producción de globulina fijadora de hormonas y estimula la secreción de LH por la hipófisis. El ambiente androgénico que se produce, interfiere con el desarrollo normal del folículo y con la ovulación. El diagnóstico de resistencia a la insulina se realiza mediante la medición de la relación entre valores de glicemia y de insulina sérica (ver cap. 10).

La droga más estudiada es la metformina, que se usa por vía oral en el tratamiento de pacientes con hiperglicemia, pero que no produce hipoglicemia en pacientes con niveles normales de glucosa sérica. Cuando se administra en pacientes con hiperinsulinemia, incrementa el ingreso de glucosa en las células grasas y musculares, disminuye la absorción intestinal y reduce la neoglucogénesis hepática. Por otro lado, mejora la concentración sérica y la sensibilidad a la insulina, así como la concentración de andrógenos séricos (Costello and Eden, 2003).

La dosis de metformina en pacientes con SOP es de 500 mg TID, por VO, en aquéllas con peso corporal menor de 60 kg, o de 850 mg TID en pacientes con peso corporal mayor de 60 kg. Con el objeto de disminuir los efectos secundarios, se recomienda aumentar la dosis de manera progresiva de la siguiente manera: iniciar con una tableta diaria por una semana, luego una tableta 2 veces al día por una semana más, hasta lograr la dosis de una tableta diaria TID. Lo ideal es ingerir el medicamento con las comidas.

Las pacientes obesas o que desean evitar el riesgo de un embarazo múltiple con CC, pueden usar la metformina durante 6 a 12 meses, acompañado de un esquema de ejercicios y dieta, con control médico cada 6 a 8 semanas para monitorizar la ovulación. En caso de que la paciente desee un embarazo rápido, se recomienda indicar el medicamento durante 4 a 8 semanas, antes de iniciar el CC (Bayer et al., 2002).

Los resultados publicados acerca de la efectividad del uso de la metformina son controversiales. Estudios descriptivos no controlados señalan que 60% de las pacientes con SOP, que usan el medicamento durante 3 a 6 meses, ovulan y sus ciclos menstruales se hacen regulares, sin embargo, casi todos los estudios controlados señalan que la metformina, cuando se usa aisladamente, induce la ovulación y hace que las menstruaciones sean regulares, sin aumentar la tasa de embarazo. Cuando se agrega CC, durante 6 a 8 meses, la posibilidad de ovulación y embarazo es de 66% y 34%, respectivamente.



En pacientes con SOP y resistencia al CC, las cifras son de 40% y 25% (Costello and Eden, 2003). En pacientes obesas con SOP, si se usa en combinación con el CC, mejora la ovulación y la tasa de embarazo. Sin embargo, cuando se usa como monoterapia o en combinación con CC, en pacientes no obesas, no aumenta la tasa de ovulación y de embarazo. Estudios recientes señalan que cuando se usa en combinación con FSH, en pacientes con SOP resistentes al CC, no se mejora la tasa de ovulación o embarazo, pero sí disminuye la posibilidad de desarrollo multifolicular (Costello and Eden, 2003).

Las pacientes que usan metformina pueden presentar síntomas gastrointestinales diversos como náuseas, vómitos, diarrea y flatulencia que, en algunos casos, requiere la suspensión del medicamento. No debe ser usado en pacientes que presentan insuficiencia renal debido al peligro de acidosis láctica. En el embarazo pertenece a la categoría B, o sea que el riesgo fetal no se ha demostrado en estudios en animales o humanos; o existe toxicidad en animales, pero los estudios en humanos no han señalado riesgos. Durante la lactancia pertenece a la categoría S, es decir, que es seguro (Lord et al., 2003).

Otra clase de agentes sensibilizadores de la insulina son las tiazolidinodionas, que producen un marcado aumento de la sensibilidad a la insulina en el músculo, dependiente de la dosis utilizada. El primer agente de esta clase usado en pacientes con SOP fue la troglitazona, pero la toxicidad hepática hizo que se descontinuara. La rosiglitazona es un nuevo agente de esta familia que mejora el metabolismo de la glucosa, la alteración ovulatoria y el hirsutismo en pacientes con SOP, con escasos efectos secundarios. La dosis recomendada es de 2-4 mg, 2 veces al día, hasta un máximo de 8 mg diarios. A pesar de existir pocos estudios con esta droga, puede representar una opción terapéutica en pacientes con resistencia a la insulina que no presentan resultados satisfactorios con el uso de metformina (Dereli et al., 2005).

La rosiglitazona se usa, sola o en combinación con otros medicamentos, para tratar la diabetes tipo 2 (no dependiente de la insulina) o adulta en personas que no pueden controlar su diabetes a través de un régimen alimenticio y de ejercicios. Este medicamento, al igual que el resto de las tiazolidinedionas, mejora la respuesta de los diferentes órganos blanco a la acción de la insulina con lo que se regulan los niveles de glicemia. Sin embargo, no debe ser usada en pacientes con diabetes tipo 1 o insulino dependiente (Dereli et al., 2005).

Agentes dopaminérgicos

Debido a que la hiperprolactinemia causa alteraciones ovulatorias, se debe realizar la determinación sérica de los niveles de prolactina en cualquier mujer que presente amenorrea u oligomenorrea, con o sin galactorrea. Es importante medir los niveles en la mañana y durante la fase folicular del ciclo menstrual porque pueden ocurrir elevaciones fisiológicas de la prolactina durante otras horas del día o en la fase lútea. Se recomienda realizar una nueva medición en caso de encontrar niveles séricos de prolactina elevados. Las causas de la hiperprolactinemia se evalúan en el capítulo 10, por lo que sólo se analizarán las drogas usadas para su tratamiento en pacientes infértiles (tabla 17-1).

Tabla 17-1.
Presentaciones clínicas de la hiperprolactinemia.

Mujeres premenopáusicas

- Hiperprolactinemia severa ($>100 \mu\text{L}$), frecuentemente se asocia a hipogonadismo, galactorrea y amenorrea. Se debe descartar tumor hipofisario
- Hiperprolactinemia moderada ($51-75 \mu\text{L}$), se asocia con oligomenorrea
- Hiperprolactinemia leve ($31-50 \mu\text{L}$) se asocia con fase lútea corta, disminución de la libido e infertilidad
- El aumento de peso puede estar asociado con un tumor hipofisario productor de prolactina

Hombres

- Se asocia a disminución de la libido, impotencia, disminución en la producción de espermatozoides, ginecomastia y, ocasionalmente, galactorrea
- La impotencia no responde al tratamiento con testosterona y se asocia a disminución de la masa muscular, del vello corporal y con osteoporosis

(Serri et al., 2003).

Se han usado varios agonistas dopaminérgicos (tabla 17-2) para disminuir los niveles séricos de prolactina y restituir la función reproductiva normal de pacientes infértiles. Los más utilizados han sido la bromocriptina y la cabergolina, y con menor frecuencia la quinagolida y el pergolide. Todos los agonistas dopaminérgicos son excelentes para lograr embarazo en pacientes con hiperprolactinemia, pero tienen mala tolerancia, aunque hay alternativas terapéuticas para controlar esto, que se analizan más adelante.



Tabla 17-2.
Ventajas y desventajas de algunos agonistas dopaminérgicos.

