



# PROTOSCOLOS DE ESTIMULACIÓN OVÁRICA

Dr. Pablo Díaz Spíndola



**El contenido de esta presentación es propiedad  
de Ferring S.A. de C.V.**

**Queda prohibida la reproducción del contenido sin la autorización  
previa**

**El contenido es estrictamente académico con fines educativos**

# Objetivos

Introducción

Requisitos básicos

Selección del esquema de inducción

Opciones de tratamiento

Casos clínicos

Conclusiones

# Introducción

Infertilidad

15% de la  
población a nivel  
mundial

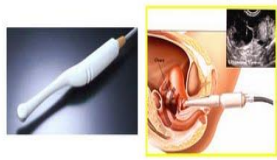
No lograr el embarazo  
después de **1 año** de  
relaciones sexuales  
sin protección

La evaluación de la fertilidad es *arbitrario*

- Fecundidad mensual 15-20%
- 86-94% parejas conciben en un año
- 73-80% lo logran en 6 meses



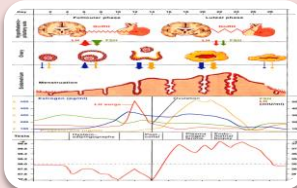
# Evaluación Indispensable



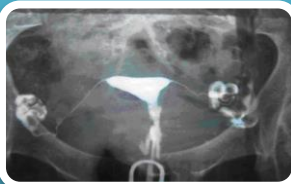
Ultrasonido Vaginal



Espermograma

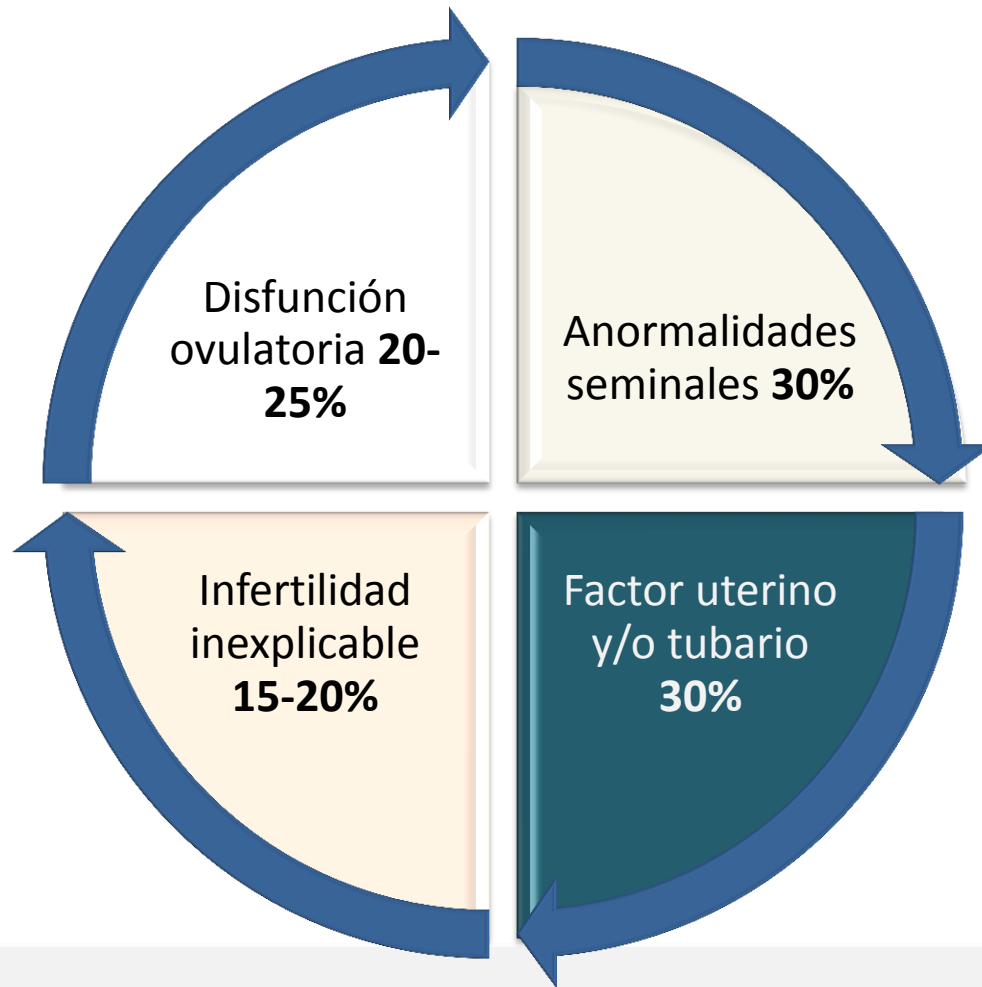


Perfil Hormonal (FSH y Estradiol)  
o HAM + TSH y Prolactina

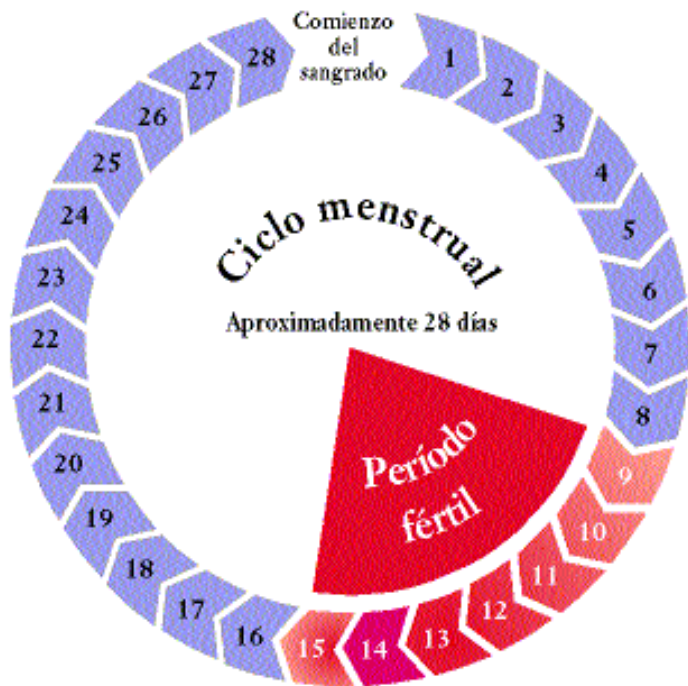


Histerosalpingografía

# Principales causas de infertilidad



# Disfunción ovulatoria



Historia menstrual

Regular

Duración

Cantidad

Síntomas premenstruales



# Causas de anovulación

**Anovulación por hiperandrogenismo**

(SOP, Tumores productores de andrógenos)

**Hiperprolactinemia**

**Disfunción hipotalámica**

(Estrés, anorexia, exceso de ejercicio)

**Enfermedad tiroidea**

**Enfermedad primaria hipofisiaria**

**Falla ovárica prematura**

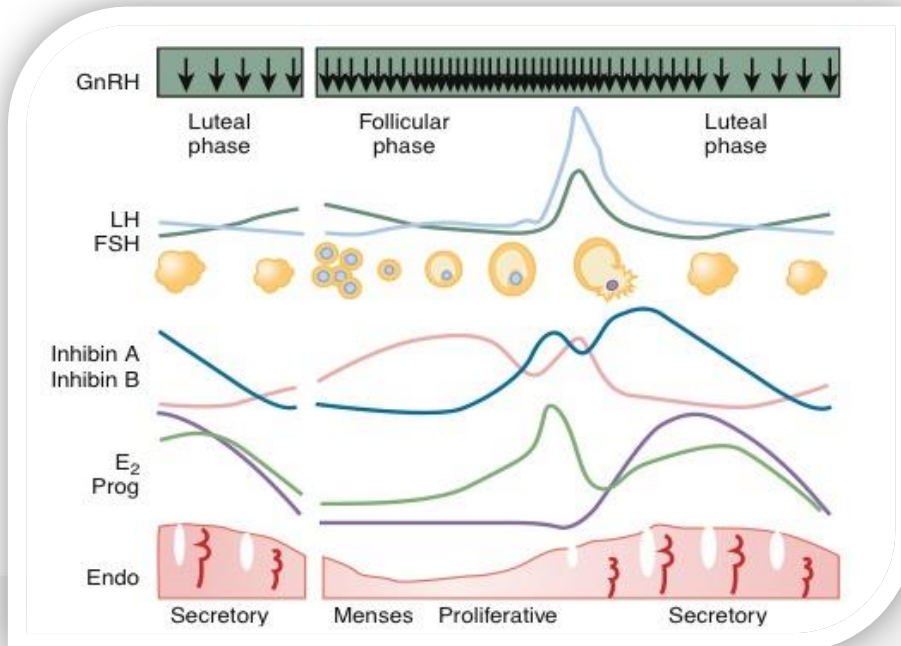
**Iatrogénica**

**Medicamentos**



# Inducción de la ovulación

*Estimulación ovárica por medio de medicamentos que originan un desarrollo y crecimiento mono o multifolicular con el objetivo de madurar ovocitos para lograr la concepción por medio de coito o inseminación intrauterina.*



# Determinantes



Edad



Perfil Hormonal (evaluación del Eje HHO)



