

ANOVULACIÓN Y DISFUNCIÓN OVULATORIA E INFERTILIDAD

ANOVLATION, OVULATORY DYSFUNCTION AND INFERTILITY

DR. AMIRAM MAGENDZO N. (1)

1. UNIDAD DE MEDICINA REPRODUCTIVA. DEPARTAMENTO DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA. CLÍNICA LAS CONDES.
amagendzo@clc.cl

RESUMEN

La anovulación crónica es una de las alteraciones más frecuentes que ven los ginecólogos en la consulta. Ciclos menstruales irregulares, sangrados uterinos anormales, amenorrea e infertilidad son los síntomas clínicos más frecuentemente observados.

El objetivo principal en la evaluación de estas pacientes es identificar la causa que está provocando la anovulación crónica.

Para propósitos de esta revisión, las causas potenciales se han agrupado en: a) amenorreas hipotalámicas, b) Anovulación crónica funcional, c) Síndrome de ovario poliquístico, d) hiperprolactinemia, e) Disfunción tiroidea, f) Falla ovárica prematura.

El tratamiento está enfocado en corregir la condición que pueda estar causando el problema, optimizar la calidad de vida de la paciente y su salud, y reestablecer ciclos normales o inducir la ovulación si es que fuera necesario. Respecto a este último punto, los diferentes medicamentos y protocolos más comúnmente usados para inducción de la ovulación se analizan en detalle.

Palabras clave: Anovulación crónica, amenorrea, inducción de la ovulación.

SUMMARY

Chronic anovulation is one of the most frequent disorders seen by gynaecologists. Irregular cycles, abnormal uterine bleeding, amenorrhea and infertility are the most common clinical symptoms. The main target during the evaluation of these patients is to identify the disorders that cause chronic anovulation. For the purpose of this review, the potential causes have been grouped as follows: a) Hypothalamic amenorrhea, b) Hypothalamic functional anovulation, c) Polycystic ovary syndrome (PCO), d) Hyperprolactinemia, e) Thyroid dysfunction and f) Premature ovarian failure. The treatment of this condition aims to correct any underlying disorder, to optimize the patient's health and, to re-establish normal cycles or to induce regular

ovulation, if required. With respect to the latter, the different drugs and protocols most commonly used for ovulation induction are reviewed in detail.

Keywords: Chronic anovulation, amenorrhea, ovulation induction.

INTRODUCCIÓN

Los ciclos regulares son un aspecto de normalidad en aquellas mujeres en edad reproductiva e indican que el eje hipotálamo-hipófisis-ovario está intacto, produciéndose así la ovulación y la menstruación en forma regular. La anovulación crónica es uno de los problemas más frecuentes con que pueden encontrarse los ginecólogos hoy en día en su práctica diaria (1). Las pacientes pueden presentarse con oligomenorrea o amenorrea, presentando en la mayoría de los casos ciclos anovulatorios, lo cual disminuye en forma significativa su eficiencia reproductiva. Es por esto que, si la menstruación desaparece o se torna irregular, hará que rápidamente la paciente consulte a un especialista (2). Ocasionalmente las pacientes consultan por metrorragia disfuncional, debido a patología endometrial derivada de la anovulación.

La prevalencia de amenorrea no atribuible al embarazo varía entre un 3% a 4% (3). Si bien la lista de las causas potenciales de amenorrea y/o anovulación crónica es extremadamente larga, en la mayoría de los casos se deben a seis condiciones especiales: amenorreas hipotalámicas, anovulación hipotalámica funcional, Síndrome de Ovario Poliquístico, hiperprolactinemia, alteraciones tiroideas y falla ovárica prematura.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha resumido las causas de amenorrea en 3 grandes grupos:

- **Grupo I:** No hay evidencias de producción endógena de estrógenos, hay niveles normales o bajos de hormona foliculo estimulante (FSH), hay niveles normales de Prolactina (PRL) y no hay evidencia de lesiones a nivel del eje hipotálamo-hipófisis (Hipogonadotropismo).
- **Grupo II:** hay evidencias de producción endógena de estrógenos y niveles normales de FSH y PRL (Normogonadotropismo).
- **Grupo III,** con niveles elevados de FSH, lo que indica una falla ovárica (Hipergonadotropismo).

FISIOPATOLOGÍA

Para lograr comprender el problema de la anovulación y de las disfunciones ovulatorias es importante entender los diferentes mecanismos que logran producir una ovulación normal, centrándose principalmente en el eje Hipotálamo-Hipófisis-Ovario.

A nivel de las neuronas del Núcleo Arcuato del Hipotálamo, cada 60 a 90 minutos se producen pulsos liberadores de la Hormona Liberadora de Gonadotropinas (GnRH), la cual se dirige hacia la Hipófisis anterior a través del sistema portal de la eminencia media, modulando la producción de la Hormona Luteinizante (LH) y de FSH. La amplitud y frecuencia de los pulsos de GnRH son críticos para el normal funcionamiento del eje. La variación en la frecuencia de los pulsos de GnRH son regulados en parte, por un feedback con los esteroides gonadales. El Estradiol, aumenta la frecuencia de los pulsos, así como la progesterona disminuye la pulsatilidad (4). La señal estrogénica a nivel de las neuronas es crítica tanto para suprimir la secreción de FSH y LH, así como para coordinar el pico de LH que ocurre antes de la ovulación (5). La pulsatilidad de GnRH también es modulada por la acción local de otros neurotransmisores. Es así como la Norepinefrina estimula su secreción, y la dopamina, β -Endorfina y opioides la inhiben (6).

Se ha demostrado, que una disminución en la frecuencia de los pulsos produce amenorrea, debido a una estimulación inadecuada de la hipófisis. Además, una frecuencia aumentada de los pulsos o una exposición constante de GnRH también produce anovulación, debido a una disminución en la expresión del receptor de GnRH producto de un feed back negativo, inhibiéndose así la secreción de Gonadotropinas (7).

Respecto a la falla ovárica prematura, se produce un depleción prematura de los folículos ováricos, generándose así un estado de hipogonadismo-hipergonodotrófico, es decir, existe una elevación importante de gonadotropinas debido a una falta en el feed back negativo de los estrógenos.

ETIOLOGÍA

Anovulación de causa Hipotálamo-Hipofisiaria

La producción de GnRH a nivel de las neuronas del Núcleo Arcuato del Hipotálamo y su secreción pulsátil, son responsables de la producción y secreción de FSH y LH desde la hipófisis. La amplitud y frecuencia de los pulsos de GnRH son críticos para el normal funcionamiento del eje (8). Variaciones en los pulsos de GnRH son modulados, en parte, por un sistema de retroalimentación o feedback con los esteroides gonadales. Neuromoduladores locales, como la norepinefrina, la dopamina y las β -endorfinas, juegan un papel fundamental en la acción de estos esteroides a este nivel (4).

Cualquier alteración que pueda interferir la secreción de GnRH a nivel hipotalámico o en la liberación de la gonadotropinas a nivel hipofisiaria, puede producir anovulación de causa hipotálamo-hipofisiaria.

Hipogonadismo Hipogonadotrófico (Grupo I OMS) (Hipogonadotrofismo)

El hipogonadismo hipogonadotrófico debe sospecharse cuando la concentración de las gonadotropinas es baja (en general menos de 5 IU/L), asociado a una baja de las concentraciones de estrógenos sistémicos. En estos casos, la alteración puede ocurrir a nivel de hipófisis o hipotálamo.