Agente	Ventajas	Desventajas	Dosis
Bromocriptina	La más estudiada de todas las drogas	Alta frecuencia de alteraciones gastrointestinales, sedación, fatiga, congestión nasal	2,5 mg/d
Cabergolina	Alta eficacia, baja frecuencia de efectos colaterales	La experiencia durante el embarazo es relativamente limitada	0,5 mg/sem
Quinagolide	Selectividad hipofisaria, indicada en casos de resistencia a la bromocriptina	Uso diario, acceso limitado	0,075 mg/d
Pergolide	Beneficiosa ocasionalmente en casos de resistencia	Alta frecuencia de efectos colaterales	0,25 mg/d

(Serri et al., 2003).

Bromocriptina. Es un derivado alcaloide de la ergotamina, que se une a los receptores dopaminérgicos D_1 y D_2 . Debido a que la vida media del medicamento es de 3,3 horas, la terapia con bromocriptina requiere de múltiples dosis durante el día. Se deben medir los niveles de prolactina sérica antes de iniciar el tratamiento, para luego ajustar la dosis según la respuesta.

Para evitar los efectos secundarios, se recomienda iniciar con la dosis de 1,25 mg, por VO, con la última comida del día antes de acostarse. Si es necesario, se aumenta a 2,5 mg antes de acostarse, y luego 1,25 mg en la mañana y en la noche, luego mañana, mediodía y noche, hasta alcanzar la dosis máxima de 2,5 mg, 3 veces al día. Se ha señalado que 95% de las pacientes con amenorrea que toleran la terapia, ovulan y recuperan sus ciclos menstruales regulares (Friesen and Tolis, 1977).

Los efectos secundarios son mediados por los receptores D_1 y la tolerancia del medicamento, en general, es mala. Alrededor del 50% de las pacientes señalan náuseas, vómitos, hipotensión y mareos que son causa de suspensión del tratamiento en 5% a 10% de los casos. En pacientes que no toleren la vía oral pueden usar la vía vaginal, con lo que se disminuyen los efectos secundarios y se logra igual tasa de éxito (Dash et al., 1993). Menos frecuentes son la cefalea, calambres, fatiga y estreñimiento. Rara vez se han descrito convulsiones, accidentes cerebrovasculares, infarto del miocardio y psicosis puerperal; debido a esto, en 1994, la Agencia de Regulación de Drogas y Alimentos de Estados Unidos (FDA) eliminó como indicación los

casos en que se desee suprimir la lactancia. La bromocriptina durante el embarazo pertenece a la categoría B y durante la lactancia a la categoría NSP, que implica que probablemente no es seguro durante la lactancia, aunque la información es incompleta.

Cabergolina. Es un agonista dopaminérgico de alta afinidad y selectividad por los receptores D_2 , que se ha usado con mayor frecuencia en los últimos años y que, solamente, requiere de la administración dos veces a la semana. Se ha señalado menos incidencia de efectos secundarios y tasas de éxito similares a los de la bromocriptina en pacientes con hiperprolactinemia.

Los efectos secundarios incluyen náuseas, vómitos, cefalea, hipotensión, mareos, vértigo, estreñimiento, dolor abdominal, calorones, sensación de sequedad en la boca y depresión. Al igual que con la bromocriptina, los efectos secundarios disminuyen al aumentar la dosis progresivamente; se recomienda comenzar con 0,25 mg, por VO, 2 veces a la semana, e incrementar la dosis en 0,25 mg mensual, hasta llegar a la dosis máxima de 1 mg, 2 veces por semana, según los resultados de los niveles de prolactina. La mayoría de las pacientes tienen buena respuesta con dosis de 0,50 mg, 2 veces por semana.

No se han descrito efectos teratogénicos, ni aumento en la tasa de abortos en pacientes que ingieren cabergolina durante el embarazo, por lo que pertenece a la categoría B y durante la lactancia a la categoría U, o sea, que los efectos durante la lactancia son desconocidos (Bankowski and Zacur, 2003).



Esteroides

Toda paciente que consulta por infertilidad se debe someter a un estudio hormonal de FSH, LH, estradiol y prolactina el día 2-3 del ciclo menstrual. Si la paciente tiene signos de hiperandrogenismo, se deben medir también los niveles de testosterona y de DHEA, para determinar el origen ovárico o adrenal de los andrógenos. Si la testosterona está elevada, el problema es ovárico y probablemente se trate de un SOP, si los niveles de DHEA, están elevados el origen es suprarrenal y hay que investigar la causa.

La dexametasona puede ser usada en aquellas pacientes anovulatorias, que no respondan al incremento de las dosis de clomifeno o cuyos niveles de sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEAS) estén elevados. El aumento en la concentración sérica de esta última hormona se puede presentar en casos de deficiencia enzimática adrenal leve, tumores adrenales o síndrome de Cushing; sin embargo, en la mayoría de los casos no se conoce la causa. Aun en pacientes resistentes al clomifeno, el uso de dexametasona ha dado resultados en ausencia de valores elevados de DHEA.

La administración de dexametasona puede disminuir la contribución adrenal a la producción de andrógenos y, en algunos casos, mejorar la respuesta al tratamiento con CC. El esquema es el de 1 tableta de 0,5 mg, por VO en la noche, durante un mes, posterior a lo cual se deben medir los niveles séricos de cortisol, en la mañana: si son menores de 3 µg/dl implica que hay una disminución significativa de su síntesis adrenal, por lo que se debe disminuir la dosis o frecuencia de administración, hasta eliminarla o hasta lograr el embarazo (Bayer et al., 2002).

Gonadotropinas

Desde la década de los años 60, se sabe que las gonadotropinas hipofisarias son indispensables para inducir en el ovario los cambios hormonales necesarios para que ocurra la ovulación (ver cap. 2). Desde esa época, se vienen utilizando diferentes preparaciones en mujeres con alteraciones de la ovulación o que van a ser sometidas a TRA. Para el tratamiento con gonadotropinas, se debe realizar examen clínico completo y exámenes paraclínicos, que permitan conocer las características de cada caso. En la actualidad, el objetivo de su uso, en pacientes con alteraciones de la ovulación, es el adecuado desarrollo de 1 o 2 folículos que permitan el embarazo sin aumentar la tasa de embarazo múltiple. Cuando se usa en TRA de alta complejidad, el objetivo es lograr el desarrollo multifolicular para obtener la mayor cantidad de óvulos disponibles y, así, aumentar la posibilidad de éxito.

Hipogonadismo hipogonadotrópico. Todas las mujeres con insuficiencia hipofisaria, que deseen embarazo, requieren de gonadotropinas exógenas para el adecuado desarrollo folicular. En estos casos, con el uso de preparados que contengan tanto FSH como LH, se obtienen mejores resultados que con los preparados que contienen solamente FSH porque se requiere de LH para obtener niveles adecuados de estradiol sérico en mujeres con deficiencia de gonadotropinas. Los resultados de 14 estudios que usaron HMG, durante 6 meses de tratamiento, señalan una tasa acumulativa de embarazo de 90% (Hamilton-Fairley and Franks, 1990).

