

Anovulación, un problema de salud pública

Anovulation, a problem of public health

ADOLFO AGUILAR COBOS^{1,3} Y JAVIER AGUILAR NATIVIDAD²

Recibido: Diciembre 1, 2008

Aceptado: Diciembre 18, 2008

Resumen

La infertilidad es un problema de salud pública, el factor más frecuente es la anovulación. Se describe un breve relato histórico de diferentes técnicas y hormonas utilizadas. Se demuestran los riesgos de su utilización con poco conocimiento, sin una medicina basada en evidencias, sus complicaciones frecuentes y graves. En su aplicación se altera la fisiología del eje Hipotálamo-Hipófisis-Ovario, con sus consecuencias tales como embarazo múltiple, prematuridad, Síndrome de Hiperestimulación Ovárica (SHEO), así como costos muy elevados.

¿Cuál será un medicamento ideal para inducir ovulación?

Palabras claves: Anovulación-Hormonas-Polifarmacia-Embarazo Múltiple-SHEO

Abstract

Infertility is a public health problem, the most common factor is anovulation. Here we describe a brief historical account of different techniques and hormones used. It is demonstrated its use with little knowledge, not an evidence-based medicine, its frequent and serious complications. In its application we alter the physiology of the axis hypothalamus-pituitary-ovary, with its consequences such as multiple pregnancies, prematurity, Ovaric Hyperstimulation Syndrom (OHSS), as well as very high costs.

What will be an ideal drug to induce ovulation?

Key words: Anovulation-Hormones-Polypharmacy Multiple Pregnancy-OHSS

La alta frecuencia de parejas con problemas de fertilidad a nivel mundial, demostrada por varios estudios, la sitúan entre 10 y 15 %, lo cual se considera como un problema de salud pública. De estas parejas estudiadas la mayor frecuencia de patologías encontradas es la anovulación. ¿Cómo se ha manejado esta a través del tiempo?

Daremos paso a una breve reseña de la inducción de la ovulación, abordando principalmente las hormonas gonadotrópicas, dejando el citrato de clomifeno para otra ocasión.

A principios del siglo XX, el tratamiento de la infertilidad fue empírico, ya que en 1905, Halberstaeder introdujo la primera terapia dirigida a la localización, es decir, la irradiación con rayos X de la región ovárica para aliviar la esterilidad funcional. Vale la pena mencionar que el 29 de junio de 1905, Starling introduce por primera vez el término HORMONAS, durante la cuarta de las conferencias denominadas Cronnian, celebradas en Londres, las cuales habían sido denominadas como «mensajeros químicos». Por desgracia, la irradiación de la región hipofisaria y ovárica para aliviar esta dolencia en la mujer, siguió siendo un procedimiento aceptado universalmente hasta 1949 (Lunenfeld, 1995).

En 1926 Zondek y Smith descubrieron que la función gonadal era controlada por las hormonas gonadotrópicas, esto supuso el primer paso real hacia su uso en clínica.

¹Secretario de Investigación y Posgrado. Universidad Autónoma de Chihuahua, Facultad de Medicina, Colón No. 1003, Col. Obrera Chihuahua, Chih., México

²Residente 3er año Ginecología y Obstetricia Christus Muguerza del Parque, Dr. Pedro Leal Rodríguez 1802, Col. Centro. C.P. 31000 Chihuahua, Chih., México.

³Dirección electrónica del autor de correspondencia: adaguilar@uach.mx

Durante los años treinta, se prepararon extractos de gonadotropinas obtenidos de fuentes animales, como lo fue la Pregnant Mare Serum Gonadotrophyn (PMSG) y se aplicaron para inducir ovulación en seres humanos. Sin embargo, esto provocó la aparición de anticuerpos, lo cual neutralizaba su efecto terapéutico, a su vez representaron 60 casos de Síndrome de Hiperestimulación Ovárica, ocasionando dos muertes (Lunenfeld, 1995).