La supresión en la producción o la alteración en la pulsatilidad de secre-

ción de la GnRH puede observarse en los casos de estrés excesivo y de alteraciones alimentarias, como son la anorexia o bulimia nerviosa. Una producción excesiva de corticoides, los altos niveles endógenos de neuropéptido Y de endorfinas juegan un rol importante en la supresión de la actividad de la GnRH y se relacionan con un alto estrés psicológico y trastornos alimentarios (4).

Existen además, muchas causas genéticas o neuroanatómicas menos frecuentes que pueden simular una anovulación crónica de origen hipotálamo-hipofisiaria tales como el Síndrome de silla turca vacía, Síndrome de Cushing, Acromegalia, tumores pituitarios, Síndrome de Sheehan, Sarcoidosis, Histiocitosis, Tuberculosis. La causa más frecuente del hipogonadismo hipogonadotrófico congénito es el Síndrome de Kallman, que se asocia además con anosmia (1).

Causas adquiridas también que pueden causar hipogonadismo hipogonadotrófico, como el craneofaringioma, traumas que comprometan la zona hipotálamo-hipofisiaria, la radioterapia, enfermedades sistémicas como la Diabetes Mellitus, insuficiencia renal crónica, falla hepática y otras fallas multisistémicas.

Condiciones clínicas asociadas a anovulación dentro del Grupo I OMS: (Hipogonadotrofismo)

Anovulación asociada al peso corporal

Un índice de masa corporal menor a 20 kg/m² es anormal. El tejido graso parece ser un componente crítico en la mantención de ciclos ovulatorios, estimándose que para una mujer normal el tejido graso debiera comprometer por lo menos un 22% de su peso total (9). La anorexia nerviosa y/o bulimia se relacionan entre un 15%-30% con anovulación crónica o amenorrea.

La asociación entre nutrición y ovulación se debe a la secreción de leptinas por las células grasas, las cuales regulan la producción a nivel central de un neurotransmisor llamado Neuropéptido Y. Este neuropéptido estimula el apetito, controla la actividad de la GnRH, de la hormona adrenocorticotrófica (ACTH) y del la hormona estimuladora del tiroides (TSH), modificando el metabolismo y la respuesta al estrés. En pacientes con anorexia nerviosa existen niveles de Leptinas bajos, produciéndose un aumento en la actividad de Neuropéptido Y, con aumento en la secreción de ACTH y cortisol plasmático, una baja en la TSH y tiroxina circulante. Si la paciente gana peso nuevamente se produce una disminución en la actividad del Neuropéptido Y, normalizándose la producción de las hormonas antes descritas, reestableciéndose así la ovulación (10).

Anovulación relacionada con el ejercicio

Las pacientes que realizan entrenamiento deportivo intenso pueden presentar retraso en la menarquia, disfunción de la fase lútea y alteraciones menstruales en hasta un 20% de los casos, principalmente oligomenorrea o amenorrea. La intensidad, duración y tipo de deporte realizado determina la severidad de la enfermedad (11). Las principales causas de la anovulación relacionada derivada del ejercicio son la baja cantidad de tejido graso, el estrés psicológico, la alimentación insuficiente y el cambio del tejido graso por tejido muscular (9).

Anovulación por enfermedades sistémicas

Algunas enfermedades crónicas pueden producir anovulación y alteracio-

nes menstruales debido al compromiso del estado general producido por la enfermedad, la pérdida de peso o los efectos de la enfermedad a nivel del eje hipotálamo-hipofisiario.

Algunas enfermedades crónicas pueden afectar la función gonadal directamente. Así, las mujeres con insuficiencia renal crónica presentan una elevación mantenida de la LH debido a una disminución de la filtración glomerular a nivel renal. Igualmente, la PRL se encuentra elevada, al no tener una inhibición por parte de la dopamina. Por otra parte las enfermedades hepáticas crónicas modifican los niveles normales del transportador de hormonas sexuales, aumentando los niveles de hormona libre, alterando con ello los mecanismos normales de retroalimentación en el eje hipotálamo-hipófisis-ovario (10).

Disfunción Hipotálamo-Hipofisiaria (Grupo II OMS) (Normogonadotropismo)

Anovulación Hipotalámica Funcional

La Anovulación hipotalámica funcional se caracteriza por una deficiencia estrogénica leve, asociado a niveles normales o bajos de gonadotropinas, sin tener una causa genética o anatómica identificable (1). Respecto a la fisiopatología, se caracteriza por una disminución en la secreción pulsátil de GnRH y una considerable variación en la amplitud y frecuencia de los pulsos de LH. Una serie de factores y/o una combinación de ellos tales como malnutrición o restricción calórica, depresión, estrés, gasto excesivo de energía, medicamentos tales como sedativos, antidepressivos, estimulantes y antipsicóticos, pueden ser el punto de partida de una anovulación hipotalámica funcional (12). El estrés físico y emocional, producen un aumento en la Hormona liberadora de corticotrofina (CRH), Hormona adrenocorticotrópica (ACTH), cortisol, prolactina, oxitocina, vasopresina, epinefrina, norepinefrina, las cuales tiene un rol importante en la secreción de GnRH y gonadotropinas (13).

Es importante recalcar que su diagnóstico es de exclusión, por lo que una evaluación diagnóstica meticulosa debe de realizarse, antes de certificar el diagnóstico. Estas pacientes normalmente se presentan con amenorreas secundarias, sin evidencias de una patología orgánica evidente. Son pacientes generalmente de peso normal a delgado, con múltiples actividades diarias y/o trabajos muy estresantes, y mucha presión social.

Presentan características sexuales secundarias normales, con signos de hipostrogenismo leve tales como disminución en los pliegues vaginales, ausencia de moco cervical, útero de tamaño normal o levemente disminuido, y sin presencia de bochornos como ocurre en la falla ovárica prematura.

Síndrome de Ovario Poliquístico

El Síndrome de Ovario Poliquístico (SOP) es uno de los problemas endocrinológicos más frecuentes que existen hoy en día. Afecta entre un 5-10% de las mujeres en edad reproductiva y es el responsable de aproximadamente el 80% de la infertilidad por anovulación. Es una condición heterogénea, en la cual su causa parece ser multifactorial y con varios genes involucrados. Los problemas mayores relacionados con el SOP son la anovulación, los ciclos irregulares, la dificultad en controlar el peso (tendencia al sobrepeso/obesidad), el acné y aumento del pelo en áreas no deseadas como cara y resto el cuerpo (14). El SOP es una de las grandes causas de

infertilidad, afectando en hasta un 20% de las parejas que consultan. Su diagnóstico no es sólo importante por sus consecuencias a corto plazo, sino también por sus consecuencias a largo plazo, pudiendo desarrollar estas pacientes problemas cardiovasculares o Diabetes Mellitus 2. No todas las pacientes con SOP experimentan todos los síntomas y, más aún, los síntomas pueden cambiar a lo largo de la vida.

Los ovarios poliquísticos llevan este nombre porque contienen muchos folículos pequeños que han empezado a crecer, pero que no logran llegar al estado de madurez. En la ecografía se observa una imagen característica, en la cual se observan al menos 12 folículos con diámetros de entre 2 y 9 mm que se ubican principalmente en la periferia de los ovarios. Además, los ovarios se encuentran aumentados de tamaño, con la zona central (estroma) engrosada.

