



REVISIÓN DE CONJUNTO

Fármacos e infertilidad: revisión

M. Heredia Benito*, M. Sanchez Ruiz de Gordo, R. Ruiz Martín de la Torre,
P. Lopez Sanchez y A. Flor García

Hospital la Mancha-Centro, Alcázar de San Juan, Ciudad Real, España

Recibido el 9 de febrero de 2011; aceptado el 4 de julio de 2011
Disponible en Internet el 27 de octubre de 2011

PALABRAS CLAVE

Fármacos;
Infertilidad;
Esterilidad

KEYWORDS

Drugs;
Infertility;
Sterility

Resumen

Introducción: Estudio de los fármacos asociados con esterilidad.

Material y métodos: Se realizó una búsqueda sistemática bibliográfica.

Resultados: Antiinflamatorios, quimioterápicos, hormonas, antibióticos y otros como cafeína, clortetraciclina, dapsona, fenotiazinas, nifedipino, cimetidina, ciclosporina o espirolactona.

Discusión: Se podría recomendar intentar evitar su uso en pacientes con dificultad para concebir a no ser que sea estrictamente necesario

© 2011 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Drugs and infertility: a review

Abstract

Introduction: We performed a study of drugs associated with infertility.

Material and methods: A systematic search of the literature was performed.

Results: The drugs identified were antiinflammatory agents, chemotherapeutic drugs, hormones, antibiotics and other drugs such as caffeine chlortetracycline, dapson, phenothiazines, nifedipine, cimetidine, ciclosporin and spironolactone.

Discussion: The use of these drugs should be avoided in patients having difficulties with conceiving, unless strictly necessary.

© 2011 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción y antecedentes

Son numerosos los fármacos empleados en las TRA así como los fármacos asociados a esterilidad.

El objetivo de este estudio es identificar los fármacos asociados con esterilidad.

Material y métodos

Con el fin de conseguir los objetivos propuestos y anteriormente descritos, se realizó una revisión bibliográfica bibliográfica.

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: herediamiriam@hotmail.com
(M. Heredia Benito).

Estrategia de búsqueda

Se identificaron los ensayos clínicos que evalúan los fármacos para las técnicas de reproducción asistida. Para ello se realizó una búsqueda sistemática en PubMed utilizando una serie de palabras clave («términos MeSH»): «infertility drugs», «reproduction in vitro» y en la base de datos micromedex healthcare.

Criterios de inclusión de artículos:

Se seleccionaron ensayos clínicos controlados, revisiones y meta-análisis.

Resultados

Antiinflamatorios

La colchicina se ha asociado con disminución del potencial de la fertilidad del espermatozoide¹.

En cuanto a mesalamina y sulfasalazina: se han descrito casos raros de oligospermia e infertilidad tras el uso de mesalamina rectal pero no se ha asociado oligospermia e infertilidad con mesalamina oral. Hay casos de resolución de anomalías seminales e infertilidad y embarazo exitoso en hombres con problemas a largo plazo de infertilidad cuando habían sido previamente tratados con sulfasalazina y cambiaron a mesalamina oral².

Se han descrito casos con glucocorticoides.

Antiinflamatorios no esteroideos (AINE)³

Los antiinflamatorios no esteroideos son fármacos ampliamente usados. Su mecanismo de acción consiste en la inhibición de la ciclooxigenasa². Esta inhibición tiene efectos en la ovulación, fertilización e implantación. No obstante, el papel preciso de estos compuestos en el proceso ovulatorio no es aun totalmente comprendido. Durante los ensayos clínicos, se recogieron casos de infertilidad en menos del 1% de los pacientes que recibieron ketorolaco u otros AINE. No se recomienda el uso de este fármaco en pacientes con dificultad para concebir^{4,5}.

No se observaron cambios a corto plazo en el fluido seminal de 6 voluntarios con naproxeno a dosis de 750 mg/día⁶. Se ha recogido un caso de disfunción eyaculatoria en un anciano con artritis⁷. Tras la suspensión del fármaco, desaparecieron los síntomas.