A finales de los años cincuenta el grupo de Gemzell y Betendorf, refirió la primera ovulación seguida de embarazo con Gonadotropina Hipofisaria Humana en mujeres anovulatorias hipogonadotrópicas (siendo esta obtenida de hipófisis de cadáveres). Entre 1965 y 1985, unas 1300 mujeres y hombres recibieron dicha gonadotropina. El programa se interrumpió después de notificarse el fallecimiento de una paciente en USA por Enfermedad de Creutzfeldt Jacob (ECJ), que había sido tratada con esta gonadotropina. Cuatro mujeres con ECJ fallecieron posteriormente, la primera en 1988 y la última en 1991. La ECJ corresponde al scrapie de los ovinos y a la encefalopatía esponjiforme bovina (Enfermedad de las Vacas Locas).

En 1960, el grupo de Lunenfeld presentó los primeros resultados sobre los efectos clínicos de las Gonadotropinas Postmenopáusicas Humanas (HMG), en el primer Congreso Internacional de Endocrinología. Un año más tarde demostraron que las HMG, junto con las Gonadotropinas Coriónicas Humanas (HCG), pueden inducir la ovulación, con embarazo subsecuente. Sus resultados fueron confirmados por Palmer en Europa y por Rosemberg en USA. Los preparados disponibles sólo tenían una pureza de 5% y contenían tanto hormona FSH como LH, pero como no había otra alternativa, fueron autorizados por las autoridades sanitarias así como por la comunidad científica.

En los años setenta, con las lecciones aprendidas a través del mundo, se introdujo un

sistema de clasificación diagnóstica fiable y orientación terapéutica.

Durante los años ochenta, los programas de fertilización *in vitro* a gran escala utilizaron los programas desarrollados para inducir ovulación, tendientes a evitar el síndrome de hiperestimulación ovárica, asimismo, la experiencia adquirida en técnicas de reproducción asistida, aportó nuevas perspectivas para comprender el mecanismo de estimulación ovárica mediante gonadotropinas.

Posteriormente, en los años noventa aparecen las gonadotropinas urinarias purificadas. Se calcula que en 1996 el número de mujeres con edades entre 19 y 34 años había sobrepasado los 135 millones. Si suponemos que al menos 8% de ellas serán infértiles, este grupo representará 10,000,000 de pacientes y 700,000 se incorporarán cada año. Para satisfacer esta demanda se necesitará de 50 millones de litros de orina. El futuro del tratamiento de la infertilidad dependerá claramente de la capacidad de producir gonadotropinas de calidad farmacéutica en cantidades suficientes para hacer frente a la demanda mundial.

Con la llegada al mercado de la Gonadotropina Folículoestimulante Humana Recombinante (FSHrec), obtenida por un impresionante proceso de ingeniería genética, según Bruno Lunenfeld, las hormonas posmenopáusicas humanas y las gonadotropinas coriónicas se habrán convertido en parte del pasado.

Pero si bien hemos visto a través del tiempo, la aplicación de diversos métodos de inducción de ovulación, estos han sido sin una evidencia médica adecuada, utilizados muchos de ellos de manera empírica. Con el advenimiento de la FSHrec, la evidencia no es completa, su costo es demasiado alto, la estimulación

ovárica es múltiple, las posibilidades de embarazo son relativamente bajas, los embarazos múltiples frecuentes y la presencia del síndrome de hiperestimulación ovárica está latente. Además, la prematurez por embarazo múltiple, requiere de cuidados por largo tiempo, con costos muy elevados. A raíz de la política adoptada recientemente en Suecia que consiste en no transferir más de dos embriones en un ciclo de FIV, prácticamente se han eliminado los nacimientos de trillizos, según la Dra. Ulla Brito Wennenholtm, demostrando que los problemas obstétricos no resultan del procedimiento de FIV en si mismo, sino del embarazo múltiple (Wennerholm, 1998).

Siendo la calidad de vida y la seguridad, los factores más importantes, el congreso de fertilidad *in vitro* celebrado en Goteborg, Países Bajos, otorgó un premio especial a la Dra. Sirpa Vilska por su estudio con la transferencia de un solo embrión. Lo que evita técnicamente los embarazos múltiples (Vilska, 1998).