Anovulación. Las gonadotropinas no constituyen los medicamentos de primera elección en pacientes anovulatorias con niveles de estrógenos séricos normales o elevados como, por ejemplo, los casos con SOP. Se recomienda su uso en mujeres que no responden o no se embarazan con el CC. Estas pacientes pueden presentar niveles de LH elevados, por lo que se pueden usar preparaciones que contengan solamente FSH. En estos casos, el peligro de desarrollar SHO y de obtener embarazos múltiples de alto orden (mayor de 2) es grande, por lo que se recomienda iniciar con dosis bajas y prolongar el tiempo de tratamiento hasta lograr el desarrollo monofolicular.

Reproducción asistida. Actualmente, en la mayoría de las pacientes que van a ser sometidas a TRA, se usan gonadotropinas para lograr la hiperestimulación ovárica controlada; que consiste en el desarrollo de múltiples folículos, de manera controlada, para evitar el SHO severo y obtener un adecuado número de óvulos que permita mejorar la tasa de embarazos. Generalmente, se usan asociados a análogos de la GnRH, por lo que los protocolos se analizarán más adelante en este capítulo. Cuando se usa en pacientes a las que se les va a practicar inseminaciones, se recomienda comenzar con dosis bajas para lograr el desarrollo de 1 o 2 folículos y evitar embarazos múltiples de alto orden.

Análogos de la GnRH

La hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) es el principal regulador hipotalámico de la función reproductiva y su estructura y acción son similares en hombres y mujeres (ver caps. 1 y 2). Se ha usado en pacientes con anovulación por hipogonadismo hipogonadotrópico que tienen la hipófisis intacta, mediante la administración pulsátil con bomba de infusión o en bolos, con pulsos cada 60 a 90 minutos. La administración puede ser por vía subcutánea, en dosis de 15-20 µg, o por vía intravenosa, en dosis de 5-10 µg. Este tratamiento es simple, seguro, efectivo y con menos



efectos secundarios que cuando se usan las gonadotropinas, sobre todo en pacientes con hipogonadismo hipogonadotrópico idiopático y con amenorrea por pérdida de peso.

Los pulsos de GnRH estimulan la liberación fisiológica endógena de FSH, lo que trae como consecuencia que se asemeje más a un ciclo ovulatorio normal. Comparado con las gonadotropinas, este tratamiento requiere de menos monitoreo y se obtienen mejores tasas de desarrollo monofolicular. Esta terapia es poco usada debido a que las pacientes no toleran la administración parenteral para el tratamiento en bolo o con bomba de infusión (Homburg and Insler, 2002).

Desde hace varias décadas se ha intentado sintetizar miles de análogos de la GnRH; sin embargo, en la actualidad, solamente seis agonistas y dos antagonistas han sido aprobados para su uso clínico.

Agonistas. Son drogas semejantes a la GnRH, a las que le han modificado ciertos aminoácidos para hacerlas más potentes y de fácil administración. Los agonistas tienen 200 a 300 veces más afinidad para unirse a los receptores de GnRH que la molécula nativa. Inicialmente, la administración de análogos induce la libera-

ción de grandes cantidades de FSH y LH de la hipófisis e incrementa el número de receptores. Dentro de las primeras 12 horas de administración, el llamado efecto «flare», produce un incremento de 5 veces en los niveles séricos de FSH, de 10 veces en los niveles de LH y de 4 veces en los niveles de estradiol.

La administración continua, durante 7 a 14 días, produce el efecto opuesto: internaliza el complejo agonista/receptor y disminuye el número de receptores, con lo que se logra el efecto de supresión en la síntesis y liberación de gonadotropinas hipofisarias. La disminución en los niveles séricos de FSH y LH produce arresto en el desarrollo folicular y causa disminución en los niveles de esteroides sexuales similares a los encontrados en la menopausia. Este efecto es el más usado en pacientes que van a ser sometidas a TRA de alta complejidad mediante protocolos largos y ultralargos con el fin de evitar los picos prematuros de LH que se producen cuando se utilizan gonadotropinas. El ciclo menstrual normal se restablece, aproximadamente, a las 6 semanas de haber finalizado el tratamiento (Akagbosu, 1999). En la tabla 17-3, se observan los diferentes tipos de agonistas disponibles actualmente.

Tabla 17-3.
Diferentes tipos de agonistas de la GnRH.

Nombre genérico	Nombre comercial	Vía administración	Dosis recomendada
Leuprolide	Lupron	SC o IM (depot)	500-1.000 mg/día
Buserelin	Superfact	SC o IN	3,75-7,5 mg/día
Histredil	Supprelin	SC	100 mg/día
Goserelin	Zoladex	SC	3,6 mg/mes
Nafarelin	Synarel	IN	200-400 mg BID
Triptorelin	Decapeptyl	SC o IM (depot)	3,75 mg/mes

Antagonistas. Simultáneamente al desarrollo de los agonistas de la GnRH, se desarrollaron los antagonistas. Los de primera y segunda generación tenían el inconveniente de ocasionar muchos efectos secundarios alérgicos, que impedían su uso clínico.

Actualmente, se han desarrollado los antagonistas de la GnRH de tercera generación, a los que le han modificado su estructura para eliminar los efectos alérgicos y poder ser usados en la práctica clínica.

A diferencia de los agonistas, los antagonistas se unen competitivamente a los receptores hipofisarios de GnRH, bloqueándolos inmediatamente e impidiendo que actúe la GhRH endógena. Por tanto, no se produce el efecto de liberación de gonadotropinas y es posible modular el grado de supresión hormonal modificando la dosis de antagonista que se va a administrar. Los dos antagonistas de la GnRH disponibles en el mercado son el ganirelix y el cetrorelix, ambos para administración subcutánea (Akagbosu, 1999).



PROTOCOLOS DE INDUCCIÓN DE LA OVULACIÓN

Citrato de clomifeno

El CC es administrado por vía oral, a partir del día 3 o 5 del ciclo menstrual natural o inducido. Se ha señalado que la tasa de ovulación y embarazo es similar si se inicia el día 2, 3, 4 o 5 del ciclo menstrual. En el esquema clásico, la inducción comienza el día 5 con 1 tableta de 50 mg por 5 días (tabla 17-5) (Wu and Winkel, 1989).

Esquema de inducción. A pesar de que la dosis requerida de CC para lograr la inducción de la ovulación depende del peso corporal, ésta varía de acuerdo a cada persona. En general, se recomienda empezar con 50 mg diarios, por 5 días consecutivos, e incrementar 50 mg diarios en los ciclos siguientes, hasta lograr la inducción de la ovulación confirmada con ultrasonografía seriada y determinación de progesterona sérica. La dosis varía desde 50 mg/día hasta 250 mg/día, aunque la mayoría de los embarazos ocurren con dosis de 150 mg o menos (tabla 17-4).

Tabla 17-4.
Dosis-efecto del citrato de clomifeno.

Dosis (mg)	Tasa de ovulación (%)	Tasa de embarazo (%)
50	52,1	52,8
100	21,9	20,7
150	12,3	9,8
200	6,9	8,8
250	4,9	6,2

(Gysler et al., 1982).

El esquema clásico recomendado es el siguiente (tabla 17-5).