Carga folicular



Antecedente de respuesta a estimulación



Otras causas asociadas

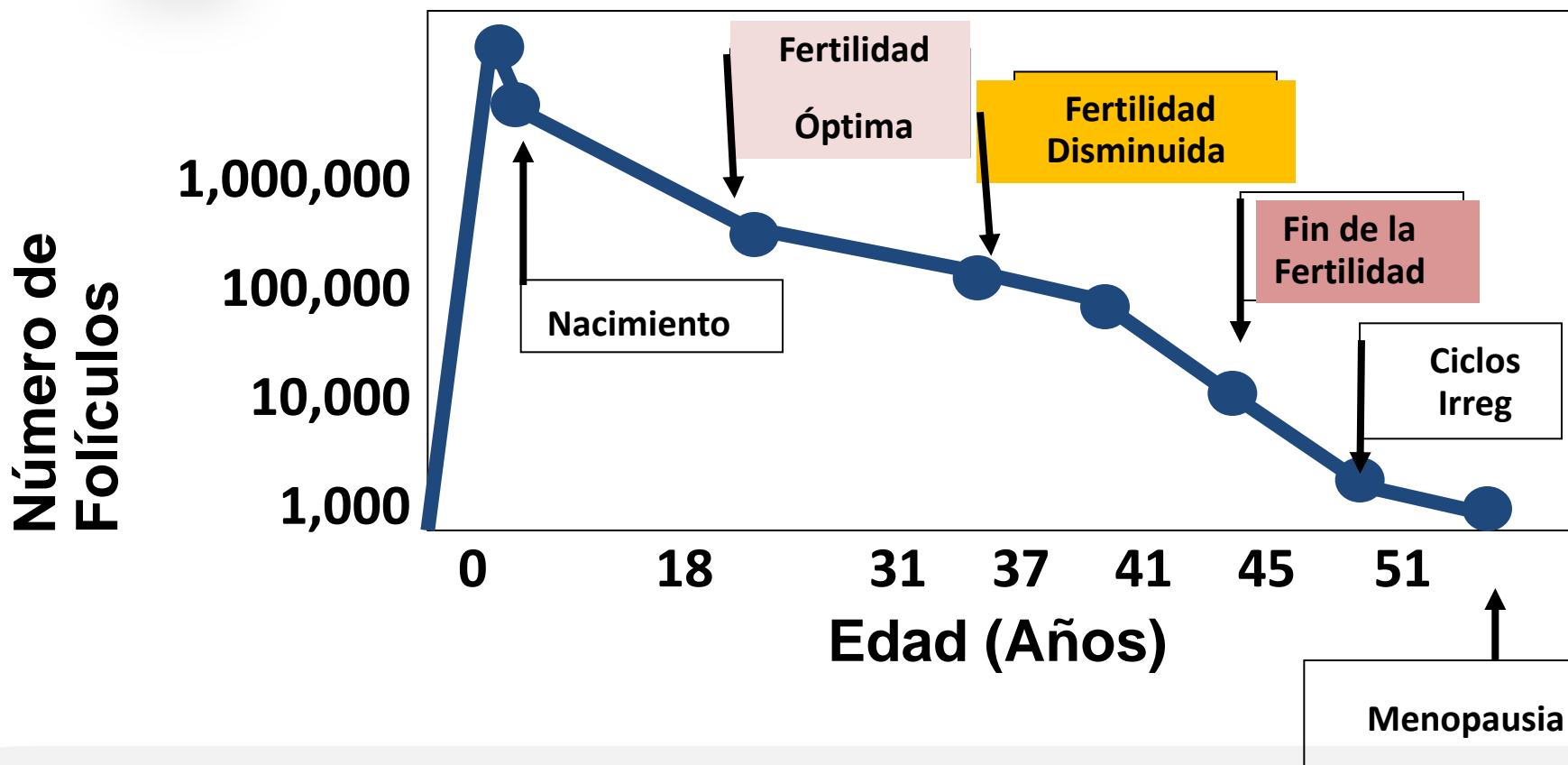




## Edad de la paciente



### Cronología de la reserva folicular





## Perfil Hormonal

### Hormona Folículo-estimulante (FSH)

- Menor de 10 mUI/ml

### Hormona Luteinizante (LH)

- Menor que la FSH

### Estradiol

- 30-80 pg/ml.

### Prolactina

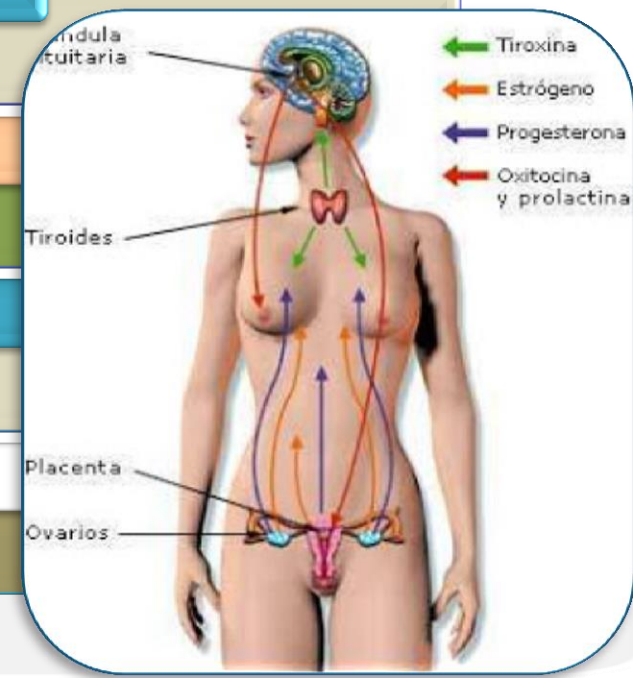
- Menor de 25 mUI/ml.

### Hormona estimulante de Tiroides TSH

- 0.4-4.0 micro UI/ml

### Hormona Antimülleriana

- Mayor a 1 ng/ml

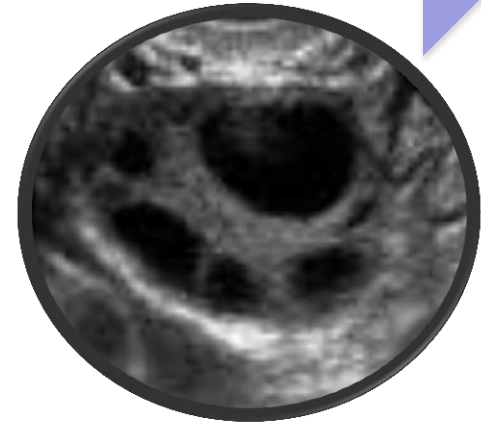




## Carga folicular

### Ultrasonido Vaginal

- Apoyo en la selección del esquema
- Tamaño y número de folículos



ADEMAS...

EL MONITOREO BASAL  
ES ÚTIL PARA

DESCARTAR

Alteración

- Quiste funcional/  
residual.
- Pólipos o Miomas  
que alteren línea  
endometrial.

Aumenta tasas de  
éxito

Disminuye  
complicaciones

- No es necesario  
cuando hay...
- Manejo previo con  
anticonceptivos



## Antecedente de respuesta a la estimulación

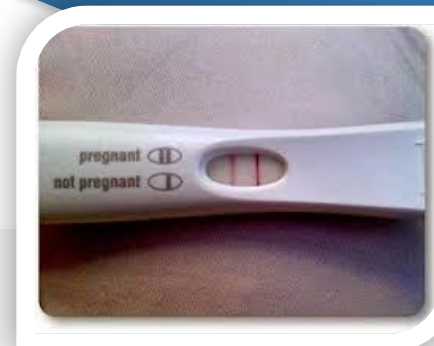
Dosis  
utilizada



Folículos  
desarrollados



Resultados





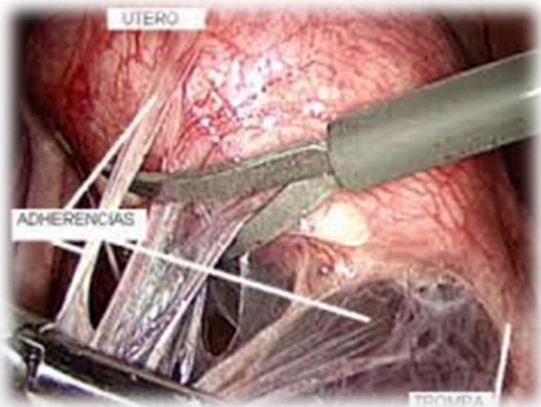


## Otras causas asociadas

**Quistes funcionales**  
**Endometriomas**  
**Presencia de líquido libre**



### Escenarios Clínicos



- ✓ SOP
- ✓ Causa desconocida
- ✓ Factor Masculino
- ✓ Pacientes Operadas



# Hábitos e infertilidad



Limitar alcohol, café y tabaco

Altos niveles de cafeína (>5tazas/día) se han asociado con disminución de la fertilidad (OR 1.45; 95% CI, 1.03–2.04)

IMC < 19 → 4 veces más tiempo para lograr embarazo

IMC > 35 → 2 veces más tiempo para lograr embarazo

Tabaquismo → Disminución Fertilidad  
→ y Motilidad Espermática

¿ ALCOHOL ?

# Opciones de tratamiento

Terapéutica



Inductores de ovulación

Insulinorresistencia

Citrato de Clomifeno  
Pacientes jóvenes

Inh de aromatasa  
Morf. Poliquística  
Dism. Riesgo SHO

Gonadotropinas  
HMG, FSHr  
Dosis variable 75-225Ui

Pérdida de Peso

Sensibilizadores de insulina

**Citrato de Clomifeno**

**Vs.**

**Inhibidores de la  
Aromatasa**

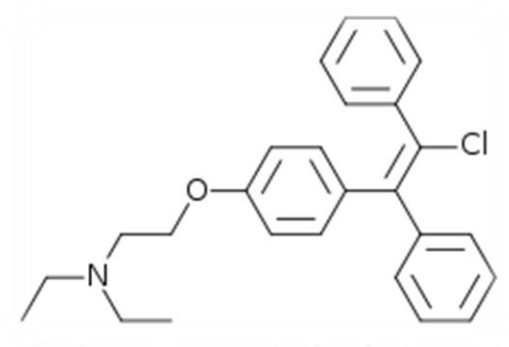


Agente no esteroideo derivado del **trifeniletileno**.