En una mujer de 38 años diagnosticada de osteoartritis en tratamiento con piroxicam durante 2 años, tras inducción de la ovulación se observó evidencia de inmadurez ovocitaria y no fue posible la fertilización. Cuando el fármaco fue suspendido, se consiguió la fertilización de la paciente⁵.

Fármacos quimioterápicos

Busulfán

Puede producir infertilidad secundaria en hombres por inducción de azoospermia y atrofia testicular⁶. En mujeres premenopáusicas, puede producir supresión ovárica y amenorrea con síntomas menopáusicos⁸.

Se describieron persistentes y severos fracasos ováricos en diez niñas tras ser tratadas con altas dosis de busulfán (600 mg/m²) combinado con melfalán durante 4 días previo a trasplante de médula. El fracaso ovárico consistió en falta de desarrollo pubertad y niveles elevados basales de gonadotropinas⁹.

En mujeres de 16 años de edad tratadas con busulfán 1,5-3 mg/Kg en tratamiento de leucemia mieloide desde los 11 años sufrieron fracaso gonadal. Durante los siguientes 5 años, las pacientes no tuvieron desarrollo pubertad o sexual. Los estudios endocrinos evidenciaron fracaso ovárico¹⁰.

Mecloretamina⁷

Se realizó un estudio a largo plazo de la función gonadal en 46 hombres y 28 mujeres en tratamiento de remisión de linfoma de Hodgkin con MOPP (mecloretamina, vincristina, procarbazona, prednisona). En 36 de los 46 hombres se describieron azoospermia o profunda oligospermia con ocasional recuperación tardía (más de 10 años). En 22 de 28 mujeres se produjo amenorrea y deficiencia hormonal gonadal sin recuperación¹¹.

Procarbazona⁷

Puede producirse azoospermia con altas dosis de procarbazona. Normalmente no se produce una mejoría tras la suspensión del fármaco¹².

Tres pacientes con enfermedad de Peyronie con procarbazona a dosis de 50 mg/12 horas durante 3 meses, tuvieron una azoospermia total al final del tratamiento y tres meses tras finalizar el tratamiento.

En un estudio de 49 hombres que recibieron 6 o más ciclos de MOPP (mecloretamina, vinblastina, procarbazona y prednisona) para enfermedad de Hodgkin. Cuarenta y dos hombres tuvieron azoospermia y 5 un recuento de espermatozoides menor de 1 millón/mL. También se observó disminución de libido y actividad sexual durante el tratamiento que desapareció al acabar el tratamiento en la mayoría de los hombres. Diez de 11 pacientes estudiados a los 6-8 años tras acabar a quimioterapia fueron azoospermicos.

En un estudio de 25 pacientes con MOPP, se observó que 3 ciclos de tratamiento era el número máximo de ciclos compatible con expectativas de recuperación de la espermatogénesis¹³.

Hormonas

Medroxiprogesterona⁷

Tras suspender un tratamiento con medroxiprogesterona, puede verse retrasada la ovulación y fertilidad.

Puede producir amenorrea e infertilidad y por tanto, no se recomienda en amenazas de aborto.

Se ha publicado cáncer de cérvix y vagina, así como amenorrea, menstruación anormal, infertilidad o tamaño aumentado de leiomioma uterino y dolor de pecho asociado al uso de medroxiprogesterona¹⁴.

Testosterona

La administración exógena de testosterona altera indirectamente la espermatogénesis, al suprimir la secreción hipofisaria de LH y FSH, llevando a la azoospermia¹⁵.

La dihidrotestosterona (DHT)

Usada también en la terapia de reemplazo androgénico, ha demostrado tener menor impacto sobre la espermatogénesis, en comparación con la testosterona¹⁶.