- El día 2-3 del ciclo se cita a la paciente para realizar un ultrasonido pélvico basal, con el fin de ver las características de los ovarios y del endometrio. Los primeros deben estar basales, esto es, que no deben presentar quistes residuales mayores de 10 mm y el endometrio debe ser lineal, menor de 3 mm. En caso de que estas condiciones no se presenten, la administración de CC puede inducir la formación de quistes foliculares de ovario o alterar la capacidad de implantación del embrión en el endometrio. En estas pacientes se recomienda hacer un ciclo previo de tratamiento con una combinación estrógeno-progestágeno, como el contenido en los anticonceptivos orales de alta dosis o en preparados especiales para regular la menstruación, como el que contiene 2 mg de estradiol y 0,5 mg de norgestrel. Una vez que culmina la terapia con la combinación hormonal, se cita de nuevo a la paciente el día 2-3 del ciclo para realizar la evaluación descrita con anterioridad.
- Una vez que los ovarios estén basales, el CC se administra en dosis de 1 tableta de 50 mg diaria por 5 días. La dosis se incrementa en 50 mg diarios en los ciclos siguientes, si no hay respuesta ovulatoria. La dosis máxima es de 250 mg diarios.
- Debido a los posibles efectos antiestrogénicos del CC en órganos periféricos, se recomienda la administración de algún estrógeno por vía oral que los contrarreste. Los más usados son el estriol o el 17- α -estradiol, en dosis de 2 mg/día por 10 días, comenzando el mismo día de inicio del clomifeno y hasta el día 14 del ciclo.
- El día 11-12 del ciclo se hace un ultrasonido para ver la respuesta del ovario y del endometrio. El ovario debe tener uno o más folículos de 16-18 mm y el endometrio debe tener más de 6 mm. El folículo crece a razón de 2 mm diarios y se suele romper cuando llega a 24-26 mm. En ciclos no inducidos, la tasa de crecimiento es igual pero se suele romper a los 20-22 mm.
- En el primer ciclo de tratamiento, es recomendable hacer un ultrasonido el día 16 del ciclo con el fin de confirmar la ruptura folicular. Si se observa el cuerpo amarillo y el grosor del endometrio es mayor de 6 mm, se hace una determinación de progesterona.



rona a los 7 días de ocurrida la ovulación. Si en el ultrasonido se observa un folículo de crecimiento adecuado, que se rompe en la fecha esperada, con el endometrio mayor de 6 mm y el nivel de progesterona sérica superior a 10 ng/ml, se puede concluir que la paciente tuvo una ovulación de buena calidad.

- Si en el ultrasonido del día 11 se aprecia el endometrio delgado (de 3-4 mm), se recomienda añadir un tratamiento adicional de estrógenos en la forma de parches transdérmicos que liberan, cada uno, 50 µg de estradiol diarios. Se colocan 2 parches, preferiblemente en los glúteos, región anterior del muslo, posterior del brazo, parte superior de la espalda; y se cambian por 2 nuevos, cada 2 días, hasta que el tamaño folicular sea el adecuado, cuando se suspende su uso.
- Si la respuesta folicular es mala, es preferible suspender el ciclo e iniciar uno nuevo con dosis mayores de CC y otras alternativas que se analizan más adelante.
- Si se logra el desarrollo de por lo menos un folículo de más de 18 mm y el endometrio es trilaminar, mayor de 6 mm, se completa la maduración folicular mediante la administración de 10.000 UI de HCG urinaria, por vía IM, o 250 µg de HCG recombinante, por vía SC. La ovulación debe ocurrir a partir de las siguientes 36 horas.
- En la fecha esperada de ovulación se debe realizar una evaluación del moco cervical. Esto es importante porque el efecto antiestrogénico del CC puede afectar su producción, a pesar de la administración de estrógenos; en estos casos, se debe considerar la inseminación artificial en los ciclos siguientes.
- Debido a que las pacientes que están siendo sometidas a inducción de la ovulación pueden presentar insuficiencia del cuerpo lúteo; se recomienda la administración de progesterona micronizada, por vía oral o intravaginal, en dosis de 100 mg, 2-3 veces al día, hasta la semana 10 de embarazo. En caso de que se presente la menstruación, se suspende su uso hasta que ocurra de nuevo la ovulación.

Tabla 17-5.
Esquema de inducción de la ovulación con clomifeno.
Inicio día 5 y administración por 5 días.

Día del ciclo	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
Clomifeno					x	x	x	x	x											
Estriol					x	x	x	x	x	x	x	x	x	x						
Ultrasonido		x									x					x				
HCG												x								
Progesterona															x	x	x	x	x	x
Ovulación																				
PPC														x						

Este esquema es el que se utiliza en el primer ciclo de tratamiento. Si se comprueba una respuesta adecuada, la paciente puede repetir el mismo tratamiento en los ciclos sucesivos y realizar solamente la evaluación ecogonográfica para relaciones dirigidas; sin necesidad de hacer un control médico tan estricto como el del primer ciclo, o simplemente se le indica que se repita la administración de la HCG el mismo día en que lo hizo en el primer ciclo sin necesidad de que la paciente asista a consulta. El esquema de tratamiento se debe mantener por un mínimo de 4 a 6 meses, antes de pensar en otra alternativa terapéutica.

Es importante insistirle a la paciente que los embarazos pueden no lograrse en los primeros ciclos de tratamiento y que la siguiente alternativa implica el uso de gonadotropinas o de inseminación artificial lo cual eleva el costo.

Malas respondedoras. En aquellas pacientes en las cuales no se logra respuesta en un primer ciclo con 50 mg/día y que se sube la dosis progresivamente hasta 250 mg, se pueden hacer resistentes o refractarias a este tratamiento clásico con CC.



Para estos casos existe una serie de alternativas que son las siguientes:

- Prolongar el tiempo de tratamiento de 5 hasta 10 días. El esquema más prolongado es el de empezar el día 3 del ciclo y administrarlo por 10 días (tabla 17-6).
- Agregar gonadotropinas en dosis bajas, después del esquema de CC que se inicia el día 3. En este caso se administran gonadotropinas hipofisarias en las mismas dosis que se mencionan más adelante, comenzando la primera al día siguiente de terminar el CC; luego de 3 días recibiendo el medicamento la paciente asiste a la consulta para valorar la respuesta folicular. Si es adecuada, se usa la HCG como se mencionó anteriormente, y si no es ade-

cuada se puede subir la dosis de gonadotropina hipofisaria y se cita al día siguiente. Si no hay respuesta es preferible suspender el ciclo y administrar esquemas de sólo gonadotropinas hipofisarias que se analizan más adelante (tabla 17-7).

- Agregar dexametasona, en dosis de 0,5 mg/día en la mañana, durante la fase folicular del ciclo con clomifeno, a pesar de que los niveles de testosterona o de DHEA séricos tengan valores normales y no haya signos de hiperandrogenismo.
- Metformina, en los casos de resistencia a la insulina, sobre todo si está asociada a obesidad.
- Carbegolina, si la paciente presenta hiperprolactinemia o existe galactorrea con prolactina normal.

Tabla 17-6.
Esquema prolongado con clomifeno.
Inicio el día 3 y administración por 10 días.

Día del ciclo	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
Clomifeno			x	x	x	x	x	x	x	x	x	x								
Estriol			x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x						
Ultrasonido		x									x					x				
HCG												x								
Progesterona															x	x	x	x	x	x
Ovulación														o						
PPC														x						

Tabla 17-7.
Esquema con clomifeno y gonadotropinas.
Inicio del clomifeno el día 5 por 5 días y de gonadotropinas el día 11 por 3 días.