Posee acciones agonistas y antagonistas de los estrógenos

**Dos formas isoméricas:**

- **En** (enclomifeno): **antiestrogénico**
- **Zu** (zuclomifeno): **estrogénico**

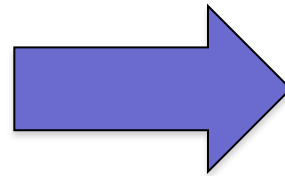


Enclomifeno: isómero más potente y responsable de inducir la ovulación.

Zuclomifeno: eliminación lenta, niveles séricos detectables hasta por 6 semanas.

# Farmacología

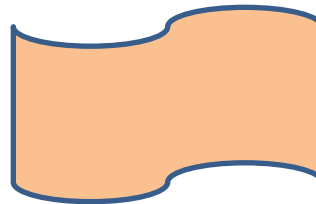
**Propiedades  
estrogénicas**



**Sólo cuando los  
niveles de  
estrógenos  
endógenos son  
bajos.**

**VM = 5 días**

**85% eliminada a los  
6 días**



# Indicaciones

## Ventajas

Comodidad

Indoloro

Bajo Costo

## Desventajas

Efecto sobre endometrio y moco cervical

Embarazo múltiple

Síndrome de hiperestimulación ovárica

NO RESPUESTA

# Indicaciones

## Pacientes Anovuladoras

Disfunción hipotálamo-hipofisiaria

Anovulación con  
hiperandrogenemia

Deficiencia ovulatoria

Anovulación de causa desconocida

## Pacientes ovuladoras

Factores mecánicos

Infertilidad de causa desconocida

Factor cervical

Factor masculino



# OMS: Trastornos de ovulación

Grupo I. Insuficiencia hipotálamo-hipofisiaria o hipogonadismo-hipogonadotropo.

- Anorexia nerviosa, Síndrome de Kallmann, Insuficiencia de Gonadotropinas, Estrés.

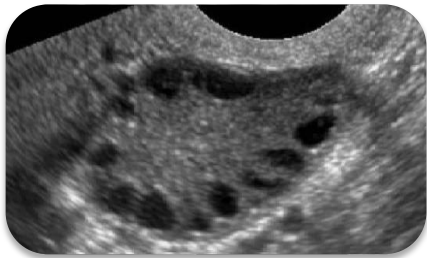
Grupo II. Disfunción hipotálamo-hipofisiaria.

- Síndrome de ovario poliquístico

Grupo III. Insuficiencia o hipogonadismo hipergonadotropo.

- Menopausia.

## Anovulación



Síndrome de ovario poliquístico



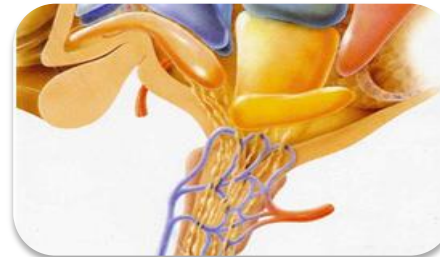
Obesidad



Aumento o pérdida de peso



Disfunción tiroidea



Hiperprolactinemia.



## Indicaciones y reglas para su utilización

Mujeres menores de 35 años.

Inversión del índice FSH/LH,  
Nunca FSH Alta.

Estradiol normal o alto,  
Nunca bajo.

## ¿Cómo indicarlo?

Administrado  
vía oral

Iniciar el 2do o 5to  
día del ciclo por 5  
días



**Las tasas de ovulación, concepción y resultados obstétricos son similares independientemente si se inicia en día 2, 3, 4, ó 5 del ciclo.**



# Citrato de clomifeno

## Medicamento de primera línea

- Modifica la cantidad y calidad del moco cervical, lo que altera el transporte espermático.
- Interfiere en el desarrollo endometrial, condicionando la implantación y el desarrollo embrionario temprano.

**Dosis: 50mg/día.**

# Dosis recomendada

La dosis efectiva estándar varía de 50mg/día a 250 mg/día

Dosis menores consideradas en mujeres jóvenes o con mayor sensibilidad

En pacientes con un IMC mayor se pueden requerir dosis más altas.


	% Ovulación	% Tasa de embarazo acumulativo 3 meses/6 meses
50 mg/día	52%	50% / 62%
100 mg/día	22%	45% 66%
150 mg/día	12%	33% / 38%
200 mg/día	7%	
250 mg/día	5%	



# ¿Por cuántos ciclos?



Es más probable que el embarazo ocurra en los primeros 3 a 6 ciclos



No se recomienda su uso después de 6 ciclos.



# Efectos secundarios



Cambios  
en el  
estado de  
humor



Efectos  
vasomotores  
(bochornos)  
10%



Alteraciones  
visuales  
1.5%



Distensión  
abdominal y  
flatulencia  
5.6%



- Dolor  
pélvico  
- Náusea  
2.28%

# Riesgos y complicaciones



## Gestación múltiple (< 10%).

- 8% de riesgo en mujeres anovuladoras
- 2.6% a 7.4% en pacientes tratadas por infertilidad inexplicable.



## Anomalías congénitas

- No existe evidencia que el tratamiento con CC aumente el riesgo de defectos a nacer.



## Aborto espontáneo

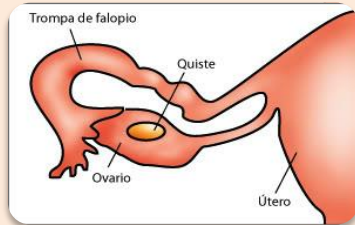
- Los primeros estudios sugirieron mayor incidencia en los embarazos de mujeres tratadas con CC en comparación con los embarazos espontáneos.

# Riesgos y complicaciones



## Síndrome de hiperestimulación ovárica

- SHO moderado es relativamente frecuente
- SHO severo se raramente se presenta en estas pacientes



## Cáncer de ovario

- No hay evidencia contundente
- Border line y epiteliales son los más descritos.



## Cáncer de mama

- No hay evidencia en relación entre inductores de ovulación y esta condición.

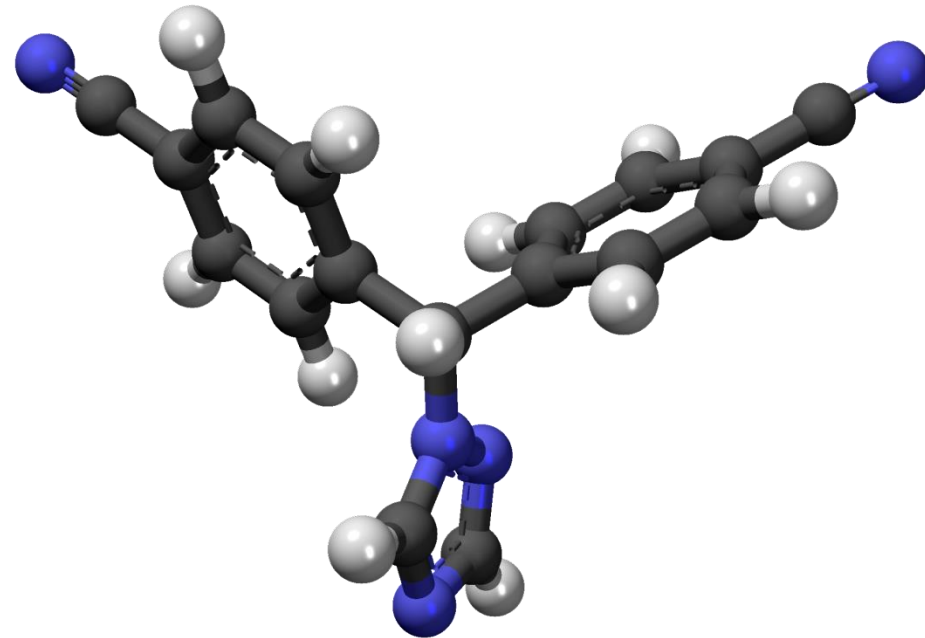
# Inhibidores de Aromatasa

Introducida para el manejo de Ca de Mama  
Mauri et al 2006

Efecto en el eje hipotalámico por feedback estrogénico negativo.  
Aumento de andrógenos que incrementa la expresión de los receptores intrafoliculares de FSH

Vida  $\frac{1}{2}$  corta de 45h

Molécula de letrozole



# Antecedentes

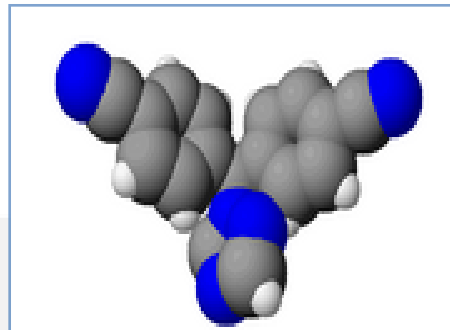
Aromatasa

- Miembro de CyP 450
- Por Reacciones de Hidroxilacion transforma C19-C18

- Actividad en cerebro /placenta / musculo/tejido adiposo /hígado.