¿Qué sucede con las técnicas actuales de inducción de la ovulación? Se altera toda la fisiología del eje Hipotálamo-Hipófisis-Ovario. Todo aquello que aprendimos de la endocrinología fina y maravillosa, se bloquea de manera total. Bloqueamos los mecanismos de retroalimentación negativa y positiva, endocrinos, paracrinos y autocrinos, evitando una ovulación única, se altera el endometrio con elevadas cantidades de estrógenos circulantes, lo cual repercute en una baja tasa de implantación. Primero se administra un análogo de la Hormona Liberadora de Gonadotropinas (GnRH), la cual bloquea la liberación de Hormona Folículoestimulante (FSH) y Hormona Luteinizante (LH) endógenas, luego se administra FSHrec. Con un costo muy elevado, posteriormente se simula el pico de LH endógena, para madurar el folículo o folículos, provocar la ruptura con la ovulación correspondiente con Hormona Gonadotropina Coriónica (HGC). Luego aplicar esta misma hormona cada cinco días por dos ocasiones

más, y además, suplementar la fase lútea con progesterona. ¿Sabe usted cuál es el costo?. También puede administrar FSH, luego un antagonista, a continuación HGC, luego HGC y progesterona, cuatro productos de precio elevado (Barri *et al.*, 1988).

Fisiología de la reproducción

El hipotálamo es una pequeña estructura nerviosa situada en la base del cerebro, por arriba del quiasma óptico y por debajo del tercer ventrículo. Está conectado con la hipófisis y es la parte del cerebro que se encarga de muchas secreciones hipofisarias.

El hipotálamo no es una estructura aislada dentro del SNC, sino que contiene interconexiones múltiples con otras regiones del cerebro. Además de las vías bien identificadas de admisión de impulsos hipotalámicos hacia la hipófisis, hay otras numerosas, de emisión de impulsos hacia diversas regiones del cerebro no tan bien caracterizadas, entre ellas el sistema límbico (amígdala e hipotálamo), el tálamo y la protuberancia anular. Muchas de estas vías constituyen asas de retroalimentación hacia regiones que emiten estimulaciones nerviosas hacia el hipotálamo.

Existen diversos niveles de retroalimentación para el hipotálamo, que se conocen como asas de retroalimentación largas, cortas y ultracortas. El *asa de retroalimentación larga* está compuesta por estimulación endocrina proveniente de las hormonas circulantes, y del mismo modo aquí se produce retroalimentación de andrógenos y estrógenos sobre los receptores de esteroides presentes en el hipotálamo. De manera semejante, las hormonas hipofisarias pueden retroalimentar al hipotálamo y sirven como funciones

reguladoras importantes del *asa de retroalimentación corta*. Por último, las secreciones hipotalámicas pueden retroalimentar directamente al propio hipotálamo por medio de un *asa de retroalimentación ultracorta*.

Los productos secretorios principales del hipotálamo son los factores liberadores de hormonas hipofisarias, muy especialmente la Hormona Liberadora de Gonadotropinas.

La idea de que el hipotálamo podía comportarse como glándula, fue dado a conocer por Green y Harris en 1949 (Green y Harris., 1949). A partir de entonces se comenzó a acumular evidencia biológica sobre la existencia de diversas hormonas hipotalámicas, lo que culminó en una competencia intensa de 21 años sostenida entre 2 notables investigadores: Roger Guillemin y Andrew Schally. La identificación del GnRH en 1971 (Medvei, 1993). motivó el Premio Nobel para estos investigadores junto con la Dra. Rosalyn Yallow, quien descubrió lo heterogéneo de las hormonas peptídicas.

Debe resaltarse que estos investigadores habían tenido éxito donde muchos otros habían fallado y esto se debió, a que fueron los únicos en percatarse que para lograr la obtención de la hormona hipotalámica, había que realizar un trabajo de laboratorio a escala industrial, de lo que prácticamente no había antecedentes; McCann expresó que “para operar a la escala de Guillemin-Schally, había que dedicar todas sus inversiones a la compra de hipotálamos” (Wade, 1978). El costo fue considerable; en el laboratorio de Guillemin, entre 1964 y 1967, se procesaron, extrajeron y liofilizaron más de 50 toneladas de tejido fresco, con un costo de 40 centavos de dólar por cada hipotálamo de carnero. Schally tuvo más suerte, pues una compañía empacadora de carne “Oscar Mayer & Co” le donó 1 millón de hipotálamos de cerdo. Se calcula que entre ambos se gastaron más de 1 millón de dólares.