Para el diagnóstico, el SOP es definido por la presencia de al menos dos de los siguientes hallazgos:

a) Signos o síntomas de hiperandrogenismo: aumento de pelos en cara y/o resto del cuerpo, pérdida del pelo de la cabeza, acné o niveles aumentados de testosterona en la sangre (en ausencia de otra causa que la aumente).

b) Ciclos irregulares o ausencia de estos (amenorrea).

c) Ovarios poliquísticos en la ecografía.

Existen múltiples factores que pueden afectar la expresión de la enfermedad. Un alza en el peso corporal puede agravar los síntomas, produciéndose una mayor tendencia a la anovulación. Un índice de masa corporal aumentado se correlaciona directamente con una mayor alteración de los ciclos e infertilidad. Por el contrario, una baja de peso importante puede aminorar los síntomas, sobre todo si se asocia a ejercicio regular, lo que hace mejorar el perfil metabólico de la paciente (15).

En un 40% de las pacientes con SOP se observa una hipersecreción de LH, la cual está asociada a un peor pronóstico reproductivo y a una mayor probabilidad de aborto, posiblemente por un afecto adverso de la LH en la maduración ovocitaria (16). Por otra parte, el aumento en la producción de insulina puede verse en hasta un 50-70% de las pacientes con SOP y es independiente del peso corporal de la paciente. Éste puede estimular en el estroma ovárico la sobreproducción de andrógenos, afectando en forma adversa el desarrollo normal y crecimiento de los folículos y, posiblemente, inhibiendo la apoptosis folicular, permitiendo así la sobrevivencia de folículos destinados a la atresia. Esto, a su vez, hace que los ovarios tengan un aspecto poliquístico característico a la ecografía.

Hiperprolactinemia

La hiperprolactinemia produce una alteración en la secreción de GnRH, lo que produce alteraciones que varían desde la disfunción ovulatoria con insuficiencia lútea con oligomenorrea a la amenorrea. Si se encuentra en una paciente una hiperprolactinemia sobre 50 mU/L, debe solicitarse imágenes de la silla turca, como una tomografía axial computarizada (TAC) o, idealmente, una Resonancia Nuclear Magnética (RNM). La hiperprolactinemia puede ser consecuencia de un adenoma pituitario secretor de prolactina o de un tumor de otro origen, como el craneofaringioma, que debido a su tamaño, puede producir una desconexión de la región hipotálamo - hipófi-

sis y, con ello, una falla en la inhibición de la producción de prolactina por la parte de la Dopamina.

Otras causa de hiperprolactinemia puede ser el hipotiroidismo, el Síndrome de Ovario Poliquístico y algunas drogas como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotoninas, fenotiazidas antagonistas de dopamina, metoclopramida (17).

Los microprolactinomas se asocian con una moderada elevación de la prolactina y raramente se ven representados en una radiografía de silla turca. Los macroprolactinomas (> 1 cm) pueden verse en la radiografía como un agrandamiento asimétrico de la fosa pituitaria, con un doble contorno de su piso y una erosión en el receso clinoides. La TAC y la RNM de silla turca han permitido investigar con mayor detalle la extensión supraselar y compresión del quiasma óptico por los tumores hipofisarios, así como la invasión del seno cavernoso (17).

Los niveles plasmáticos de prolactina se correlacionan muy bien con el tamaño tumoral, por lo que a mayores niveles circulantes, mayor tamaño tumoral debería encontrarse en una RNM. En contraste a esto, un gran tumor observado en una RNM, con valores plasmáticos de prolactina leve a moderadamente elevados, deben hacer sospechar de un tumor compresivo la región hipotálamo hipofisaria (18).

Trastornos Tiroideos

Disfunciones tiroideas se asocian frecuentemente a alteraciones menstruales y anovulación. Su incidencia en mujeres en edad fértil varía entre un 2.3-5.1% (19).

El Hipertiroidismo se manifiesta principalmente con oligomenorrea, la que puede progresar a amenorrea en donde se produce una elevación importante de la LH y FSH, pérdida del pico de LH a mitad del ciclo, con la consecuente anovulación y niveles de progesterona bajo (19). La etiología más frecuente es la enfermedad de Graves. El exceso de hormona tiroidea produce un aumento en la globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG), estradiol circulante y testosterona (20).

El Hipotiroidismo se caracteriza por producir polimenorrea, oligomenorrea y anovulación. Rara vez causa amenorrea (21). La incidencia en mujeres infértiles de hipotiroidismo subclínico es de 3.8%, en comparación con aquellas en que se suma una disfunción ovulatoria en donde la incidencia llega hasta 11.3% (20). El hipotiroidismo puede ser por una falla tiroidea primaria o secundaria, autoinmune (Hashimoto), tiroiditis, secundaria a una ablación tiroidea por enfermedad de Graves, deficiencia de yodo (22). Pacientes con hipotiroidismo presentan niveles reducidos de SHBG, reduciendo así los niveles circulantes de estrógenos y testosterona, así como los niveles de FSH y LH (20). El hipotiroidismo puede presentar un aumento de la hormona liberadora de tirotrópina (TRH) la que aumenta los niveles de TSH así como de Prolactina (20). Galactorrea puede estar presente en 1-3% de las pacientes, así como la pituitaria puede estar aumentada de tamaño (23).

Falla Ovárica Prematura (Grupo III OMS) (Hipogonadotropismo)

La falla ovárica prematura, definida como una depleción en los folículos ováricos antes de los 40 años, es un estado de hipogonadismo-hipergonadotrófico. Su incidencia en mujeres menores de 40 años es de 1% (24). La mayoría de estas pacientes presentan una pubertad normal, seguido de un período variable de ciclos normales, terminando en amenorrea u oligomenorrea (25).

Dentro de la historia clínica y examen físico se pueden observar síntomas y signos evidentes de deficiencia estrogénica, como bochornos o atrofia urogenital. La sintomatología puede variar y va a depender de cuán rápido se produzca la desaparición folicular (25). Una FSH elevada > 40 IU/l medida en 2 ocasiones certifica el diagnóstico. Si bien, la mayoría de las veces no existe una etiología clara, probablemente, estas pacientes presentan una alteración genética que provoca una depleción acelerada de los folículos (24). También se ha asociado a alteraciones autoinmunes tales como Addison, Diabetes mellitus e Hipotiroidismo. Algunas de estas pacientes pueden presentar alteraciones cromosómicas específicas ligadas a los cromosomas sexuales tales como la Trisomía X con o sin mosaicismo, Síndrome de X frágil, Disgenesias gonadales como el Síndrome de Turner. Más rara vez puede asociarse a déficit enzimáticos como deficiencia de la 17 α hidroxilasa, galactosemia, deficiencia de la 20, 22 liasa y aromatasas (26).

Menos frecuentemente, una falla ovárica prematura, puede ser secundaria a un proceso autoinmune, asociado a síndromes poliendocrinos autoinmunes. Otras causas secundarias son los tratamientos con quimioterapia o radioterapia, las cirugías extensas sobre los ovarios, y las infecciones como la parotiditis.

Debido a la importancia e implicancia futura de este diagnóstico para la paciente, deben ser evaluadas y asesoradas por un equipo multidisciplinario que incluya ginecólogo, genetista y psicólogo.