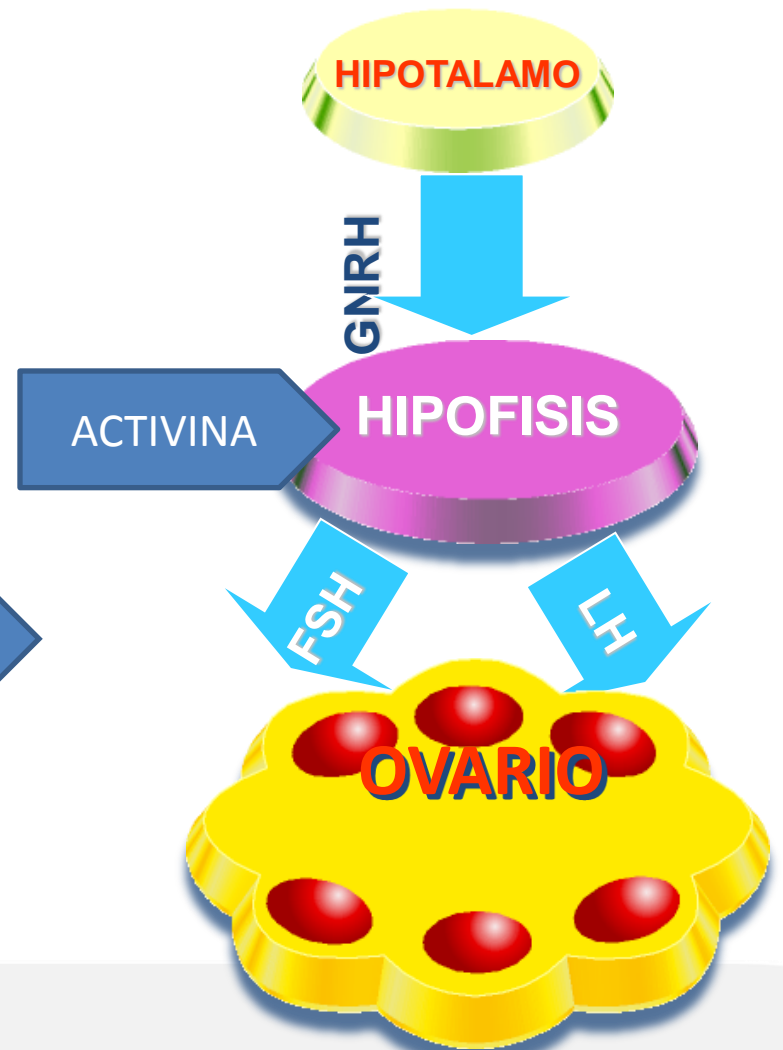
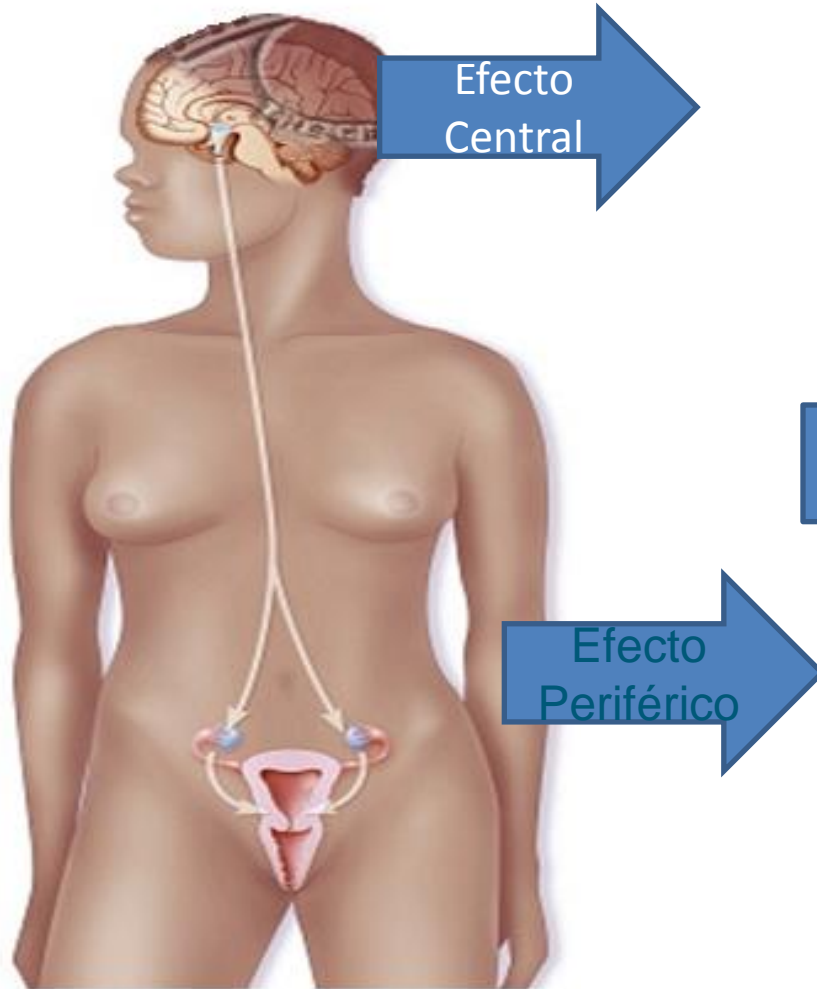
INH  
Aromatasa

- Generan un ambiente androgènico temporal .
- A diferencia del CC : no se antagonizan los receptores de E2 en el cerebro

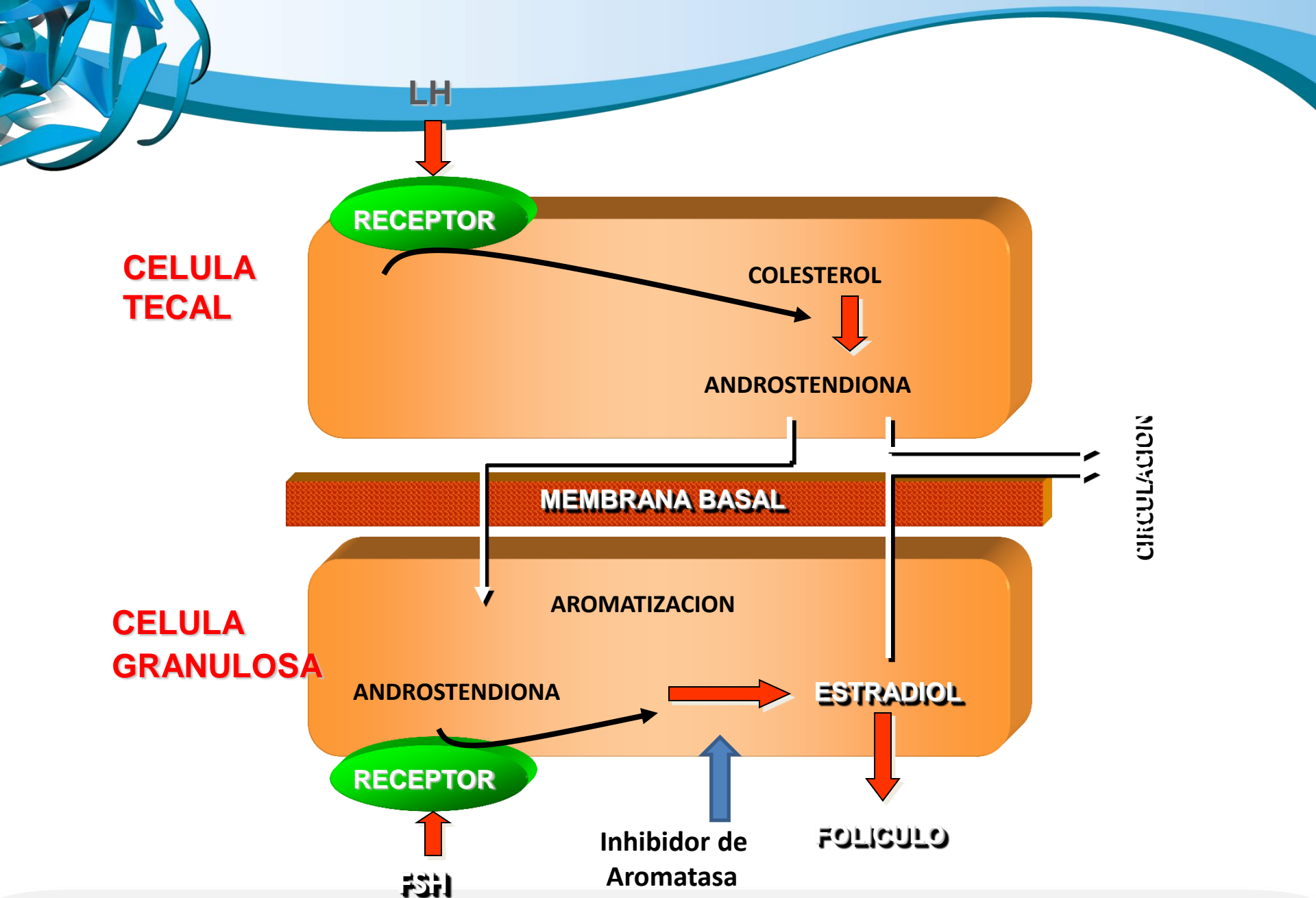


Molécula de letrozole

# Mecanismos Propuestos









# Beneficios en grupos Particulares de Pacientes



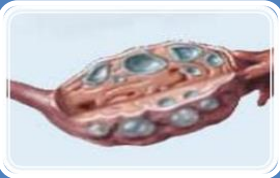
## Pobre Respondedoras

- Incremento de producción endógena de gonadotrofinas
- Incremento de la sensibilidad de los folículos a las FSH



## Endometriosis

- inhibición de la producción local de estrógenos en los implantes endometriales
- Probable efector protector en la progresión de la enfermedad



## Síndrome de Ovario Poliquístico



## Sobrevivientes de Malignidades Hormono Dependientes.

# Elementos de Interés

## Riesgo de malformaciones

Mitwally et al 2005

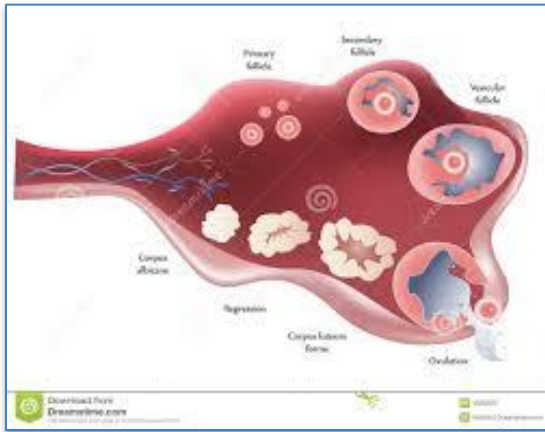
Tulandi et al 2006

**No se incrementa el riesgo de malformaciones mayores o menores**

Tasa de abortos / embarazos ectópicos



# Letrozole vs Anastrozole



84.4% vs 60%

- Porcentaje de ovulación.