La hormona liberadora de gonadotropinas está compuesta de 10 aminoácidos; con la secuencia siguiente (Dutta y Lunenfeld, 1989):

Piroglutamato abierto-histidina-triptofano-serina-tirosina-glicina-leucina-arginina-prolina-glicina amida. En su estructura intervienen 75 hidrógenos, 55 carbonos, 17 nitrógenos y 13 oxígenos. Su estructura es idéntica en todos los mamíferos estudiados, es una hormona que ha permanecido invariable en la naturaleza, su peso atómico es de 1182.311 Daltons, fue aislada por Schally en cerdos, en ovejas por Guillemin y corresponde exactamente a la hormona humana.

Estructura: agonistas y antagonistas

Como toda hormona peptídica, la GnRH se degrada por segmentación enzimática de los enlaces entre sus aminoácidos. Las alteraciones farmacológicas de la estructura de la GnRH han culminado en la creación de agonistas y antagonistas. Los sitios primarios de segmentación enzimática se encuentran en los aminoácidos 6 y 10. La sustitución del aminoácido de la posición 6 glicina con aminoácidos análogos grandes y abultados, vuelve la degradación más difícil, y crea una forma de GnRH con una vida media relativamente prolongada. La sustitución de la terminación carboxilo produce una forma de GnRH con afinidad incrementada de los receptores. La afinidad alta y la degradación lenta resultantes, producen una molécula cuya acción limita la exposición continua a la GnRH natural. Por tanto, como sucede con la exposición constante a la GnRH, ocurre regulación decreciente conocida como regulación a la baja. En la actualidad se usan con amplitud agonistas de la GnRH para tratar trastornos que dependen de las hormonas ováricas (Hazum *et al.*, 1981).

Los agonistas de GnRH se utilizan para controlar los ciclos de inducción de la

ovulación y tratar pubertad precoz, hiperandrogenismo ovárico, leiomiomas y cánceres dependientes de hormonas (Karten y River., 1986). La síntesis de antagonistas de GnRH fue más difícil, ya que se requería una molécula que mantuviese la unión y resistencia a la fragmentación de los agonistas, pero sin activar el receptor. Los primeros intentos fueron de modificación de los aminoácidos 1 y 2, así como aquellos antes utilizados para agonistas. Los antagonistas actualmente disponibles en el comercio tienen modificaciones estructurales en los aminoácidos 1, 2, 3, 6 y 10. Es de esperar que su espectro terapéutico sea similar al de agonistas de GnRH, pero sin el efecto brillante en su inicio (Karten y River, 1986).

Hormona liberadora de gonadotropinas

Este tratamiento es aconsejable para aquellas mujeres que presentan la glándula pituitaria intacta, especialmente para aquellas con un hipogonadismo hipogonadotrópico idiopático y amenorrea por pérdida de peso (Homburg, 1989), aunque también dosis aumentadas de GnRH pueden ser efectivas en mujeres con mutaciones en el receptor de GnRH (Seminara *et al.*, 2000). La infusión con GnRH es realizada por una bomba de micro infusión computarizada en intervalos de pulsos de 60 y 180 minutos mientras que el éxito posterior es más frecuente en pulsos de 90 y 120 minutos (Letterie *et al.*, 1996).

Aunque existe el debate de que si la vía intravenosa (5-10 microgramos/pulso) es más exitosa que la vía subcutánea 16 (15-20 microgramos/pulso) (Shoham *et al.*, 1996) no existe un estudio prospectivo aleatorizado comparativo. Para el seguimiento del tratamiento, los niveles de progesterona sérica pueden confirmarnos una fase lútea normal, mientras que el seguimiento ultrasonográfico de los ovarios

puede predecir el riesgo de embarazos múltiples.