EVALUACIÓN CLÍNICA

Una buena historia clínica, asociado a un examen físico minucioso, son imprescindibles para orientarnos en el diagnóstico. Estas pacientes pueden presentar amenorrea secundaria, oligomenorrea o episodios irregulares de sangramiento uterino excesivo. Por supuesto, la infertilidad es una causa primaria de consulta muy frecuente (27). Cuando se observa hirsutismo, este signo puede orientar a un aumento en la secreción de testosterona. Si lo anterior se asocia un aumento de peso importante y resistencia a la insulina, se puede sospechar que se trata de un Síndrome de Ovario Poliquístico. Muchas de estas pacientes anovulatorias pueden tener una disminución en la producción de estrógeno, lo que sugerirá una falla hipotalámica - hipofisaria o una falla ovárica prematura.

TRATAMIENTO

La base del tratamiento en los casos de anovulación crónica está en tratar la causa primaria que está provocando la disfunción ovulatoria. Si al corregir la causa primaria, aun persisten las alteraciones del ciclo, estará indicada la inducción de la ovulación.

Hipogonadismo hipogonadotrófico

El tratamiento, como dijimos anteriormente, se basa en tratar la causa primaria que está provocando una disfunción ovulatoria a nivel del sistema hipotálamo-hipofisario. Muchas de estas pacientes recuperan su ciclicidad, modificando nada más que su sistema de vida cotidiana, sin necesidad del uso de medicamentos (9). Aquellas pacientes con anorexia y/o bulimia, deberán tratar su enfermedad de base con psicoterapia y terapia grupal, y regularizar su peso corporal, con lo que podrán empezar a ovular

en forma espontánea. Pacientes deportistas extremas, deberán disminuir su entrenamiento, modificar su estilo de alimentación y tratar de aumentar en parte su tejido graso.

El manejo de pacientes con enfermedades sistémicas que producen anovulación está orientado principalmente a su enfermedad de base y prevenir complicaciones generales debido a la deficiencia de estrógenos. Una evaluación multidisciplinaria será de vital importancia para analizar el riesgo de exponer a esa paciente a un embarazo. Si la paciente está compensada desde el punto de vista médico, podrá exponerse a embarazo en forma espontánea si es que sus ciclos se regularizaron, o deberá someterse a inducción de la ovulación si es que persiste con disfunción ovulatoria.

En casos de falla del eje hipotálamo-hipofisario, en donde independiente del diagnóstico, no se logrará una producción de gonadotrofinas endógenas, la inducción de ovulación por medio de gonadotrofinas exógenas está indicada (tema desarrollado con mayor detalle a continuación).

Anovulación hipotalámica funcional

El tratamiento de las pacientes con anovulación hipotalámica funcional, estará enfocado a distinguir la causa principal que está provocando esta alteración en la ovulación. Mejorar la alimentación, tratar de disminuir el estrés cotidiano y laboral, e identificar posibles medicamentos que pudieran estar afectando la ovulación, serán el punto de partida en el tratamiento. Si a pesar de que fueron corregidos todos los factores que pudieran estar afectando la ovulación, y ésta no se ha reiniciado en forma espontánea, deberá someterse a tratamiento de inducción de la ovulación.

Síndrome de Ovario Poliquístico

El tratamiento en las pacientes con SOP está enfocado en mejorar su condición metabólica. Si la paciente se encuentra con sobrepeso, debe combinar dieta y ejercicio, lo cual puede afectar en forma positiva su perfil endocrino, la posibilidad de ovulación espontánea y un eventual embarazo (28). Incluso una baja de peso de sólo el 5% del peso total de la paciente, puede ayudar a disminuir en forma importante el tejido graso, mejorar la sensibilidad de la insulina y restaurar la ovulación (30). Si además la paciente presenta insulino-resistencia, el uso de insulino sensibilizadores como la Metformina, puede ayudar a corregir en parte el hiperandrogenismo, la anovulación, la infertilidad y la pérdida reproductiva temprana (31). Su uso es más efectivo en aquellas pacientes con un índice de masa corporal < 35, por lo que es fundamental el cambio en el estilo de vida, hacia una vida más sana y con actividad física permanente (32).

Si a pesar de las medidas antes descritas, la paciente persiste anovulatoria, la inducción de la ovulación será el tratamiento indicado, tema que se desarrolla profundamente más adelante.

El drilling ovárico o técnica quirúrgica de inducción de la ovulación, puede ser un tratamiento alternativo a la terapia con gonadotrofinas para inducir la ovulación o, para aquellas pacientes resistentes al citrato de clomifeno. Se ha demostrado su eficacia en restaurar la ovulación, disminuir los niveles basales de LH, y disminuir la tasa de aborto en pacientes con Síndrome de ovario poliquístico (33).

Hiperprolactinemia

La primera línea de tratamiento para los casos de hiperprolactinemia son

los agonistas dopaminérgicos. La Bromocriptina o la Cabergolina son las drogas más ampliamente usadas. Usualmente, los valores plasmáticos de prolactina deberían empezar a disminuir a los pocos días de iniciado el tratamiento, con una disminución del tamaño tumoral alrededor de las 6 semanas.

La bromocriptina se comienza en dosis de 2,5 mg la cual puede incrementarse hasta 7,5 mg al día. La dosis de mantención debería ser la mínima posible, la cual logre mantener los niveles normales de prolactina. Su uso durante el embarazo está indicado debido a que existe evidencia suficiente de su seguridad (17). Los efectos colaterales pueden ser náuseas, vómitos, cefalea, hipotensión postural, Síndrome de Raynaud.

La Cabergolina, parece ser la droga de elección en estos días, debido a su comodidad en la toma (2 veces por semana), menor efectos colaterales y más efectiva que la bromocriptina (34).

Los agonistas dopaminérgicos pueden discontinuarse luego de aproximadamente 1 año de tratamiento para evaluar si la paciente persiste con niveles de prolactina elevados, caso en donde la terapia debe continuarse. La probabilidad de crecimiento de un microprolactinoma durante el embarazo es de aproximadamente un 2% por lo que los agonistas dopaminérgicos puede suspenderse al inicio de la gestación. En los casos de macroprolactinomas, el riesgo de crecimiento puede ser de hasta un 25%, por lo que deben mantenerse y realizar monitoreos seriados de los niveles plasmáticos de PRL durante el embarazo.

La cirugía, está indicada en aquellas pacientes con macroprolactinomas resistentes al tratamiento médico o tumores no funcionantes de gran volumen.

Trastornos tiroideos

El tratamiento en los casos de trastornos tiroideos debe estar enfocado a regularizar los niveles de la hormona circulante, para así tratar de reestablecer los ciclos.

En casos de hipertiroidismo, el tratamiento con yodo radioactivo puede ser una alternativa, sin embargo se encuentra contraindicado en mujeres que deseen exponerse a embarazo inmediatamente después de finalizado el tratamiento. También puede ser tratado con medicamentos como carbimazole o propiltiouracilo, sin embargo estas drogas cruzan la placenta, con el riesgo potencial de producir un hipotiroidismo fetal. Beta bloqueadores como el propanolol, son utilizados para las manifestaciones periféricas como las palpitaciones y el temblor de extremidades. La cirugía está indicada en aquellas pacientes en donde no se puede utilizar tratamiento médico, o en donde el tratamiento médico ha fracasado (20).

En los casos de hipotiroidismo, es muy importante corregir los niveles de hormona circulante, ya que niveles bajos durante el embarazo puede asociarse a abortos espontáneos, partos prematuros, malformaciones congénitas, disfunciones neurológicas y bajo coeficiente intelectual (35). El tratamiento se basa en la administración exógena de hormona tiroidea, hasta establecer niveles normales de TSH y t4 libre.