Otros fármacos androgénicos u hormonas esteroideas anabólicas

Como el estanozolol, oxandrolona y metiltestosterona, adquiridos de forma ilícita y autoadministrados por algunos atletas, pueden llevar a la inhibición de la espermatogénesis. Este efecto es, afortunadamente, reversible al suprimir la ingesta del medicamento, una vez que se normalizan los niveles de FSH y LH, pero podría requerirse hasta 36 meses para lograrlo [18].

Los inhibidores de la 5-alfa- reductasa como finasterida

Inhiben la conversión de testosterona a la DHT. La administración crónica puede llevar a una disminución de la concentración y movilidad de los espermatozoides. Se ha observado que los cambios son reversibles¹⁸.

Antibióticos

Fármacos de la mayoría de las clases de antibióticos se han vinculado con esterilidad. Algunos de estos fármacos son gentamicina, neomicina, eritromicina y tetraciclinas. Es posible que los grupos con menores efectos en la fertilidad masculina sean las penicilinas y quinolonas¹⁷.

Se ha publicado un caso en el que la administración de 500 mg de clortetraciclina⁷ diario podría producir concentraciones de semen de este fármaco lo suficientemente elevadas como para interferir en la capacitación y fertilidad.

Otros**Cafeína**

El consumo de cafeína puede disminuir las tasas de concepción. En los procedimientos de fertilización in vitro podría tener alguna relación con la gestación múltiple, edad gestacional y la capacidad de tener un hijo vivo¹⁸.

Dapsona⁷

Se ha asociado con infertilidad masculina.

Psicotrópicos

Entre los fármacos psicotrópicos, tenemos las fenotiazinas que producen un aumento de la producción de prolactina, la cual suprime la liberación de FSH y LH, siendo su efecto reversible⁷.

Antihipertensivos

Se han descrito casos de infertilidad asociada al uso de antihipertensivos como nifedipino, un bloqueador de los canales de calcio, que podría prevenir el flujo de calcio requerido para la hiperactividad y capacitación de los espermatozoides, sin embargo, su efecto es reversible¹⁹.

Cimetidina²⁰

Este fármaco tiene efecto antiandrogénico a largo plazo y puede producir hipoespermia en hombres, impotencia y otros efectos adversos androgénicos.

Inmunosupresores

Los hombres en tratamiento con metotrexato, sulfasalazina, ciclosporina, azatioprina o leflunomida, pueden presentar infertilidad y teratogenicidad²¹.

Otros

Fenitoína, marihuana, espironolactona.

Discusión

Son numerosos los fármacos que podrían estar asociados con esterilidad. No obstante, se debe tener en consideración que a veces puede tratarse de pacientes con una patología de base.

Por otra parte, el efecto de estos en muchas ocasiones es reversible, y desaparece con la suspensión del tratamiento (sulfasalazina, nifedipino, etc.). Este no es el caso de muchos fármacos quimioterápicos responsables de infertilidad secundaria con amenorrea y síntomas menopáusicos, deficiencia hormonal gonadal, o azoospermia (busulfán, mecloretamina, etc.).

La asociación de ciertos fármacos con esterilidad muchas veces se basa en casos anecdóticos (clortetraciclina, etc.) en los que no siempre hay evidencias claras de esta relación.

En el caso de hormonas o psicótropos antagonistas de dopamina como las fenotiazinas, es lógico vincular el mecanismo implicado en la producción de esta esterilidad. No obstante, en otros fármacos, este no es totalmente comprendido (AINE, sulfasalazina, etc.).

A pesar de todo esto, se podría recomendar intentar evitar su uso en pacientes con dificultad para concebir a no ser que sea estrictamente necesario.