Día del ciclo	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
Clomifeno					x	x	x	x	x	x										
Gonadotropinas											x	x	x							
Ultrasonido		x									x					x				
HCG												x								
Progesterona															x	x	x	x	x	x
Ovulación														o						
PPC														x						
Estriol			x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x						



Gonadotropinas

Las gonadotropinas se deben iniciar con dosis bajas y aumentarlas de acuerdo a la respuesta folicular o mantener dosis bajas durante largo tiempo. La evaluación se realiza con ultrasonido transvaginal, midiendo el tamaño folicular y las características del endometrio, y determinando los niveles séricos de estradiol. Cuando se logra el desarrollo de uno o dos folículos, de entre 16 y 18 mm de diámetro, con niveles de estradiol sérico de 200 a 300 pg/l por cada folículo, se indica la administración de 5.000 a 10.000 UI de HCG, vía IM, o 250 µg de HCG recombinante, vía SC, con lo que se logra culminar la maduración folicular y, a las 36 horas, ocurre la ovulación.

do se logra el desarrollo de uno o dos folículos, de entre 16 y 18 mm de diámetro, con niveles de estradiol sérico de 200 a 300 pg/l por cada folículo, se indica la administración de 5.000 a 10.000 UI de HCG, vía IM, o 250 µg de HCG recombinante, vía SC, con lo que se logra culminar la maduración folicular y, a las 36 horas, ocurre la ovulación.

Tabla 17-8.
Tipos de gonadotropinas.

Medicamento	Cantidad de FSH y LH	Vía de administración	Nombre comercial
FSH recombinante	100 UI, 75 UI, 50 UI, 37,5 UI	Subcutánea	Puregon Gonalf®
Menotropinas (hMH)	75 UI de FSH y 75 UI de LH	Intramuscular	Menopur®
Urofolitropina* (u-hFSH)	75 UI de FSH	Intramuscular o subcutánea	Metrodin®
Urofolitropina altamente purificada* (u-hFSH HP)	75 UI de FSH	Intramuscular o subcutánea	Metrodin-clon®
LH recombinante	75 UI de LH	Subcutánea	Luveris®
HCG	1000 UI, 20000 UI, 5000 UI	Intramuscular	Pregnyl®, Profasi®, Gonasi®
HCG recombinante	250 µg	Subcutánea	Ovidrelle®

* No están disponibles en la actualidad en Venezuela.

En la tabla 17-9 se observa uno de los esquemas para el monitoreo de las pacientes en las que se van a utilizar gonadotropinas por anovulación o en las que se van a indicar relaciones dirigidas o inseminaciones

intrauterinas. En la tabla 17-7 se explicó el esquema combinado de CC con gonadotropinas, cuya ventaja sobre éste es tener un costo menor.

Tabla 17-9.
Esquema de uso de gonadotropinas.
Inicio día 3 y administración por 9 días.

Día del ciclo	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
Gonadotropinas			x	x	x	x	x	x	x	x	x									
Estradiol sérico		x						x		x		x								
Ultrasonido		x						x		x		x				x				
HCG												x								
Progesterona															x	x	x	x	x	x
Ovulación																o				
PPC															x					



Los tres protocolos más usados de gonadotropinas para relaciones dirigidas o inseminaciones son los siguientes:

Escalera ascendente. Se inicia con dosis bajas de gonadotropinas por 5 a 7 días y luego se aumenta progresivamente. Con este protocolo, se pueden obtener tasas acumulativas de embarazo de hasta 82%, después de 6 ciclos de tratamiento, pero con un aumento en la cantidad de embarazos múltiples y pacientes con SHO severo inaceptable (Homburg et al., 1995)

Escalera descendente. Se inicia con altas dosis de gonadotropinas, usualmente más de 100 UI/día de FSH, por 3 a 5 días, luego se disminuye un tercio de la dosis por 3 días y luego otro tercio, hasta lograr el tamaño folicular de 16 a 18 mm de diámetro, momento en el cual se indica la HCG.

Con este esquema de tratamiento, se han logrado tasas de embarazo semejantes a las obtenidas con el protocolo anterior, con menos incidencia de embarazos múltiples y menos casos de SHO severo (Van Santbrink and Fauser, 1997).

Crónico de dosis bajas. Se inicia con una baja dosis de gonadotropinas, la cual se mantiene durante largo tiempo, usualmente más de 14 días. En caso de que la paciente no responda, se realiza un incremento de la dosis por 7 días más, hasta que empieza el desarrollo folicular; luego se mantiene hasta lograr el desarrollo de un folículo dominante de entre 16 y 18 mm, momento en el cual se indica la HCG para que, a las 36 horas, ocurra la ovulación. Este protocolo se usa en pacientes con SOP, para evitar los embarazos múltiples y el SHO severo. Se han señalado tasas de embarazo superiores al compararlas con las obtenidas cuando se usan los protocolos anteriores (Homburg and Howles, 1999).

Protocolos en fertilización in vitro

En la actualidad, la mayoría de las pacientes que van a ser sometidas a FIV-TE utilizan análogos de la GnRH, en los diversos protocolos utilizados para estimular la ovulación.

Esto se debe a que las mujeres que reciben solamente gonadotropinas, presentan niveles séricos de estradiol muy elevados que producen, en el 20% a 30% de las pacientes, el pico de LH antes de que se complete la maduración folicular. Esto genera una luteinización prematura del folículo ovárico, que hace que la fertilización no se lleve a cabo de manera adecuada. Los protocolos son los siguientes:

Largo. Es el más usado de todos, y en el que las pacientes inician el tratamiento en la fase lútea media del ciclo anterior. Una vez que se comprueba que la paciente ha ovulado, se administra la dosis del agonista por 7 a 14 días, luego se realiza un ultrasonido transvaginal para corroborar que el endometrio es lineal (menos de 3 mm) y los ovarios no presenten desarrollo folicular (folículos menores de 10 mm), y se miden los niveles de estradiol y progesterona séricos, que deben ser menores de 60 ng/l y alrededor de 0. Con esto se comprueba que ocurrió la supresión hipofisaria y, al día siguiente, se inicia el tratamiento con gonadotropinas y se disminuye la dosis del agonista a la mitad. La primera valoración se realiza a los 5 días, mediante determinación sérica de estradiol y progesterona, así como por la medición, con ultrasonido transvaginal, del crecimiento folicular y las características del endometrio.

Estas mediciones se realizan en forma diaria o interdiaria, hasta que se obtienen tres folículos de más de 18 mm de diámetro, con niveles de estradiol de 200 a 300 ng/l por folículo maduro. En ese momento, se indica la HCG y entre 36 a 40 horas después se realiza la aspiración folicular para la TRA. Este protocolo también se puede iniciar desde el segundo o tercer día del ciclo menstrual, pero tiene el inconveniente de que, con frecuencia, se forman folículos de más de 10 mm después de finalizar el agonista (tabla 17-11).

Ultralargo. Se usa en pacientes con endometriosis o que requieren recibir agonistas de la GnRH por más de 60 días. En estos casos, se comienzan las gonadotropinas en el último mes de acción del agonista y el seguimiento es igual que con el protocolo largo (Balash and Colin, 1999).

Corto. Se comienza con el agonista de la GnRH junto con las gonadotropinas, el día 2 o 3 del ciclo, y se realiza el seguimiento en forma similar al del protocolo largo (tabla 17-11).