27% vs 16%

- Porcentaje de Nacimiento.



# Inhibidores aromatasa

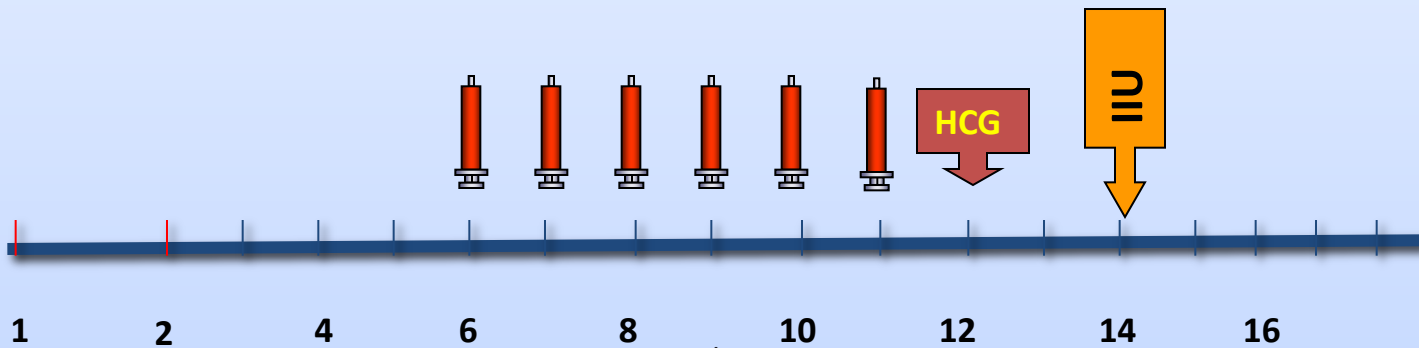
## Indicaciones:

- Pacientes sin respuesta adecuada al CC.
- Mayores de 35 años
- Grosor endometrial menor de 5mm
- Baja respuesta
- Síndrome de ovario poliquístico.

**Dosis: 2.5 a 5.0 mg/día**

# Protocolo consultorio

Citrato de clomifeno  
50-100mg/dia



Inhibidor de aromatasas  
Letrozole 5mg/dia



hMG



FSH-r



HCG

## ¿Útil en pacientes con sobrepeso?

- **Controversial si mejora las tasas de implantación y de embarazo.**

**Metformina no afecta los resultados de un ciclo de reproducción asistida.**

# Protocolo Usual

## “Estimulación de la Casa”

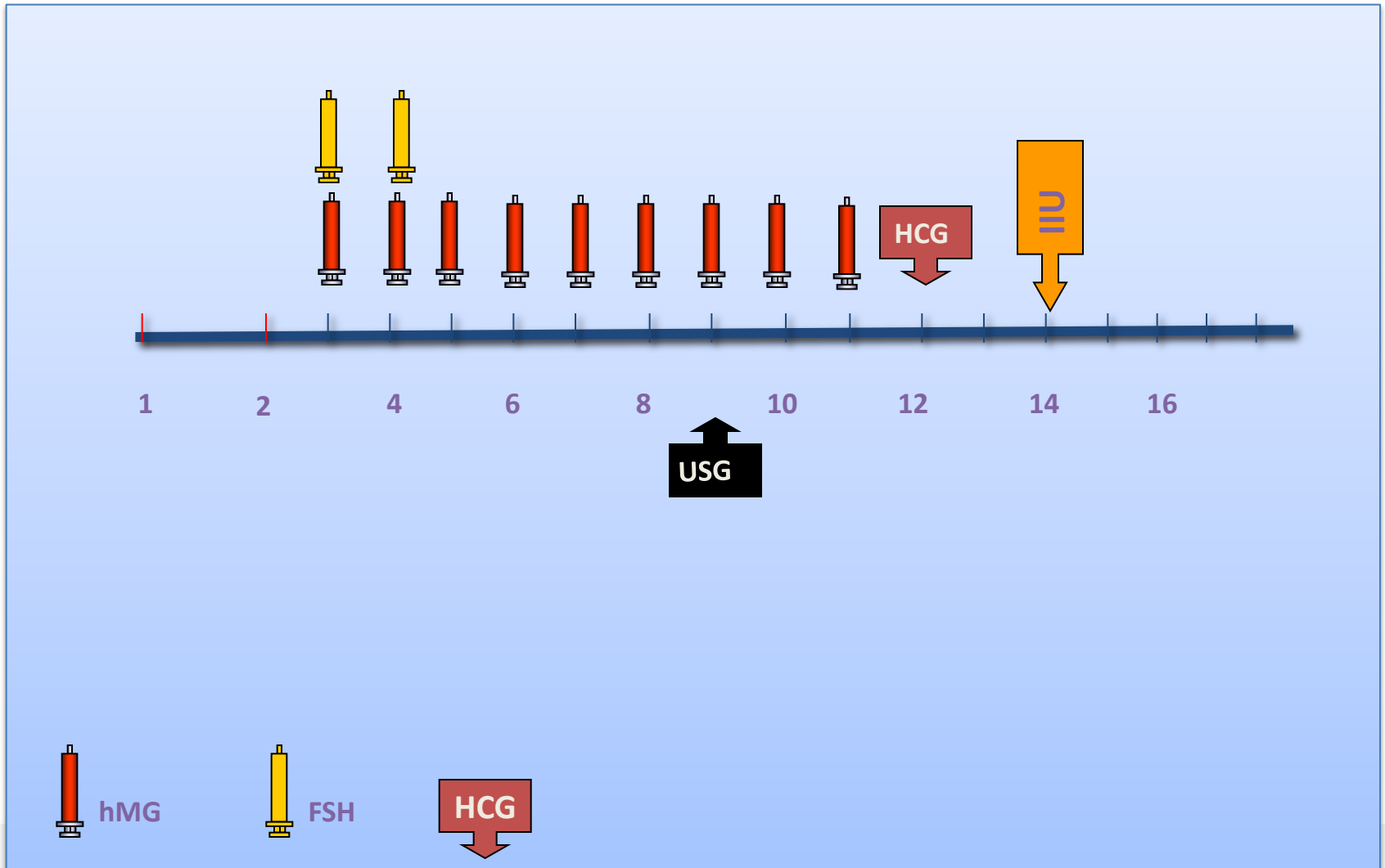
- FSH**
- 75 UI
  - Días 3 y 4 del ciclo. Día 5 opcional.

- HMG**
- 75-150 UI
  - Días 3,4,5,6,7 y 8 del ciclo.

Monitoreo inicial día 9 del ciclo.



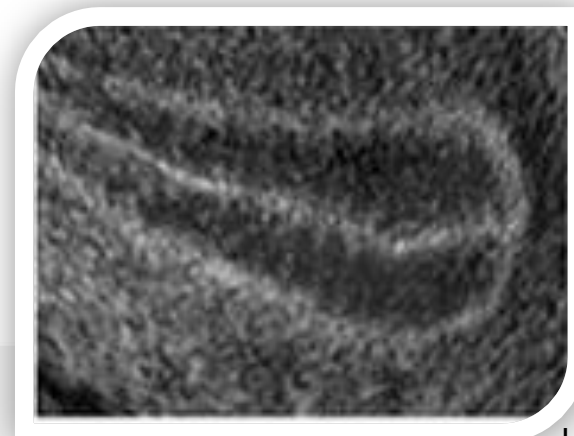
# Protocollo consultorio





# Monitoreo en día 9

- Objetivo esperado:
- 2-4 Folículos 18-20mm  
Endometrio trilaminar > 8mm  
Administración de HCG  
36 hrs después → procedimiento