Falla ovárica prematura

Como se dijo anteriormente, la implicancia clínica de este diagnóstico, especialmente en jóvenes, puede ser muy difícil de llevar, por lo que es extremadamente importante un apoyo multidisciplinario en el manejo de

estas pacientes. Aquellas mujeres en amenorrea, están en riesgo de desarrollar osteoporosis por lo que es importante iniciar terapia de reemplazo hormonal, con lo cual también se tratarán los síntomas climatéricos por deficiencia de estrógenos, como bochornos, sequedad vaginal, etc. Respecto a la parte reproductiva, son pacientes que requerirán ovodonación como tratamiento, por lo que deberán ser referidas a clínicas especializadas en fertilidad con programas de ovodonación (28).

INDUCCIÓN DE LA OVULACIÓN

La inducción de la ovulación es un tratamiento que se realiza en aquellas pacientes con infertilidad de origen ovulatorio y tiene como fin lograr la ovulación. Se recomienda realizar una ecografía basal con menstruación antes de comenzar la estimulación en todas las pacientes, así como seguir la monitorización hasta comprobada la ovulación, para así lograr evaluar el número de folículos ovulados, el grosor y estructura endometrial. Además, las ecografías seriadas permiten ver respuesta al medicamento, y en casos de una respuesta exagerada (3 o más folículos) poder suspender el ciclo, para así evitar el riesgo de embarazo múltiple. Hay que tener presente que, si no hay otras causales de infertilidad, el objetivo en las pacientes anovulatorias debe ser lograr la ovulación de un folículo y la reproducción de un ciclo normal. Esto no sólo significa un adecuado crecimiento folicular, sino también el logro de un adecuado grosor endometrial, de una textura endometrial normal, de una adecuada producción de moco cervical, que permita la migración espermática a través del mismo, y de una adecuada producción de Progesterona en la fase postovulatoria. Esto es válido para el tratamiento de aquellas pacientes que corresponden al Grupo I y II de la OMS.

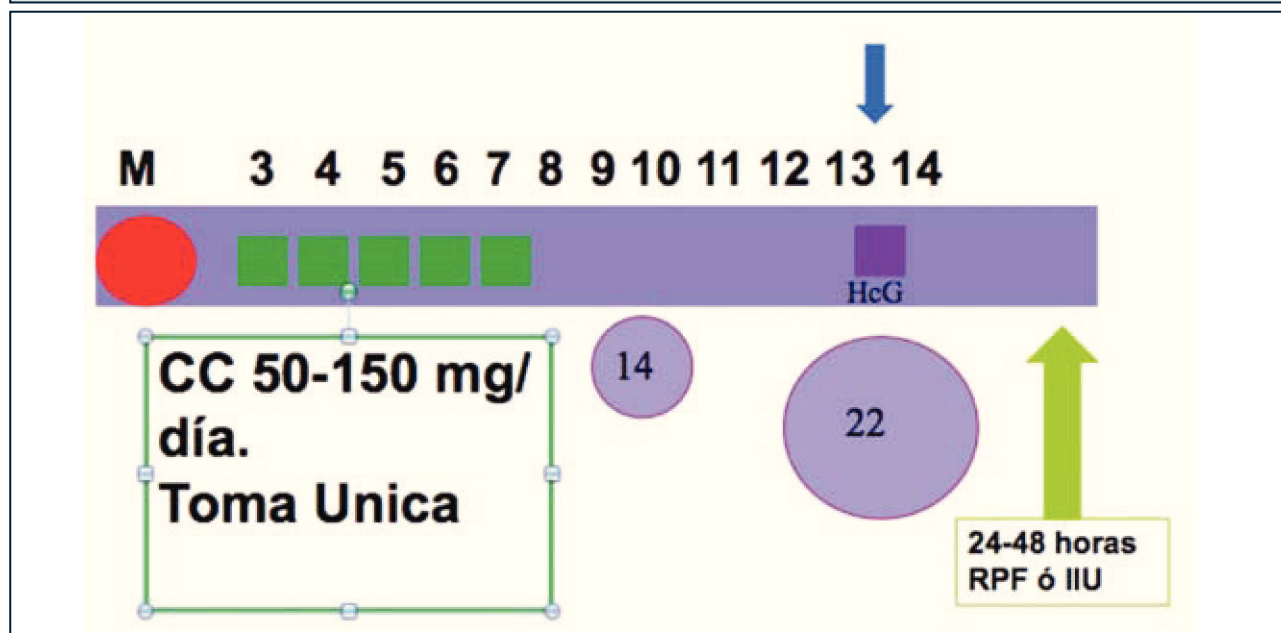
Antiestrógenos

Este grupo de medicamentos permite inducir la ovulación en aquellas pacientes con niveles de estrógenos endógenos normales (Grupo II de la OMS), ya que su mecanismo de acción se concentra a nivel hipotálamo-hipofisario. El Citrato de Clomifeno (CC) es el medicamento más utilizado dentro de este grupo, siendo además el más usado a nivel mundial como inductor de la ovulación. El Tamoxifeno también se encuentra dentro de esta categoría de medicamentos, pero la experiencia clínica como inductor de la ovulación es menor (36).

El CC es un derivado trifeniletileno no esteroidal, que presenta propiedades estrogénicas agonistas y antagonistas. Se une a los receptores estrogénicos del hipotálamo, bloqueando el feedback negativo de los estrógenos a este nivel, generando un mecanismo compensatorio, el que aumenta la secreción de GnRH, provocando así una liberación de gonadotropinas por parte de la hipófisis (36). Con esto, se estimula el crecimiento folicular de 1 o más folículos, aumentan los niveles de estradiol plasmático, se desencadena así el pico de LH y la ovulación. En aquellas pacientes en que no se produce la ovulación espontánea, es necesario usar además hormona Gonadotropina Coriónica (hCG) exógena para producir la ruptura folicular.

El CC se administra durante 5 días después de comenzada la menstruación, empezando en el día 2, 3, 4 o 5 del ciclo (Figura1). La dosis inicial recomendada es de 50 mg por día, ya que casi la mitad de los embarazos se logra con esa dosis (37). Con este esquema se ha demostrado ovulación en más del 80% de las pacientes, de las cuales el 40-50% logra embarazo después de 6 ciclos, con hasta un 8% de embarazos múltiples, principalmente gemelos (38). Esta baja tasa de implantación, podría deberse a que el citrato de clomifeno puede producir un efecto

FIGURA 1. ESQUEMA DE ESTIMULACIÓN CON CITRATO DE CLOMIFENO



deletéreo a nivel endometrial, con disminución en la densidad glandular a nivel endometrial y un aumento de células vacuolazas (39) y una disminución en el flujo sanguíneo uterino durante la fase lútea temprana y período perimplantacional (40). Si la ovulación no se logra con la dosis inicial, la dosis se aumenta en 50 mg por día en el ciclo siguiente, hasta un máximo de 150 mg diarios. Hasta un 30% de las pacientes pueden ser Clomifeno resistentes, especialmente aquellas pacientes obesas con resistencia a la insulina (41). Un 15% de las pacientes pueden tener efectos antiestrogénicos a nivel del moco cervical o endometrio, por lo que en este grupo se recomienda el cambio de terapia.

Los efectos adversos son en general leves, dentro de los que se destacan bochornos, alteraciones visuales, mastalgia y dolor abdominal. El Síndrome de Hiperestimulación Ovárica es extremadamente raro con el uso de CC.