Ultracorto. En este caso, el agonista se usa por sólo 2 o 3 días, luego se suspende y se continúa con las gonadotropinas (tabla 17-12).

Microdosis. En este caso se recomienda el uso de anti-conceptivos orales durante el ciclo anterior y el agonista y las gonadotropinas se inician desde el segundo día del ciclo, semejante al protocolo corto pero con dosis de 20 µg BID.

Suspensión. En este caso, se indica el agonista desde el ciclo anterior, al igual que en el largo, pero una vez iniciadas las gonadotropinas se suspende (tabla 17-13).



Tabla 17-10.
Protocolo largo en FIV-TE.

Día del ciclo	21	22	23	24	25	26	27	28	1	2	3	4	5	6
Análogos GnRH	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
FSH														
Ultrasonido	x													x
Estradiol														x

Día del ciclo	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
Análogos GnRH	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	
FSH	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x			
Ultrasonido						x		x		x	x			
Estradiol						x		x		x	x			
HCG												x		
Aspiración folicular														x

Tabla 17-11.
Protocolo corto en FIV-TE.

Día del ciclo	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
Análogos GnRH			x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x					
FSH			x	x	x	x	x	x	x	x	x	x								
Ultrasonido		x					x		x		x	x								
HCG														x						
Estradiol							x		x		x	x								
Aspiración folicular																x				

Tabla 17-12.
Protocolo ultracorto en FIV-TE.

Día del ciclo	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
Análogos GnRH			x	x	x															
FSH			x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x							
Ultrasonido		x					x		x		x	x								
HCG														x						
Estradiol							x		x		x	x								
Aspiración folicular																x				



Tabla 17-13.
Protocolo de suspensión en FIV-TE.

Día del ciclo	21	22	23	24	25	26	27	28	1	2	3	4	5	6
Análogos GnRH	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
FSH														
Ultrasonido	x													x
Estradiol														x

Día del ciclo	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
Análogos GnRH														
FSH	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x			
Ultrasonido						x		x		x	x			
Estradiol						x		x		x	x			
HCG												x		
Aspiración folicular														x

Con los últimos cuatro protocolos, el objetivo es mejorar la respuesta folicular en pacientes en las que se sospecha que van a ser malas respondedoras, como en los siguientes casos:

- Mayores de 35 años de edad.
- Antecedentes de mala respuesta a la estimulación folicular.
- Historia de endometriosis.
- Antecedentes de cirugías en anexos.
- Fumadora de más de 10 cigarrillos al día.
- Prueba de clomifeno alterada (ver cap. 10).

Con estos protocolos, se debe indicar la HCG cuando existen uno o más folículos entre 16 y 18 mm de diámetro, porque el riesgo de luteinización prematura es mayor que con el protocolo largo. Se recomienda realizar la aspiración folicular entre las 34 y las 36 horas posteriores a la administración de HCG, para evitar el riesgo de ovulación antes de realizar la aspiración.

Cuando se usa el protocolo con antagonistas de la GnRH, la estimulación ovárica se inicia el día 2 o 3 del

ciclo menstrual y cuando se obtienen uno o más folículos dominantes de 14 mm de diámetro, usualmente el día 6 o 7 de estimulación, se inicia la administración diaria subcutánea del antagonista (tabla 17-14). El monitoreo folicular y la aspiración se realizan igual que con el protocolo largo. Otro esquema del uso de antagonistas es mediante la administración de una sola dosis de acción prolongada el día 7 u 8 de estimulación.

Con el uso de antagonistas se logran las siguientes ventajas:

- Menor tiempo de estimulación,
- Menor dosis de gonadotropinas,
- Se disminuye el riesgo de SHO porque se pueden usar agonistas de la GnRH en vez de HCG para culminar la maduración folicular
- Se previene la luteinización prematura, porque el bloqueo de los receptores para GnRH en la hipófisis es inmediato.

Sin embargo, los resultados en las tasas de embarazo han sido menores que con el protocolo largo, pero no estadísticamente significativos (Balén and Howard, 2003; Dal Prato and Borini, 2005).



Tabla 17-14.
Protocolo ultracorto con antagonistas de GnRH en FIV-TE.

Día del ciclo	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
Antagonistas GnRH								x	x	x	x	x	x	x	x					
FSH			x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x							
Ultrasonido		x						x		x		x	x							
HCG														x						
Estradiol								x		x		x	x							
Aspiración folicular																x				

SÍNDROME DE HIPERESTIMULACIÓN OVÁRICA (SHO)

Constituye la complicación más frecuente del uso de gonadotropinas exógenas, en ciclos de estimulación ovárica controlada, aunque, en raras ocasiones, se observa en pacientes que usan citrato de clomifeno para la inducción de la ovulación. A pesar de que las manifestaciones clínicas generalmente ocurren en la etapa postovulatoria o posteriormente a la recuperación de oocitos, los signos y síntomas predictivos se pueden presentar en las etapas tempranas de la estimulación.

El aumento de la permeabilidad capilar, con la consecuente liberación de líquidos ricos en proteínas del espacio intravascular al extravascular, produce hemoconcentración, edema y, en casos severos, acumulación de líquido en las cavidades abdominal, pleural y pericárdica. Los síntomas generalmente comienzan con náuseas, vómitos, diarrea y sensación de abdomen «flotante». Éstos pueden progresar a letargia y pérdida del apetito. La disnea y la oliguria son síntomas particularmente ominosos de aumento de la morbilidad porque pueden representar acumulación de líquido en abdomen, pleura o pericardio.

Entre los signos clínicos se pueden presentar todos o ninguno de los siguientes: rápido aumento de peso, oliguria o anuria, hemoconcentración, leucocitosis, hipovolemia, hiponatremia con hipercalemia, ascitis, derrame pleural y pericárdico, síndrome de dificultad respiratoria del adulto, hipercoagulabilidad con secuelas tromboembólicas y fallo de múltiples órganos. De acuerdo a los síntomas y signos que presenta la paciente y a los hallazgos paraclínicos, se puede clasificar en tres categorías y cinco grados (tabla 17-15).

El SHO es autolimitado y los síntomas regresan espontáneamente a los 10 a 14 días, siempre que la paciente reciba un adecuado soporte para prevenir el deterioro de su estado de salud. La resolución clínica es paralela a la disminución de los niveles séricos de HCG, producto de la administración exógena que se hizo durante la fase final de la maduración oocitaria. Si ocurre el embarazo, se incrementa la producción endógena de HCG y se puede prolongar o empeorar el SHO, así como también, iniciar una forma latente del mismo (Whelan and Vlahos, 2000).

Tabla 17-15.
Clasificación del síndrome de hiperestimulación ovárica.

Leve

- Grado 1. Distensión abdominal y malestar general
- Grado 2. Grado 1 más náuseas, vómitos y/o diarrea Ovarios agrandados entre 5 y 12 cm

Moderado

- Grado 3. Hallazgos de leve más evidencia de ascitis por ultrasonido

Severo

- Grado 4. Hallazgos de moderado más evidencia de ascitis y/o hidrotórax con disnea
- Grado 5. Todos los hallazgos descritos anteriormente más cambios en el volumen sanguíneo, incremento de la viscosidad con hemoconcentración, alteraciones de la coagulación y alteración de la función renal

(Golan et al., 1989).