# En caso de baja respuesta...

## Aumentar dosis de medicamento

- HMG 75-300  
diarios
- 2-3 días



## Monitoreo subsecuente

- Día 12 o 13
- Revaloración  
endometrial  
y folicular



## Cancelación del Ciclo

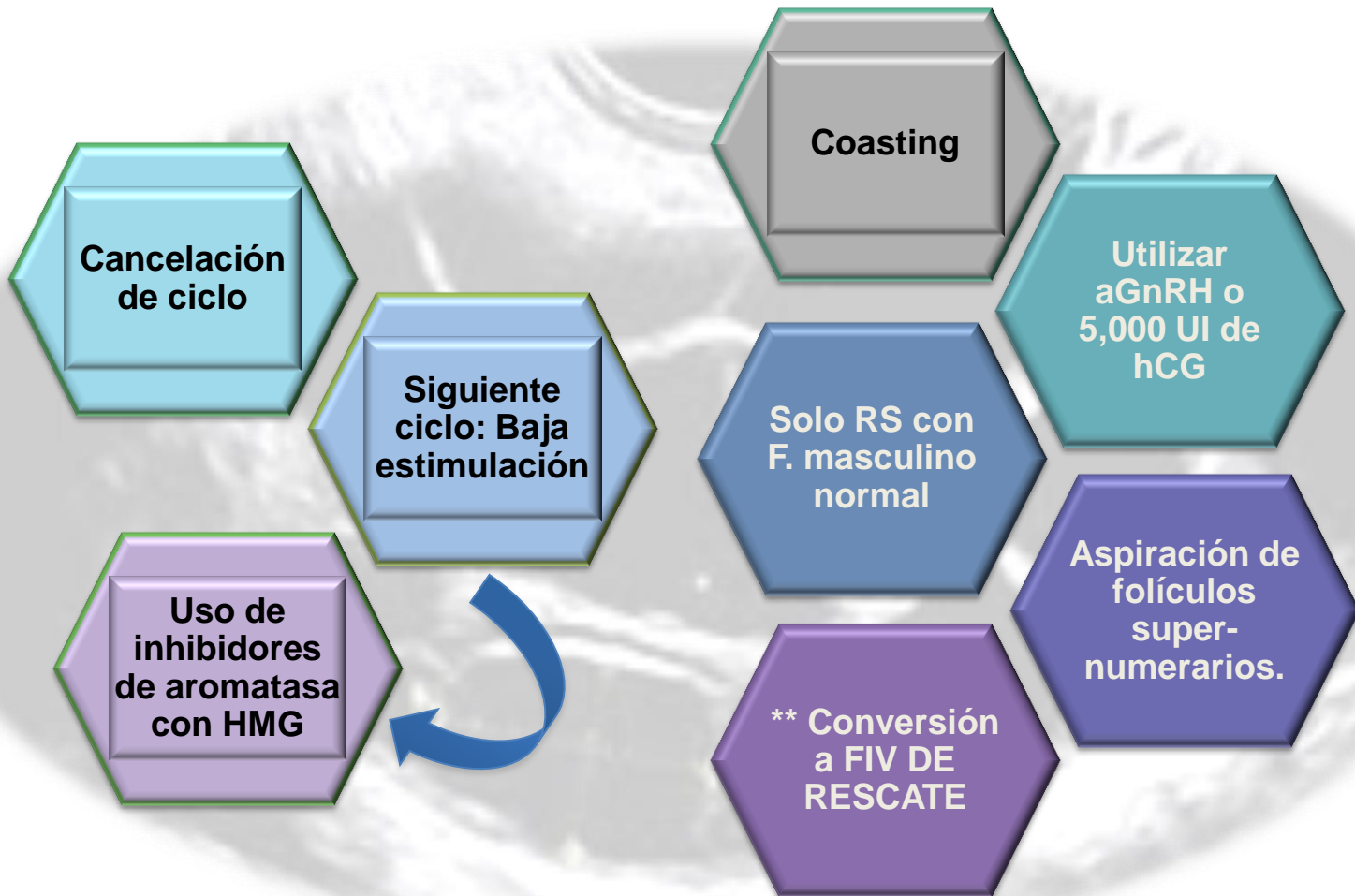


## Manejo alternativo

- FIV/ ICSI  
/Donación



# En caso de alta respuesta...



# Manejo Postovulación



**Tratamiento  
adyuvante**  
Valerato de  
estradiol  
(1-8mg diarios)  
Aspirina  
(100mg diarios).

**Progesterona  
micronizada**

200mg VO diarios  
por la noche.



# IIU: Factores de Éxito



## Principales

Desorden Ovulatorio (SOP)

Factor Masculino

Esterilidad Secundaria

FSH < 7 IU/L

Uso de hCG  
(en lugar de ovulación  
espontánea)

## Otros Factores

Edad de la Mujer  
(<38 años)

Número de Foliculos (>2)

Grosor Endometrial  
(10-11mm)

>1 millón de Espermias  
Motiles Progresivos  
Inseminados

# Tasa de embarazo según protocolo de estimulación

Protocolo utilizado	Tasa de embarazo (%)
Ciclo natural	Entre 0 y 13
Citrato de clomifeno	Entre 4 y 14,3
Citrato de clomifeno y HMG	Entre 5,9 y 23,5
HMG	Entre 7,1 y 20,1
FSH	Entre 8,7 y 18,2

(Modificado de Goverde et al., 2000; Cohlen et al., 1998 y Aboulghar y et al., 2001).

# Manejo Inicial <35 años sin patología agregada

**Factor Masculino Normal**

**Monitoreo de Ovulación con coito programado. 1-2 Ciclos**

**Citrato de Clomifeno 1-2 ciclos**

**Clomifeno combinado con gonadotropinas con IIU. 1-2 ciclos**

**Revaloración**



# Manejo Inicial

## >35 años sin patología agregada

Factor Masculino Normal

Monitoreo de Ovulación con Clomifeno 1-2 ciclos. Coito Programado vs IIU.

Clomifeno combinado con gonadotropinas con IIU. 1-2 ciclos

Revaloración



## Manejo Inicial >40 años

La Inseminación Intra Uterina se ha asociado con bajas tasas de embarazo y no debe ser en todos los casos la primer línea de tratamiento, sobre todo después de los 43 años

**Tasa Nacido Vivo 40 años: 9.8%**

**Tasa Nacido Vivo 43 años: 4.2%**

# Manejo Inicial >40 años

Factor Masculino Normal

Clomifeno combinado con gonadotropinas con IIU. 1-2 ciclos ¿?



Gonadotropinas con IIU → 1-2 ciclos.

FIV

# ¿Hasta Cuándo?

## 4 IIU

**Disfunción Ovulatoria**

**46%**

**Cervical, Masculino e  
Inexplicable 38%**

**Endometriosis**

**34%**

**Factor Tubárico**

**26%**

## 6 IIU

**Disfunción Ovulatoria**

**65%**

**Cervical, Masculino e  
Inexplicable 38%**

**Endometriosis**

**35%**

**Factor Tubárico**

**26%**



## Soporte de fase lútea

El soporte de fase lútea se encuentra indicado en:

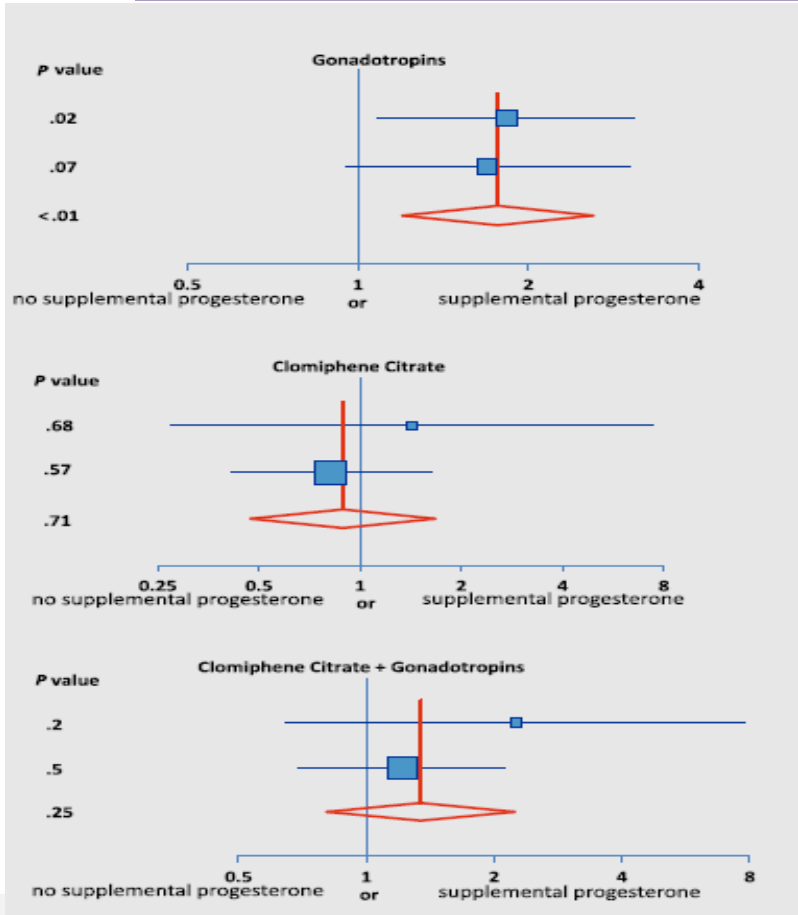
- Pacientes con signos de deficiencia de fase lútea.
- Pacientes con fallos en ciclos anteriores (abortos)
- Toda paciente que haya recibido ciclo estimulado.
- Pacientes mayores de 35 años.
- Reserva ovárica disminuida



# SUPLEMENTACIÓN CON PROGESTERONA

Efecto benéfico de la administración de progesterona

Estudios sugieren que pacientes sometidas a estimulación ovárica con gonadotropinas hasta un 20% tendrán defectos de fase lútea.



¿NO beneficio con uso de Citrato de Clomifeno?



## ¿Cuál es la mejor progesterona?

- ❑ El uso de progesterona oral es muy inferior a la administración vía vaginal e intramuscular
- ❑ Actualmente las tasas de éxito entre la progesterona vaginal e intramuscular son muy similares, por lo tanto, los especialistas deberán ser guiados por su propia experiencia clínica



**¿Dosis?**







## **¿Hasta cuando utilizarla?**

- En la mayoría de los tratamientos de reproducción asistida, el uso de soporte de fase lútea es hasta la semana 10-12
- No existe evidencia de que sea necesaria con tal propósito después de la semana 12



## Importancia del seguimiento de la paciente: Evitar y detectar potenciales complicaciones



Cuerpo lúteo  
hemorrágico.  
Embarazo  
múltiple



Torsión de ovario.  
Síndrome de  
hiperestimulación  
ovárica.