Inhibidores de la aromatasa

La aromatasa es una enzima microsomal P-450 que participa en la conversión de androstenediona y testosterona a estrona y estradiol, respectivamente (42). La actividad de la aromatasa está presente en varios tejidos, dentro de los que se destacan ovario, cerebro, tejido adiposo, músculo, hígado y mama. Con la supresión en la biosíntesis de estrógenos a nivel ovárico y extraovárico se produce una reducción en el efecto feed-back negativo en el sistema hipotálamo-hipofisiario, produciéndose así una descarga de gonadotrofinas, con el consiguiente selección y crecimiento folicular. El Letrozole, medicamento de tercera generación, y el más usado como inductor de ovulación, ha demostrado ser efectivo en inducir la ovulación en aquellas pacientes resistentes al CC o en aquellas en donde existe un inadecuado desarrollo endometrial (43). Varios estudios han demostrado que el Letrozole es tan efectivo como el CC en inducir la ovulación, así como en las tasas de embarazo por ciclo (44, 45, 46, 47), sin embargo, la mayoría son estudios pequeños. Un meta-análisis que incluyó solamente trabajos no randomizados (48), demostró que el Letrozole era tan efectivo como el CC y las gonadotrofinas en la ovulación, así como en la tasa de embarazo por ciclo. Un estudio prospectivo randomizado publicado recientemente, el que incluyó 1063 ciclos de pacientes con ovario poliquístico, mostró una tasa de embarazo similar en ambos grupos, siendo de 15.1% para Letrozole y de 17.9% para CC. La conclusión del trabajo fue de que no había ningún beneficio del uso de Letrozole sobre el CC como primera línea de tratamiento para inducir la ovulación en pacientes con ovario poliquístico (49). Es importante destacar que el costo total del tratamiento usando Letrozole es 3 veces más comparado con CC.

El Letrozole se administra durante 5 días después de comenzada la menstruación, empezando en el día 2, 3, 4 o 5 del ciclo. La dosis inicial es de 2,5 mg/día la cual puede aumentarse hasta 5 mg por día dependiendo de la respuesta observada.

Gonadotrofinas

Las Gonadotrofinas proporcionan un estímulo directo a nivel ovárico, por lo que no es necesaria la integridad del eje hipotálamo-hipofisiario. Es el tratamiento de primera línea de aquellas pacientes pertenecientes al Grupo I de la OMS, en donde no hay evidencias de producción endógena de estrógeno, niveles normales o bajos de FSH, y niveles normales de PRL. Además, se utiliza en casos de pacientes resistentes a CC, especialmente

aquellas con Síndrome de Ovario Poliquístico.

Las gonadotrofinas disponibles actualmente son aquellas obtenidas a partir de la purificación de orina de mujeres menopáusicas (hMG), la FSH purificada de origen urinario y la FSH y LH puras recombinantes, productos de ingeniería genética (38).

La dosis inicial de gonadotrofinas dependerá del diagnóstico de la paciente, su edad, su índice de masa corporal, su reserva ovárica y la respuesta en ciclos previos.

Existen 3 protocolos más usados con gonadotrofinas:

- **Step up:** este protocolo es el más usado en pacientes con ovarios poliquísticos, en donde existe una mayor probabilidad de hiperrespuesta a las gonadotrofinas. La dosis inicial puede ser 25-50 IU, la cual se mantiene por 7-10 días. Si durante este período no logra reclutarse algún folículo de ≥ 12 mm la dosis se incrementa en 25-37.5 IU por un período de 7 días más, hasta una dosis máxima de 225 IU por día (Figura 2). La hCG se programa con la presencia de por lo menos 1 folículo ≥ 17 mm (50). En un estudio de 1391 ciclos utilizando este tipo de protocolo, se logró una ovulación monofolicular en el 69% de los ciclos, con una incidencia de 1.4% de Síndrome de hiperestimulación ovárica y una tasa de sólo 5.7% de embarazo múltiple (51).

- **Step down:** se comienza con una dosis mayor de FSH durante un período de 3 o 4 días, la que se reduce considerablemente una vez iniciado el reclutamiento folicular. Este protocolo simularía en parte los niveles fisiológicos de la secreción de FSH. La dosis inicial recomendada es de 150-225 IU de FSH, la cual se reduce a 50-75 IU, para mantener el desarrollo folicular hasta la inyección de HCG (36). Con este esquema se ha observado ovulación con folículo único en un 56% de los ciclos, con una tasa de embarazo por ciclo de 16% y una tasa acumulativa de embarazo de 47% (52).

- **Dosis fija:** este es el protocolo más utilizado para aquellas pacientes pertenecientes al grupo I de la OMS, en donde se mantiene una dosis de FSH inicial entre 50-100 IU, que se mantiene fija durante el ciclo hasta la postura de la HCG. En un estudio se demostró que la tasa de embarazo por ciclo en este tipo de protocolo fue de 23%, pero con una porcentaje altísimo de embarazo múltiple, alcanzando un 23% (53).

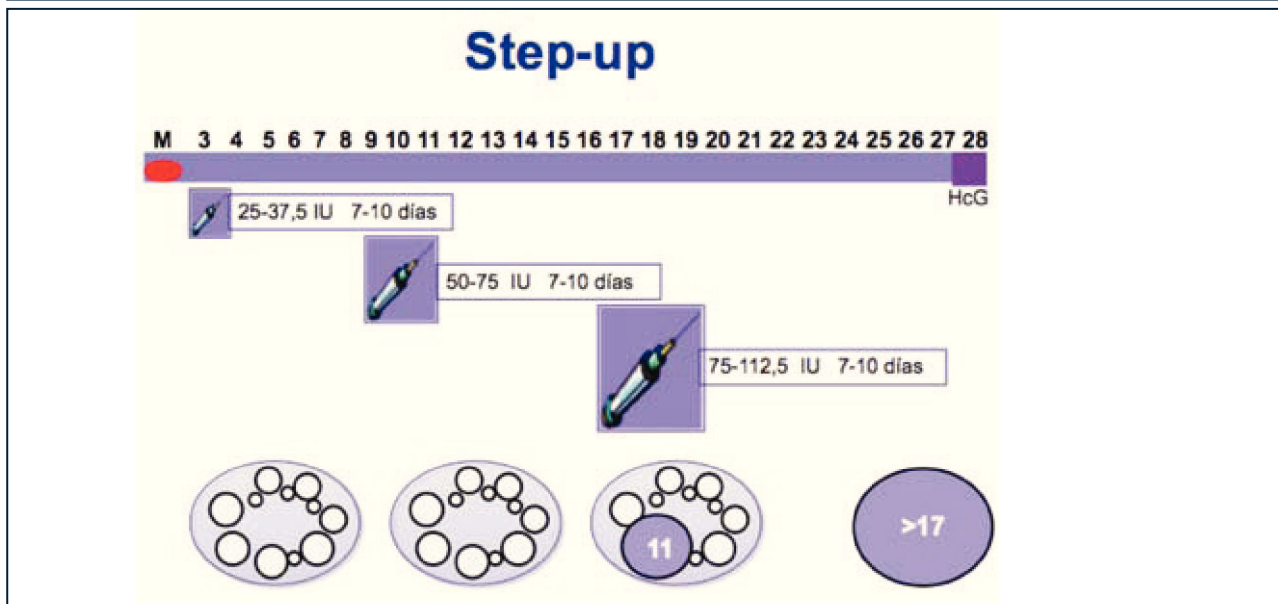
Los efectos adversos más importantes de este tipo de terapia son el embarazo múltiple y el Síndrome de Hiperestimulación Ovárica. Otro factor importante es el costo, el cual es muy superior a cualquier otro tipo de medicamento.