Debido a que el SHO es esencialmente una complicación iatrogénica de las TRA, resulta de particular importancia para el médico que prescribe algún fármaco para la hiperestimulación folicular, conocer los métodos para prevenirlo, así como las medidas que se tomarán en caso de que el síndrome se establezca.

Entre los factores de riesgo asociados al SHO se encuentran los siguientes:

- Mujeres jóvenes.
- Altos niveles de estradiol sérico durante la estimulación.
- Síndrome de ovarios poliquísticos.
- Gran cantidad de folículos ováricos.
- Recuperación de gran cantidad de oocitos.
- Utilización de protocolos de estimulación con agonistas de la GnRH.

Si se van a prescribir inductores de la ovulación a pacientes con estos factores de riesgo, se debe comenzar con una dosis baja y realizar el monitoreo más frecuentemente, midiendo los niveles de estradiol sérico y evaluando el crecimiento folicular por ultrasonido, con el fin de modificar la dosis cuando sea necesario.

Si una vez iniciada la estimulación ovárica se nota un crecimiento folicular rápido e incremento exagerado de los niveles de estradiol, se deben iniciar una o varias de las siguientes medidas de prevención de SHO:

- Disminuir la dosis de medicamento o inclusive suspenderlo en una maniobra que se ha denominado «coasting», en la que no se administran las gonadotropinas y se realiza la determinación seriada del nivel sérico de estradiol hasta que se estabiliza; luego de 2 o 3 días de mantenerse estable, se indica la HCG, para realizar la aspiración folicular 36 horas después.
- Realizar la aspiración folicular sin indicar la HCG.
- Para el refuerzo de la fase lútea se recomienda no usar HCG sino indicar exclusivamente progesterona.

- Si se usan antagonistas de la GnRH para prevenir la luteinización prematura, se pueden utilizar los agonistas de la GnRH, en vez de la HCG para terminar la maduración folicular.
- Si se ha indicado la HCG, se pueden congelar todos los embriones y realizar la transferencia en otro ciclo con el fin de prevenir un embarazo en ese ciclo, lo cual empeora el SHO.
- Administración 40 mg de albúmina durante la aspiración folicular o inmediatamente después.

Con algunos de estos procedimientos se ha señalado una disminución de la tasa de implantación y embarazo; sin embargo, en caso de lograr el embarazo, los niveles aumentados de HCG pueden favorecer el desarrollo del SHO (Aboulghar and Mansur, 2003).

El tratamiento del SHO es como sigue:

- Si el hematocrito es menor de 45% y los signos y síntomas solamente son ascitis, náuseas y disnea leve; el tratamiento debe ser, principalmente, el reposo en cama con aumento en la ingesta de líquidos para mantener una adecuada diuresis. Es importante enseñarle a la paciente que se debe mantener hidratada, ingerir por lo menos dos litros de líquido mientras está despierta, pesarse diariamente e informarle al médico si aumenta entre 3 y 5 kg/día, medirse el abdomen diariamente; evitar el ejercicio y las relaciones sexuales; consumir una dieta baja en potasio y alta en proteínas y evitar realizar una evaluación pélvica con otro médico que no esté familiarizado con las características del SHO, que pudiera tomar la decisión equivocada de operar a la paciente por tumores de ovario.
- Si el hematocrito es mayor de 45% o los síntomas incluyen ascitis severa, taquipnea, malestar general, vómitos o diarrea, el tratamiento requiere de hospitalización con monitoreo estricto de electrolitos séricos y valoración de la función renal y hepática. Se deben administrar soluciones cristaloides endovenosas, usualmente dextrosa al 5%, para perfundir los riñones con estricto monitoreo del peso, balance de líquidos, crecimiento abdominal, frecuencia respiratoria, hematocrito y electrolitos séricos. En algunas pacientes con SHO severo es preferible su cuidado en una unidad de terapia intensiva (Hock and Sifer, 2000).



RESUMEN

Cuando se van a utilizar medicamentos para inducir la ovulación se debe estudiar completamente a la pareja para saber si existe otra causa que explique la infertilidad. El objetivo de dar inductores de la ovulación a pacientes anovulatorias es lograr el desarrollo de uno o dos folículos de adecuada calidad para lograr el embarazo mediante relaciones sexuales. Para este tipo de pacientes, el medicamento de primera elección es el CC, el cual se puede asociar a estrógenos para disminuir los efectos androgénicos.

El uso de agentes sensibilizadores de la insulina, como la metformina, es más efectivo en pacientes obesas con hiperinsulinemia, sola o asociada al CC. En pacientes con hiperprolactinemia, la droga de elección es la cabergolina, porque produce menos efectos secundarios que la bromocriptina, con igual efectividad.

Las gonadotropinas se deben usar con precaución en pacientes con SOP por el riesgo de SHO y embarazos múltiples. Se recomienda usar dosis bajas para evitar estas complicaciones. En las pacientes que van a ser sometidas a TRA, el objetivo es lograr el desarrollo de múltiples folículos, para aumentar el número de óvulos y embriones disponibles para la transferencia y, así, mejorar la posibilidad de éxito. En estas mujeres, están indicados los análogos de la GnRH en unión con las gonadotropinas, en diferentes protocolos de estimulación, cuyo uso depende de las características de cada paciente.

El SHO constituye la complicación más temida durante el uso de inductores de la ovulación. Ocurre con más frecuencia en pacientes que reciben tratamiento con gonadotropinas y siempre que se conozcan los factores de riesgo, se puede prevenir o evitar que llegue a ser severo, lo cual puede causar mayor morbilidad o hasta mortalidad.

REFERENCIAS

- ABOULGHAR M, MANSOUR R (2003). Ovarian hyperstimulation syndrome: classifications and critical analysis of preventive measures. *Hum Reprod Update*; 9(3):275-289.
- AKAGBOSU F (1999). The use of GnRH agonists and antagonists in infertility. In: BRINDEN P (ed.). *In vitro fertilization and assisted reproduction*. UK: Parthenon Publishing Group Ltd.
- AL-OMARI W, SULAIMAN W, AL-HADITHI N (2004). Comparison of two aromatase inhibitors in women with clomiphene-resistant polycystic ovary syndrome. *Int J Gynaecol Obstet*; 85(3):289-291.
- ASRM PRACTICE COMMITTEE OF THE AMERICAN SOCIETY FOR REPRODUCTIVE MEDICINE (2003). Use of clomiphene citrate in women. *Fertil Steril*; 80(5):1302-1308.
- BALASH J, COLIN M (1999). Ghrh agonist protocols: which one use? In: SHOHAM Z, HOWLES C, JACOBS S (eds.). *Female Infertility Therapy*. London: Martin Dunita Ltd.
- BALEN A, HOWARD S (2003). Assisted Conception. In: BALEN A, HOWARD S (eds.). *Infertility in practice*. London: Elsevier Science Ltd.
- BANKOWSKI B, ZACUR H (2003). Dopamine agonist therapy for hyperprolactinemia. *Clin Obstet Gynecol*; 46(2):349-362.
- BAYER S, ALPER M, PENZIAS A (2002). Clomiphene citrate. In: *Handbook of infertility*. New York: Parthenon Publishing Group.
- BETTENDORF G (1963). Human Hypophyseal gonadotropins in hypophysectomized women. *Int J Fertil*; 45:799-809.
- BISHAI R, ARBOUR L, LYONS C, KOREN G (1999). Intrauterine exposure to clomiphene and neonatal persistent hyperplastic primary vitreous. *Teratology*; 60:143-145.
- COSTELLO M, EDEN J (2003). A systematic review of the reproductive system effects of metformin in patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*; 79:1-13.
- CROSIGNANI P, RAGNI G, PARAZZINI F, WYSSLING H, LOMBROSO G, PEROTTI L (1994). Anthropometric indicators and response to gonadotrophin for ovulation induction. *Human Reprod*; 9:420-423.
- CROWLEY W, MCARTHUR J (1980). Stimulation of the normal menstrual cycle: in Kallman's syndrome by pulsatile administration of luteinizing hormone releasing hormone. *J Clin Endocrinol Metab*; 51:173-175.
- DAL PRATO L, BORINI A (2005). Use of antagonists in ovarian stimulation protocols. *Reprod Biomed Online*; 10(3):330-338.
- DASH R, AJMANI A, DIALY R (1994). Prolactin response to oral or vaginal bromocriptine in hyperprolactinemic women. *Horm Metab Res*; 26(3):164.
- DEATON J, GIBSON M, BLACKMER K, NAKAJIMA S, BADGER G, BRUMSTED J (1990). A randomized, controlled trial of clomiphene citrate and intrauterine insemination in couples with unexplained infertility or surgically corrected endometriosis. *Fertil Steril*; 54(6):1083,1088.
- DERELI D, DERELI T, BAYRAKTAR F, OZGEN AG, YILMAZ C (2005). Endocrine and metabolic effects of rosiglitazone in non-obese women with polycystic ovary disease. *Endocr J*; 52(3):299-308.
- DICKEY R, TAYLOR S, CUROLE D, RYE P, PYRZAK R (1996). Incidence of spontaneous abortion in clomiphene pregnancies. *Human Reprod*; 11:2623-2628.