El tratamiento es discontinuado si el embarazo ocurre, mientras que no han sido reportados complicaciones secundarias en embarazos tempranos.

Los resultados del tratamiento en el rango de ovulación son > 90%, con una tasa acumulativa de embarazo de más de 96 % después de 6 ciclos (Martin *et al.*, 1993). La tasa de pérdidas del embarazo es similar a aquella en la población normal.

Una ventaja del tratamiento con el uso de GnRH, sobre el uso de gonadotropinas son las bajas tasas de embarazo múltiple (Shoham *et al.*, 1990; Martin *et al.*, 1993), aunque hay estudios que la han reportado hasta en 17.4% (Braat *et al.*, 1989). El promedio es más alto durante el primer ciclo de tratamiento, esto especialmente si se usan dosis más altas de GnRH y si se utiliza HCG inyectado para provocar ovulación. Mientras que no existe evidencia de que se requiera HCG para provocar ovulación, son recomendables dosis bajas de GnRH durante el primer ciclo de tratamiento (Seminara, 2000).

Dentro de las desventajas de esta forma de tratamiento se incluyen la necesidad de una bomba de infusión conectada a el cuerpo, durante todo el día, por un considerable número de días, la necesidad de rellenar la bomba de infusión en intervalos frecuentes (Braat *et al.*, 1989) y la posibilidad de reacciones secundarias en la piel en el sitio de inyección, particularmente durante la administración por vía subcutánea. Esto requiere de personal paramédico especializado.

Concluyendo: no tenemos a la fecha un tratamiento ideal para la inducción de la ovulación. ¿Qué requisitos debería de reunir un tratamiento óptimo?:

- 1.- Facilidad en su administración.
- 2.- Bajo costo directo (costo del producto).

3.- Bajo costo en su administración (personal paramédico)

4.- Que produzca ovulación única (evitando embarazos múltiples).

5.- Que no altere la implantación endometrial.

6.- Que no produzca síndrome de hiperestimulación ovárica.

7.- Utilización de un preparado único, no múltiple.

8.- Que no requiera suplementación de la fase lútea.

En pocas palabras: que sea bueno, bonito y barato. ¿Será esto posible?

Literatura citada

BARRI P. N.; F Martínez,.; B. Coroleu,.; A. Veiga, y G. Calderón.: Experiencia clínica de la utilización de antagonistas de la GnRH en un programa de fertilización in Vitro (FIV). *Drugs of Today*, 24, Supl. 2, 1988.

BRAAT DD, D. Ayalon, S.M. Blunt. D. Bogchelman, H.J. Coelingh Bennink, DJ Handelsman, M.J. Heiman, R. E. Lappohn, R.H. Lorijin, R Rolland (1989) Pregnancy Outcome in luteinizing Hormone-releasing hormone induced cycles: a multicentre study. *Gynecol Endocrinol* 3,35-44.

LUNENFELD B. profesor emérito de Endocrinología en el Departamento de Ciencias de la Vida de la Universidad Bar-Ilan en Ramat Gan, Israel.

LUNENFELD B. Este artículo se basa en la ponencia impartida por el profesor Lunenfeld en el congreso de la ESHRE celebrado en 1995 en Hamburgo, Alemania, después de haber sido nombrado miembro honorario.

GEMZELL C. A. *Leading Men of Science*: Triangle 7:331-332, 1966.

DUTTA, A. S.: Chemistry of GnRH analogues. En Vickery, B. H., y Lunenfeld, B. (eds.): *GnRH Analogues in Cancer and Human reproduction*. I. Basic Aspects, pag. 33. Kluwer Academic Publishers, Londres 1989.

GREEN, JD, Harris, GW. Observation of the hipofisial-portal vessels in the living rat. *J Physiolo (London)* 1949; 108:359.

HAZUM, E.: Fridkin, M.; Baram, T., y Koch, Y.: Degradation of gonadotropin releasing hormone by anterior pituitary enzymes. *FEBS Lett.*, 127, 273,1981.

Homburg R and Insler V(2002) Ovulation induction in perspective. *Hum Reprod Update* 8, 449-462.