Bibliografía

1. Amory JK. Drug effects on spermatogenesis. *Drugs Today (Barc)*. 2007 Oct;43:717-24.
2. Riley SA, Lecarpentier J, Mani V, Goodman MJ, Mandal BK, Turnberg LA. Sulphasalazine induced seminal abnormalities in ulcerative colitis: results of mesalazine substitution. *Gut*. 1987 Aug;28:1008-12.
3. Gaytán M, Morales C, Bellido C, Sánchez-Criado JE, Gaytán F. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and ovulation: lessons from morphology. *Histol Histopathol*. 2006 May;21:541-56.
4. Ficha técnica. [Consultado May 2008]. Disponible en: <http://www.agemed.es>
5. Micromedex ® Healthcare series. [Consultado May 2008].
6. Bendvold E, Gottlieb C, Svanborg K, Bygdeman M, Eneroth P, Cai QH. The effect of naproxen on the concentration of prostaglandins in human seminal fluid. *Fertil Steril*. 1985 Jun;43:922-6.
7. Wei & Hood. Naproxen and ejaculatory dysfunction 1980 *Intern Med*. 1980 Dec;93:933.
8. Shalev O, Rahav G, Milwidsky A. Reversible busulfan-induced ovarian failure. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1987 Nov;26:239-42.
9. Teinturier C, Hartmann O, Valteau-Couanet D, Benhamou E, Bougneres PF. Ovarian function after autologous bone marrow

- transplantation in childhood: high-dose busulfan is a major cause of ovarian failure. *Bone Marrow Transplant*. 1998 Nov;22:989-94.
10. López-Ibor B, Schwartz AD. Gonadal failure following busulfan therapy in an adolescent girl. *Bone Marrow Transplant*. 1998 Nov;22:989-94.
 11. Waxman JH, Terry YA, Wrigley PF, Malpas JS, Rees LH, Besser GM, et al. Gonadal function in Hodgkin's disease: long-term follow-up of chemotherapy. (*Clin Res Ed*). 1982 Dec 4;285:1612-3.
 12. Dorr FA, Coltman Jr CA. Recovery of spermatogenesis after treatment for Hodgkin's disease: limiting dose of MOPP chemotherapy. *J Clin Oncol*. 1984 Jun;2:571-7.
 13. da Cunha MF, Meistrich ML, Fuller LM, Cundiff JH, Hagemeister FB, Velasquez WS, et al. Recovery of spermatogenesis after treatment for Hodgkin's disease: limiting dose of MOPP chemotherapy. *J Clin Oncol*. 1984 Jun;2:571-7.
 14. Dabancens A, Prado R, Larraguibel R, Zañartu J. Intraepithelial cervical neoplasia in women using intrauterine devices and long-acting injectable progestogens as contraceptives. *Am J Obstet Gynecol*. 1974 Aug 15;119:1052-6.
 15. Amory JK, Page ST, Anawalt BD, Coviello AD, Matsumoto AM, Bremner WJ. Elevated end-of-treatment serum INSL3 is associated with failure to completely suppress spermatogenesis in men receiving male hormonal contraception. *J Androl*. 2007 Jul-Aug;28:548-54.
 16. Turek PJ, Williams RH, Gilbaugh JH3rd, Lipshultz LI. The reversibility of anabolic steroid-induced azoospermia. *J Urol*. 1995 May;153:1628-30.
 17. Schlegel PN, Chang TS, Marshall FF. Antibiotics: potential hazards to male fertility. *Fertil Steril*. 1991 Feb;55:235-42.
 18. Klonoff-Cohen H, Bleha J, Lam-Kruglick P. A prospective study of the effects of female and male caffeine consumption on the reproductive endpoints of IVF and gamete intra-Fallopian transfer. *Hum Reprod*. 2002 Jul;17:1746-54.
 19. Hershlag A, Cooper GW, Benoff S. Pregnancy following discontinuation of a calcium channel blocker in the male partner. *Hum Reprod*. 1995 Mar;10:599-606.
 20. Michowicz A, Grzegorzczak K. Undesirable effects of the use of cimetidine. *Wiad Lek*. 1981 Oct 1;34:1627-31.
 21. Janssen NM, Genta MS. The effects of immunosuppressive and anti-inflammatory medications on fertility, pregnancy, and lactation. *Arch Intern Med*. 2000 Mar 13;160:610-9.