## **Complicaciones de la inducción de la ovulación**

- **Embarazo múltiple (25%)**
- **Síndrome de hiperestimulación ovárica:**
  - **Leve (6-8%)**
  - **Moderado (2-4%)**
  - **Severo (1-2%)**
- **Torsión ovárica (0,3 - 0,5%)**
- **Aspectos médico legales**



# **CASOS CLÍNICOS**



## Caso 1 Anovulación

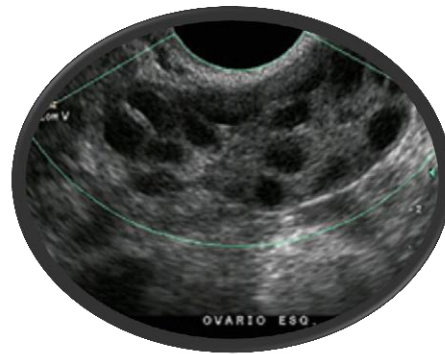
### JARG

35 años  
APP negados  
Menarca 13  
Ritmo irregular 6/12 meses  
G 0

En busca de embarazo hace 3 años

Varón, 35 años, sano

EF: US vaginal útero normal,  
ovario aspecto poliquístico  
85kg  
HSG Normal



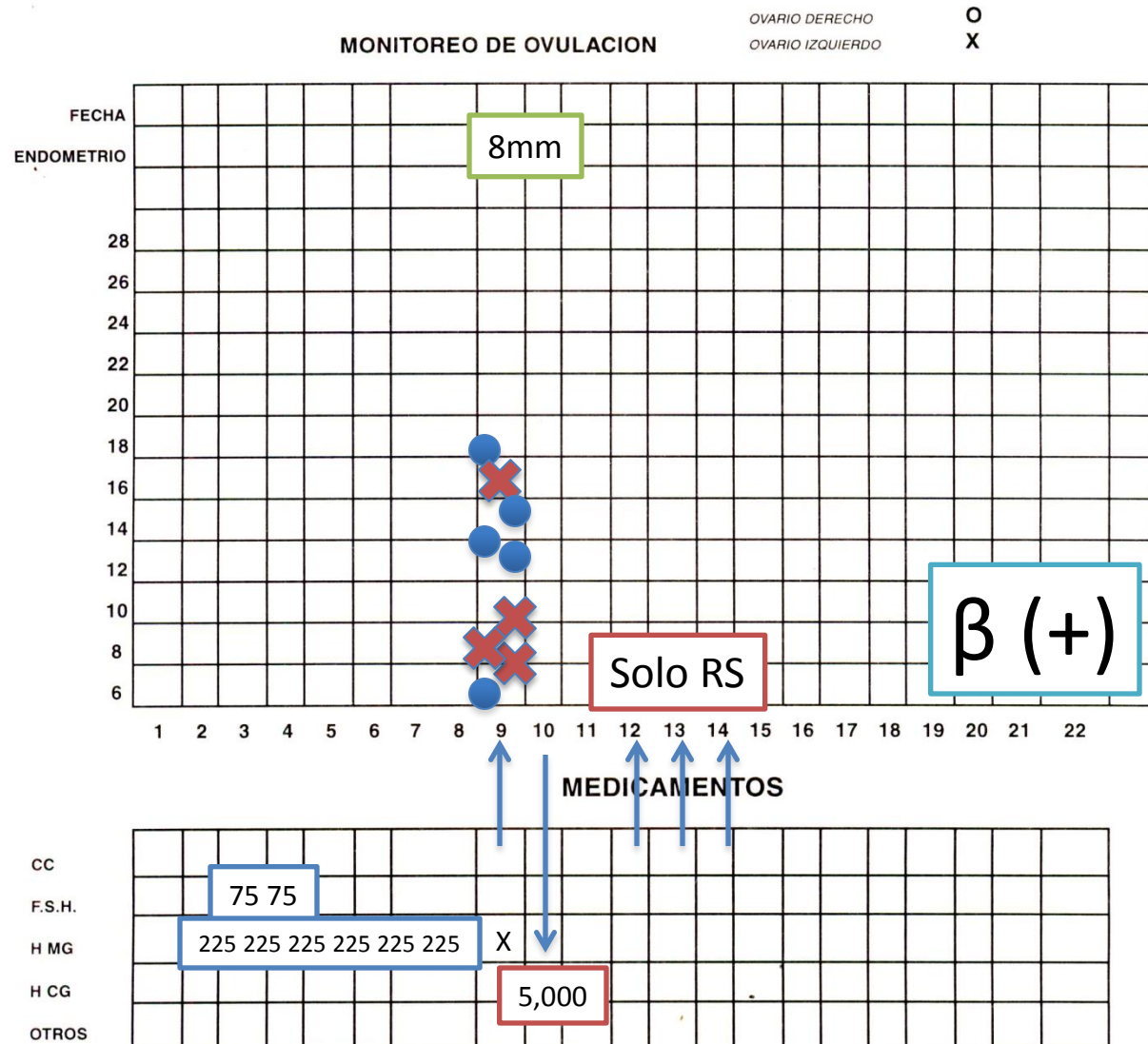
IDX. Est 1ria, 3 años por anovulación

Plan: EOC + IIU  
75x2 / 150x6



35 años  
Est 1ria 3 años  
Anovulación  
2do ciclo  
Mty

DR. \_\_\_\_\_  
PACIENTE: ARG TELEFONO: \_\_\_\_\_  
F.U.M.: \_\_\_\_\_



## Caso 2 Anovulación

BMGO  
27 años  
APP: Intolerancia a los CHTOS,  
Control con dieta y  
metformina  
Menarca 13 años  
Ritmo Irregular, G0

Busca embarazo hace 9  
meses  
57 kg  
US: Vaginal Útero y  
anexos normales  
HSG: OTI

Varón sano 27 años  
Espermograma dentro límites normales

**IDx. Esterilidad 1ria, 9m, anovulación, OTI**  
Plan: 75 x2, 75x6







Caso 3  
Factor masculino

TLTP  
33 años  
APP sin importancia  
Menarca 11 años  
Ritmo 28x3, G0  
Busca embarazo hace 10m  
Antecedente de 2 IIU (Neg)

51.5 kg  
US: Útero y anexos normales  
HSG Normal

**DX. Est 1ria, 10m, factor masculino**

**Plan: EOC + IIU, 75x2/ 150x6**

**Varón sano, 32 años**  
**Espermograma: Vol. 6.5ml, Cta 5 mill, Mot 10%, CTM 3 mill, Morf 7%**  
**Capacitación: Vol. 0.8ml, Cta 3 mill, Mot 20%, CTM 0.48 mill, Morf 9%**



**ESPECIALIDADES EN MEDICINA REPRODUCTIVA**

Hidalgo 1828 Pte. 5º Piso Col. Obisado, Monterrey, N.L., México  
C.P. 64060 Teléfono: (81) 8348-2826, 8348-2837