- DUMBLE L, KLEIN R (1992). Creutzfeldt-Jacob legacy for Australian women with human pituitary gonadotropins. *Lancet*; 340(8823):847-848.
- FRIESEN H, TOLIS G (1977). The use of bromocriptine in the galactorrhea-amenorrhea syndrome: The Canadian Cooperative study. *Clin Endocrinol*; 6:S91-S95.
- GEMZELL C, DICZFALUSY E, TILLINGER K (1958). Clinical effects of human pituitary follicle-stimulating hormone (FSH). *J Clin Endocrinol Metab*; 18:1333-1348.
- GEMZELL C, DICZFALUSY E, TILLINGER K (1960). Human pituitary follicle stimulating hormone. 1. Clinical effects of partly purified preparation. *Ciba Foundation Colloquia on Endocrinology*; 13:91.
- GOLAN A, RON-EL R, HERMAN (1989). Ovarian hyperstimulation syndrome: an update review. *Obstet Gynecol Surv*; 44:430-440.
- GREENBLATT R, BARFIELD W, JUNGCK E, RAY A (1961). Induction of ovulation with MRL/41. Preliminary report. *JAMA*; 178:101-105.
- GUZICK D, SULLIVAN M, ADAMSON G, CEDARS M, FALK R, PETERSON E, STEINKAMPF M (1998). Efficacy of treatment for unexplained infertility. *Fertil Steril*; 70(2):207-213.
- GYSLER M, MARCH C, MISHELL D, BAILEY E (1982). A decade's experience with an individualized clomiphene treatment regimen including its effect on the postcoital test. *Fertil Steril*; 37:161-167.
- HAMILTON-FAIRLEY D, FRANKS S (1990). Common problems in induction of ovulation. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol*; 4:609-625.
- HOCK D, SIFER D (2000). Ovarian hyperstimulation syndrome. *Infertil Reprod Med Clin North Am*; 11:339-345.
- HOMBURG R, HOWLES C (1999). Low dose FSH therapy for anovulatory infertility associated with polycystic ovary syndrome: rationale, reflections and refinements. *Human Reprod Update*; 5(5):493-499.
- HOMBURG R, INSLER V (2002). Ovulation induction in perspective. *Hum Reprod Update*; 8(5):449-462.
- HOMBURG R, LEVY T, BEN-RAFAEL Z (1995). A comparative prospective study of conventional regimen with chronic low-dose administration of follicle-stimulating hormone for anovulation associated with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*; 63:729-733.
- HOWLES C, WIKLAND M (1999). The use of recombinant human FSH in in-vitro fertilization. In: SHOHAM Z, HOWLES C, JACOBS S (eds.). *Female Infertility Therapy*. London: Martin Dunita Ltd.
- IMANI B, EIJKEMANS M, TE VELDE E, HABBEMA J, FAUSER B (2002). A nomogram to predict the probability of live birth after clomiphene citrate induction of ovulation in normogonadotropic oligoamenorrhic infertility. *Fertil Steril*; 77:91-97.
- KETTEL L, ROSEFF S, BERGA S, MORTOLA J, YEN S (1993). Hypothalamic-pituitary-ovarian response to clomiphene citrate in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*; 59:532-538.
- KIDDY D, HAMILTON-FAIRLEY D, BUSH A, SHORT F, ANYAOKU V, REED M, FRANKS S (1992). Improvement in endocrine and ovarian function during dietary treatment of obese women with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol*; 36:105-111.
- LORD J, FLIGHT I, NORMAN R (2003). Metformin in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. *BMJ*; 327(7421):951-953.
- LUNENFELD B (1963). Treatment of anovulation by human gonadotrophins. *Int J Obstet Gynecol*; 1:153-157.
- MAXSON W, PITTAWAY D, HERBERT C, GARNER C, WENTZ A (1984). Antiestrogenic effect of clomiphene citrate: correlation with serum estradiol concentrations. *Fertil Steril*; 42:356-359.
- MITWALLY M, CASPER R (2001). Aromatase inhibition improves ovarian response to FSH: a potential option for low responders during ovarian stimulation. *Fertil Steril*; 75:4:S8-S9.
- MOURIDSEN H, CHAUDRI-ROSS H (2004). Efficacy of first-line letrozole versus tamoxifen as a function of age in postmenopausal women with advanced breast cancer. *Oncologist*; 9(5):497-506.
- NAGAO T, YOSHIMURA S (2001). Oral administration of clomiphene to neonatal rats causes reproductive tract abnormalities. *Teratog Carcinog Mutagen*; 21(3):213-221.
- SCHALLY A, COY D, MEYERS C (1978). Hypothalamic regulatory hormones. *Annu Rev Biochem*; 47:89-128.
- SCHENKER J, YARKONI S, GRANAT M (1981). Multiple pregnancies following induction of ovulation. *Fertil Steril*; 35:105-123.
- SERRI O, CHIK C, UR E, EZZAT S (2003). Diagnosis and management of hyperprolactinemia. *CMAJ*; 169(6):575-581.
- VAN SANTBRINK E, FAUSER B (1997). Urinary follicle-stimulating hormone for normogonadotropic clomiphene-resistant anovulatory infertility: prospective, randomized comparison between low dose step-up and step-down regimens. *J Clin Endocrinol Metab*; 82(11):3597-3602.
- WHELAN J 3RD, VLAHOS N (2000). The ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril*; 73(5):883-896.
- WU C, WINKEL C (1989). The effect of therapy initiation day on clomiphene citrate therapy. *Fertil Steril*; 52(4):564-568.