Combinación de tratamientos

Tanto el CC como el Letrozole pueden combinarse con alguna de las gonadotrofinas antes descritas, para así disminuir la cantidad total de unidades de gonadotrofinas utilizadas y reducir el costo total de tratamiento (38). Además, esta terapia se utiliza en aquellas pacientes con una reserva ovárica disminuida, en donde la combinación de terapias puede mejorar la respuesta ovárica (44).

El esquema clásico que se utiliza es CC (50-100 mg) o Femara (2,5-5) mg por 5 días a partir del día 3 del ciclo, combinado con gonadotrofinas 50-

FIGURA 2. ESQUEMA DE ESTIMULACIÓN STEP-UP



150 IU los días 4, 6, y 8 del ciclo. Según la respuesta obtenida, se puede continuar con las gonadotropinas diariamente hasta la inyección de la hCG. (Figura 3)

En la Figura 4, se pueden observar las distintas tasas de embarazo observadas con los diferentes esquemas de estimulación en casos de Inseminación Intrauterina (IIU) o Relación en período fértil (RPF), en la Unidad de Medicina Reproductiva de Clínica Las Condes.

CONCLUSIONES

Las disfunciones ovulatorias, incluida la anovulación crónica, son extremadamente frecuentes en la consulta ginecológica diaria. Las alteraciones en el ciclo y la tendencia a la amenorrea e infertilidad hacen que el tratamiento de estas patologías sea de extrema importancia para las pacientes. Una historia clínica minuciosa, asociado a un buen examen físico y de laboratorio orientará al diagnóstico y al tipo de tratamiento a seguir. La inducción de la ovulación es el tratamiento indicado para este tipo de pa-

FIGURA 3. ESQUEMA DE ESTIMULACIÓN COMBINADO

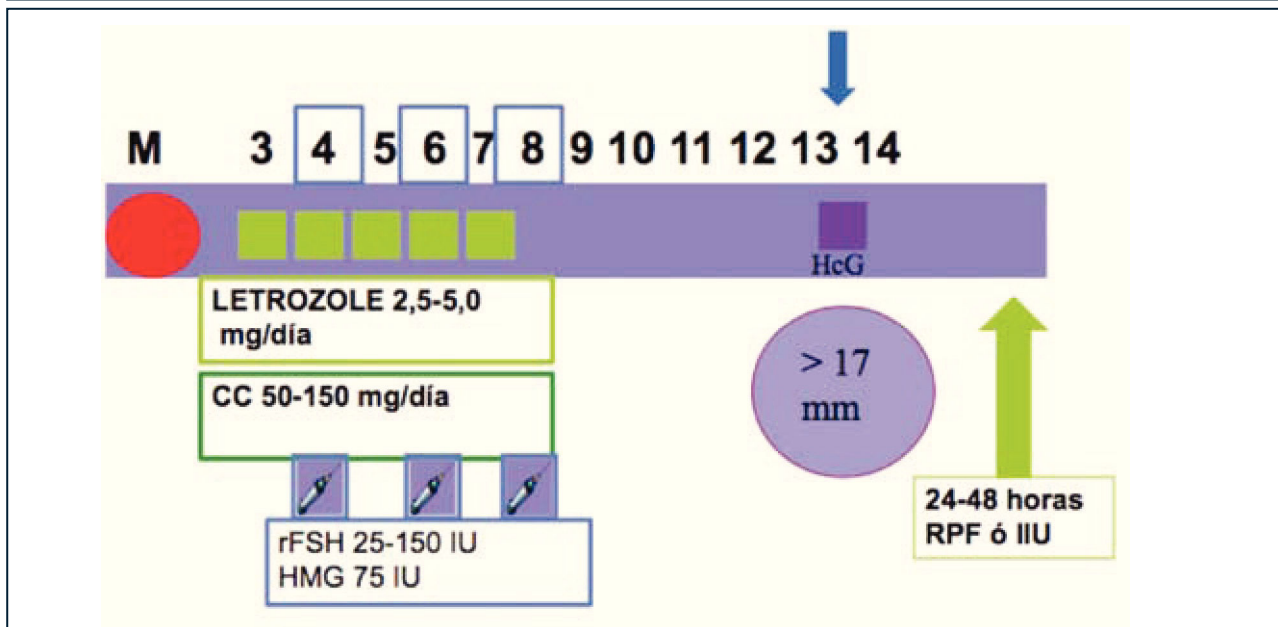
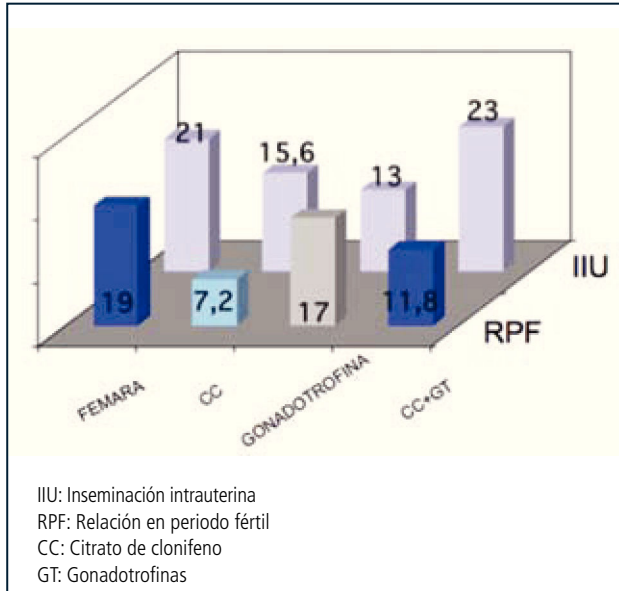