33 años

Est 1ria 10m

Factor masculino

DR. PGV

PACIENTE: TLTP

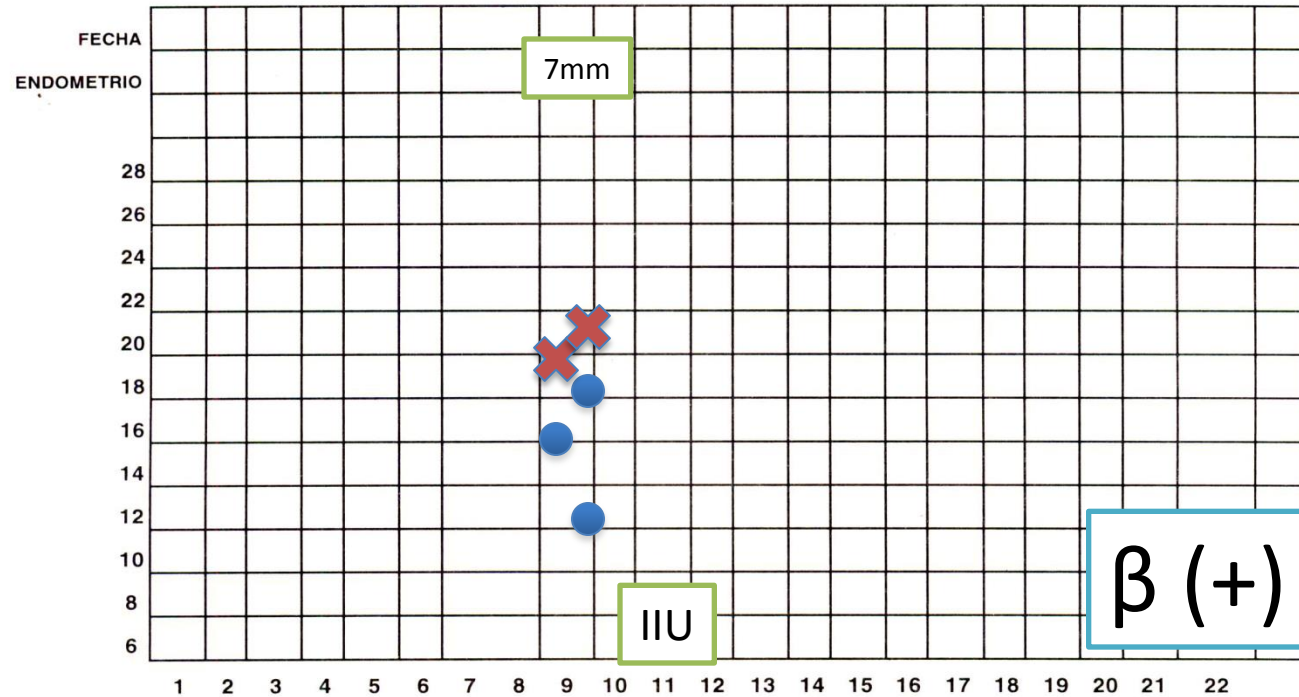
TELEFONO: \_\_\_\_\_ 4to ciclo

F.U.M.: \_\_\_\_\_

Guadalupe

**MONITOREO DE OVULACION**

OVARIO DERECHO  O  
OVARIO IZQUIERDO  X

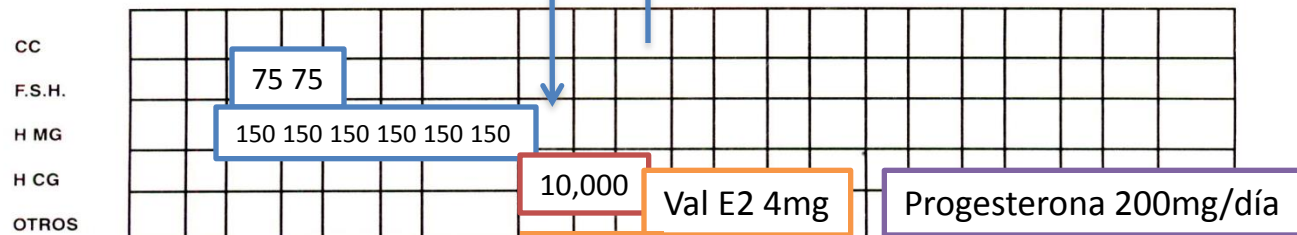


**4to ciclo**

**Espermograma:**  
Vol. 6.5ml, Cta 7mill,  
Mot 20%, Morf  
05%, CTM 9.1

**Capacitación:**  
Vol. 0.8ml, Cta  
5.6mill, Mot 20%,  
Morf 07%, CTM 0.90

**MEDICAMENTOS**





Caso 4  
"Rescue"

LCT  
31 años  
APP: Sin importancia  
Menarca 14 años  
Ritmo 28x5, G2, A2 (7 sem)  
98kg

**Varón 35 años, sano**  
**Espermograma dentro de parámetros normales**

Perfil de pérdida gestacional recurrente  
Anticoagulante lupico Neg  
Anticardiolipinas IgG, IgM Neg  
Anti Beta-2- glicoproteína Neg  
Perfil tiroideo Normal

**IDx: Esterilidad 2ria, pérdida gestacional**  
Plan: EOC + IIU, 75x2, 75x6





**Caso 5  
FIV Rescate**

EYRS  
33 años  
APP: Sin importancia  
Menarca 12 años  
Ritmo 30x5, G0  
Busca embarazo hace 2 años  
Antecedente 2 IIU (Neg)

HGS Normal  
51 kg  
US Vaginal: Ovario derecho imagen quística, componente mixto, pble cuerpo lúteo ? , Ovario izquierdo y útero normales.

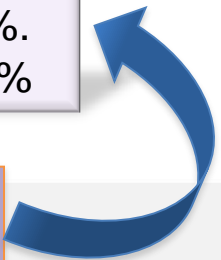
**IDx. Esterilidad 1ria, 2 años, factor masculino**

**Plan: Nordet, Proxeed, US basal siguiente ciclo**

**→ 1 mes después US normal, plan: EOC + IIU, 75x2, 75x6**

Varón Sano 34 años  
Espermograma: Vol. 6.5ml, Cta 9mill, Mot 20%, CTM 7.8, Morf 08%.  
Capacitación: Vol. 0.8ml, Cta 14 mill, Mot 40%, CTM 4.48, Morf 12%

**Primer ciclo cancelado por hiper-respuesta**



**ESPECIALIDADES EN MEDICINA REPRODUCTIVA**

Hidalgo 1828 Pte. 5° Piso Col. Obispado, Monterrey, N.L., México  
C.P. 64060 Teléfono: (81) 8348-2826, 8348-2837

33 años

Est 1ra, 2años

Factor masculino

DR. \_\_\_\_\_

PACIENTE: **EYRS**

TELEFONO: \_\_\_\_\_ **2do ciclo**

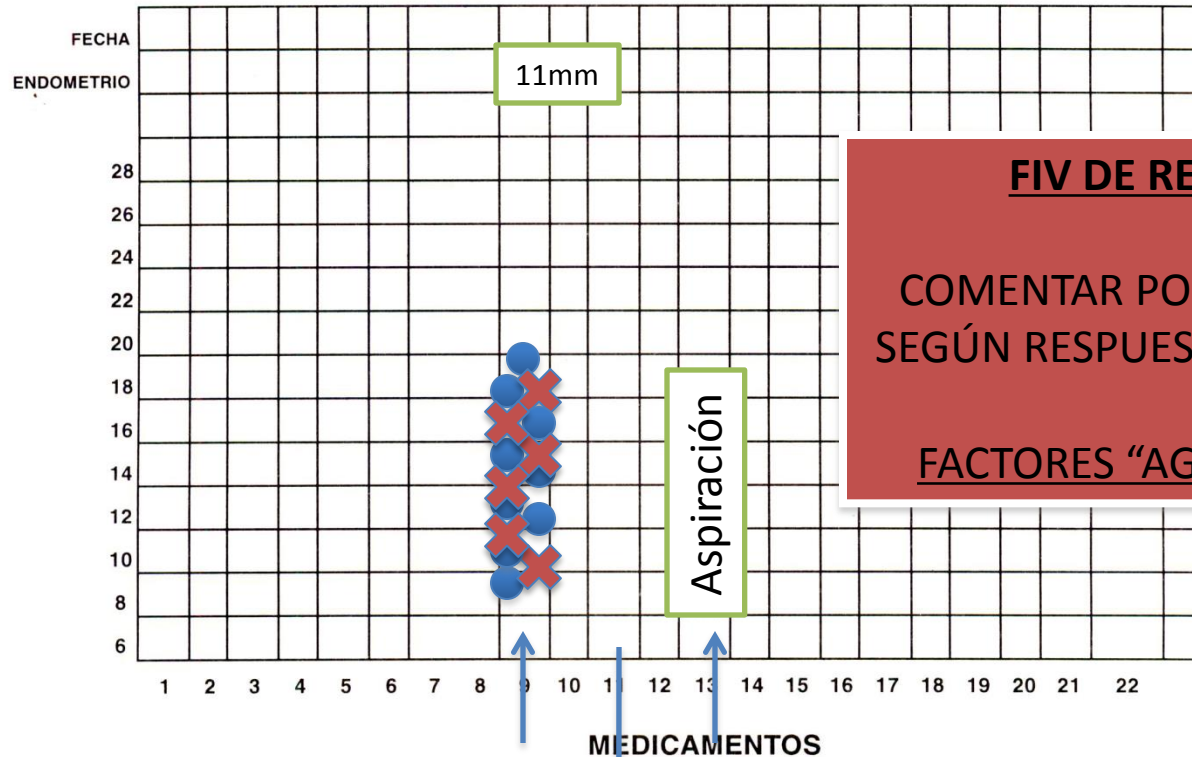
F.U.M.: \_\_\_\_\_

**Escobedo**

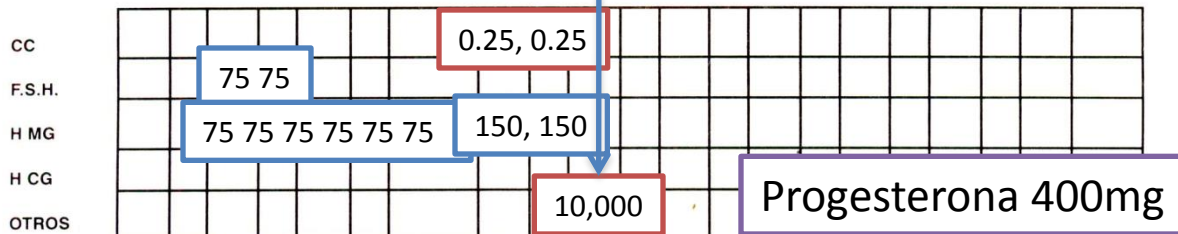
**MONITOREO DE OVULACION**

OVARIO DERECHO  
OVARIO IZQUIERDO

O  
X



**FIV DE RESCATE**  
  
COMENTAR POSIBILIDADES  
SEGÚN RESPUESTA 1ER CICLO  
  
**FACTORES "AGREGADOS"**



## Personalized Assisted Reproductive Technology

Medicina Basada en la Evidencia. No hay recetas de cocina

¿Hacia dónde vamos? – ¿Qué nos detiene?

Debes de tratar a la paciente como si fuera tu esposa,  
hermana o hija



# Conclusiones

**EVALUACIÓN integral y diagnóstico en 2 CICLOS**

**FACTOR de esterilidad**

**TIPO de Inductor de ovulación a utilizar**

**Monitoreo de Ovulación SIEMPRE**

**IMPORTANCIA del Ultrasonido Vaginal**

# Conclusiones

Informar a los pacientes de los RIESGOS y beneficios

Consentimiento Informado.

En general toma TRES ciclos en encontrar la DOSIS correcta

Iniciar con DOSIS PEQUEÑAS

# Conclusiones

Tratamientos REPETITIVOS

PROBABILIDAD de embarazo del 20% POR CICLO

Medidas de PRECAUCIÓN  
(RS/coasting/cabergolina)

NO tener miedo a CANCELAR el ciclo

# **Dr. Pablo Díaz Spíndola**

**Biología de la reproducción humana  
Dirección médica**

Centro de fertilidad IECH  
Ave. Hidalgo 1828pte 5to piso  
Col. Obispado  
Monterrey

Tel. (81) 83472040

Tel. (81) 83471888

[www.iech.com.mx](http://www.iech.com.mx)

[pablo.diaz@iech.com.mx](mailto:pablo.diaz@iech.com.mx)