KARTEN, M. J., y River, J. E.: Gonadotropin-releasing hormone analog design. Structure-funtion studies toward the development of agonists and antagonists: rational and perspective. *Endocrinol. Rev.*, 7, 44, 1986.

LETTERIE G.S, Coddington CC, Collins RL and Merriam GR (1996) Ovulation induction usig s.c. pulsatile gonadotrophin- releasing hormone. Effectiveness of different pulse frequencies. *Human Reprod* 11, 19-22.

MARTIN K. A, Hall JE, Adams JM and Crowley WF Jr (1993) Comparison of exogenous gonadotropins and pulsatile gonadotropin-releasing hormone for induction of ovulation in hypogonadotropic amenorrea. *J Clin Endocrinol Metab* 77, 125-129.

MEDVEI, V.C. The history of clinical endocrinology 1993. the partenon Publishing Group. Lancs & New York, p 337-264.

SEMINARA S.B, Beranova M, Oliveira LM, Martin KA, Crowley WF Jr and Hall JE (2000) Successful use of pulsatile gonadotropina-releasing hormone (GnRH) for ovulation induction and pregnancy in a patient with GnRH receptor mutations. *J Clin Endocrinol Metab* 85, 556-562.

SIRPA V. Estudio sobre la viabilidad clínica de la transferencia de un sólo embrión. *IVF News*, Volumen 9, N° 4 1998. pg1.

STARLING E. The Wisdom of the Body. The Harveian Oration. Presentado al R. Coll. Physician. London: Lewis & Co., 1923.

ULLA B. W. Estudio nacional sueco registra los efectos de los embarazos múltiples. *IVF News Volumen* 9, N° 4 1998. pg4.

WADE, N., Rough journey to a Novel Prize. *New Scientist* 1978, 219-221.

Este artículo es citado así:

ADOLFO AGUILAR-COBOS Y AGUILAR-NATIVIDAD JAVIER: *Anovulación un problema de salud pública*. *TECNOCENCIA Chihuahua* 2(3):166-171.

Resúmenes curriculares de autor y coautores

ADOLFO AGUILAR COBOS. Terminó su licenciatura en 1974, año en que le fue otorgado el título de médico cirujano y partero por la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Chihuahua (UACH). Realizó su posgrado en el Hospital de Gineco-Obstetricia del Centro Médico de Occidente en Guadalajara, Jalisco, donde obtuvo el grado de Especialista en gineco-obstetricia por la Universidad de Guadalajara en el año de 1980. Desde 1980 labora en la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Chihuahua (UACH) como profesor titular de la cátedra de Clinopatología de Gineco-obstetricia. Ha participado en más de 100 exámenes profesionales de Licenciatura, más de 100 exámenes profesionales de especialidades médicas y 2 en grado de maestría. Actualmente es Secretario de Investigación y Posgrado de la Facultad de Medicina desde el 2004. Revisor de más de 100 tesis profesionales. Socio Fundador de la Asociación Hereford Mexicana, Socio Vitalicio de la Asociación Hereford Mexicana. Criador de ganado Hereford de Registro desde 1990. Creador de la línea genética AAA Masterline (con características genotípicas y fenotípicas bien definidas). Sus áreas de interés son la Medicina, la Docencia y la Genética en ganadería.

JAVIER AGUILAR NATIVIDAD. En el año 2005 terminó su licenciatura, otorgándosele el título de médico cirujano y partero por la Facultad de medicina de la Universidad Autónoma de Chihuahua (UACH). En el año 2006, inició en el Hospital Christus Mugerza del Parque, el programa de posgrado en Gineco-Obstetricia, donde ha cursado tres años de la especialidad. Presentó una ponencia en el el Congreso Nacional de Ginecoobstetricia 2007, que tuvo lugar en la ciudad de Monterrey, Nuevo León. El tema de su tesis es: "Inducción de la Ovulación con Análogo de la Hormona Liberadora de Gonadotropinas por vía Sublingual". Logrando Ovulación y Embarazo en las primeras dos pacientes con esterilidad de tipo hipotálamico. Sus áreas de interés son: Biología de la Reproducción, la Investigación y la Ganadería.