FIGURA 4. TASA DE EMBARAZO POR CICLO (%) SEGÚN ESQUEMA DE ESTIMULACIÓN

cientes, sin embargo, es importante elegir el medicamento y esquema adecuado, monitorizando siempre el ciclo, para así evitar las complicaciones y disminuir el riesgo de embarazo múltiple. Durante las últimas décadas, han aparecido drogas nuevas y diversos esquemas de inducción de la ovulación, lo que hace de esta especialidad un desafío constante para mejorar el tratamiento de las pacientes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Kronenberg: Disorders of female reproductive system: en Kronenberg Textbook of Endocrinology 11th ed.
- Berga SL et al: Neuroendocrine aberrations in women with functional hypothalamic amenorrhea. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 68(2):301-308.
- Bachmann G et al: Prevalence of oligomenorrhea and amenorrhea in collage population. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 144: 98-102.
- Haisenleder DJ, et al: A pulsatile gonadotropin-releasing hormone stimulus is required to increase transcription of the gonadotropin subunit genes: evidence for differential regulation of transcription by pulse frequency in vivo. *Endocrinology* 1991; 128(1):509-517.
- Petersen et al: Direct and Indirect regulation of gonadotropin-releasing hormone neurons by estradiol. *Biol Reprod* 2003; 69 (6): 1771-1778.
- Gindoff PR, et al: Endogenous opioid peptides modulate the effect of corticotropin-releasing factor on gonadotropin release in the primate. *Endocrinology* 1987; 121(3):837-842.
- Gross KM, et al: Evidence for decreased luteinizing hormone-releasing hormone pulse frequency in men with selective elevations of follicle-stimulating hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 60(1):197-202.
- Petersen SL, et al: Direct and indirect regulation of gonadotropin-releasing hormone neurons by estradiol. *Biol Reprod* 2003; 69(6):1771-1778.
- Gold PW, et al: Abnormal hypothalamic-pituitary-adrenal function in anorexia nervosa. Pathophysiologic mechanisms in underweight and weight-corrected patients. *N Engl J Med* 1986; 314(21):1335-1342.
- Balen A: Anovulatory infertility and ovulation induction. En *Infertility in Practice*, third Edition. Informa healthcare 2008: 124-178.
- Wenner et al: Preserved autonomic function in amenorrheic athletes. *J appl Physiol* 2006; 101: 590-597.
- Reame NE, et al: Pulsatile gonadotropin secretion in women with hypothalamic amenorrhea: evidence that reduced frequency of gonadotropin-releasing hormone secretion is the mechanism of persistent anovulation. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 61(5):851-858.
- Matteri RL, et al: Adrenocorticotropin-induced changes in ovine pituitary gonadotropin secretion in vitro. *Endocrinology* 1986; 118(5):2091-2096.
- Balen et al: Polycystic ovary syndrome: the spectrum of the disorder in 1741 patients. *Hum Reprod* 1995; 10: 2107-11.
- Grodstein F et al: Body mass index and anovulatory infertility. *Epidemiology* 1994; 5: 247-50.
- Balen A et al: Hypersecretion of luteinising hormone - a significant cause of sub-fertility and miscarriage. *Br J Obstet Gynaecol* 1993; 100:1082-9.
- Soule SG et al: Prolactinomas: present day Management. *Br J Obstet Gynaecol* 1995; 102: 178-81.
- Webster J: Cabergoline and quinagoline therapy for prolactinomas. *Clin Endocrinol* 2000; 53: 549-50.
- Stratford GA et al: Value of thyroid function test in Soutine screening of women investigated for infertility. *Hum Fertil [Camb]* 2000; 3: 203-6.
- Kalro B: Impaired fertility caused by endocrine dysfunction in women. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2003; 32: 573-592.
- Thomas R et al: Thyroid disease and reproductive dysfunction: a review. *Obstet Gynecol* 1987; 70: 789-98.
- Wilansky et al: Early hypothyroidism in patients with menorrhagia. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 160: 673-7.
- Tolino et al: Subclinical hypothyroidism and hyperprolactinemia. *Acta Eur Fert* 1991; 22: 275-7.
- Kalantaridou S: Premature ovarian failure. *Endocrinol Metab Clin North Am*

- 1998; 27 (4): 1149-54.
- 25.** Conway GS et al: Characterization of idiopathic premature ovarian failure. *Fertil Steril* 1996; 65: 337-41.
- 26.** Goldman: Cyclic changes in target organs. En Goldman: Cecil medicine, 23rd ed.
- 27.** Doody et al: Amenorrhea. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1990; 17: 361-87.
- 28.** Conway GS: Premature ovarian failure. *Br Med Bull* 2000; 56(3):643.
- 29.** Clark et al: Weight loss in obese infertile women results in improvement in reproductive outcome for all forms of fertility treatment. *Hum Reprod* 1998; 13 :1502-5.
- 30.** Kiddy et al: Improvement in endocrine and ovarian function during dietary treatment of obese women with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol* 1992; 36: 105-11.
- 31.** Fleming et al: Ovarian function and metabolic factors in women with oligomenorrhea treated with metformin in a randomized double blind placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metabol* 2002; 87: 569-74.
- 32.** Tang et al: Combined life-style modification and metformin in obese patients with polycystic ovary syndrome (PCOS). A randomised, placebo-controlled, double-blind multi-centre study. *Hum reprod* 2006; 21: 569-74.
- 33.** Armar et al: Laparoscopic ovarian diathermy: an effective treatment for anti-oestrogen resistant anovulatory infertility in women with polycystic ovarios. *Br J Obstet Gynaecol* 1993; 100: 161-4.
- 34.** Webster J: Cabergoline and quinagoline therapy for prolactinomas. *Clin Endocrinol* 2000; 53: 549-50.
- 35.** Haddow JE et al: Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Engl J Med* 1999; 341: 549-55.
- 36.** Messinis: Ovulation induction: a mini review. *Hum Rep* 2005; 20: 2688-2697.
- 37.** Gysler et al: A decade's experience with an individualized clomiphene treatment regimen including its effect of the post coital test. *Fert Stert* 1982; 37: 161-167.
- 38.** Kopelman et al: Estimulación de la ovulación para la baja complejidad. Grupo de trabajo para normatizaciones SAMer; 9-14.
- 39.** Sereepapong W et al: Effects of clomiphene citrate on the endometrium of regularly cycling women. *Fertil Steril* 2000; 73: 287-291.
- 40.** Hsu CC et al: Interference with uterine blood flow by clomiphene citrate in women with unexplained infertility. *Obstet Gynecol* 1995; 86: 917-21.
- 41.** Imani et al: Pre- dictors of patients remaining anovulatory during clomiphene citrate induc- tion of ovulation in normogonadotropic oligoamenorrheic infertility. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 2361-2365.
- 42.** Cole et al: Mechanism and inhibitor of cytochrome P-450 aromatasa. *J Med Chem*; 33: 2933-2944.
- 43.** Casper et al: Aromatase inhibitors for ovulation induction. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 760-771.
- 44.** Byung et al: Use of letrozole versus clomiphene citrate combined with gonadotropins in intrauterine insemination cycles: a pilot study. *Fertil Steril* 2006; 85: 1774-7.
- 45.** Ulku et al: Letrozole vs. clomiphene citrate in patients with ovulatory infertility. *Fertil Steril* 2006; 85: 1045-8.
- 46.** Ahmed et al: Clomiphene citrate or aromatase inhibitors for superovulation in women with unexplained infertility undergoing intrauterine insemination: a prospective randomized trial. *Fert Steril* 2009; 92 (4): 1355-1359.
- 47.** Ensieh Sh. Tehrani nejad et al: Comparison of the efficacy of the aromatase inhibitor letrozole and clomiphene citrate gonadotropins in controlled ovarian hyperstimulation: a prospective, simply randomized, clinical trial. *J Assist Reprod Genet* 2008; 25:187-190.
- 48.** Badawy et al: Clomiphene citrate or letrozole for ovulation induction in women with polycystic ovarian syndrome: a prospective randomized trial. *Fertil steril* 2009; 92: 849-52.
- 49.** Requena et al: Use of letrozole in assisted reproduction: a systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction Update* 2008;14 (6): 571-582.
- 50.** White et al: Induction of ovulation with low dose gonadotropins in polycystic ovary syndrome: an análisis of 109 pregnancies in 225 women. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 3821-3824.
- 51.** Homburg et al: Low-dose FSH therapy for anovulatory infertility associated with polycystic ovary syndrome: rationale, results, reflections and refinements. *Hum Reprod Update* 1999; 5: 493-499.
- 52.** Van Santbrink et al: Gonadotrophin induction of ovulation using a step-down dose regimen: single-centre clinical experience in 82 patients. *Hum Reprod* 1995; 10; 1048-1053.
- 53.** Hull et al: Gonadotropin therapy in anovulatory infertility. En Howles CM (ed). *Gonadotropins, gonadotropins realising hormones analogues and growth factors in infertility: Future perspectives*. Sussex: Medifax International, 1992: 56-70.

El autor declara no tener conflictos de interés, en relación a este artículo.