

Infertilidad y del síndrome de ovario poliquístico

Dra. Indira Centeno

Ginecóloga. Magíster Scientiarum en Biología de la Reproducción Humana. Profesora Asociado Servicio de Ginecología UCV

El síndrome de ovario poliquístico (SOP) es la alteración endocrina más frecuente en la mujer durante su etapa reproductiva (4 % - 8 %) (1); se encuentra en más del 30 % de las mujeres con amenorrea secundaria, 75 % con oligomenorrea (2) y adicionalmente el 75 % de las mujeres con SOP sufren de infertilidad (3).

Esta entidad, catalogada por la OMS como anovulación normogonadotrópica, presenta una amplia variedad fenotípica con distintas expresiones y repercusiones metabólicas y reproductivas; siendo la anovulación la principal causa de infertilidad.

El SOP se caracteriza por una insuficiencia en la maduración folicular, ya sea por el desbalance gonadotrófico o por efectos de sustancias locales; así como una disminución de la actividad aromatasa en las células de la granulosa, pudiendo ser consecuencia de la baja concentración de FSH. Esta disminución de la actividad aromatasa lleva a un hiperandrogenismo circulante y, sobre todo, un microambiente ovárico de dominio androgénico que constituye un factor más para el mantenimiento de la inhibición de la actividad aromatasa y de la detención de la maduración folicular (4).

Asimismo, se ha sugerido como explicación a la falta de maduración folicular una elevación del umbral de respuesta de las células de la granulosa a la FSH debido a factores paracrinos contrarreguladores (esteroideos y no esteroideos) (5). Los factores no esteroideos, entre ellos, los factores de crecimiento, la insulina, el IGF-1 y el TGF- β (factor de crecimiento beta) aumentarían la producción de estradiol de las células de la granulosa, mientras que el EGF factor de crecimiento epidérmico (EGF), el TGF- α (Factor de crecimiento alfa), la hormona antimülleriana (HAM) y la inhibina B, inhibirían la acción de la FSH.

Las células de la granulosa poseen receptores para estos péptidos y se ha demostrado que la producción

intraovárica de algunos está controlada por las gonadotropinas y los esteroides gonadales (6).

La inhibina B es una glicoproteína segregada por las células de la granulosa de los folículos antrales y preantrales, la cual en unión al estradiol ejerce un efecto inhibitorio en la secreción de FSH y una función paracrina ovárica. Este péptido se encuentra incrementado en el SOP, sus alteraciones se han relacionado con anovulación y atresia folicular (7).

La hormona antimülleriana, segregada por las células de la granulosa, se correlaciona positivamente con el número de folículos antrales y con los niveles de andrógenos (8). Sus altas concentraciones están vinculadas con una inhibición en la transformación de folículos pre antrales a folículos antrales, debido a una disminución de la sensibilidad folicular a la FSH. De esta manera, la HAM puede plantearse como un predictor de la respuesta ovárica a la estimulación ovárica controlada (9). Sin embargo, hay controversias en relación con esta hormona, ya que algunos autores plantean que los niveles incrementados de HAM impactan negativamente la maduración final y calidad ovocitaria (10). Otros reportan que los niveles séricos de HAM pueden ser usados como un marcador positivo para predecir tasa de fecundación, embarazo clínico e implantación, proponiendo como punto de corte estimado niveles séricos de 3 ng/ mL (11). En los momentos actuales el valor de HAM, el día 3 de un ciclo de estimulación ovárica es un buen predictor de respuesta ovárica y nos permite además prevenir el síndrome de hiperestimulación ovárica (12).

En este mismo orden de idea, surge el papel de la vitamina D en la esteroidogénesis ovárica en conjunto con la HAM, así como una asociación entre deficiencia de vitamina D y los factores responsables de la disfunción ovulatoria, tales como insulino resistencia, hiperandrogenismo, obesidad y síndrome metabólico

en pacientes con síndrome de ovario poliquístico (13).

Adicionalmente, existe evidencia de un círculo vicioso entre insulino resistencia y exceso de andrógenos, que puede perpetuar las anomalías metabólicas, endocrinas y reproductivas de estas pacientes (14,15).

Durante el proceso de fecundación, implantación y gestación, se evidencia la influencia de lo antes expuesto, lo cual es claramente expresado a través de la pirámide invertida graficada por Legro (Figura 1) (16).

Todo lo antes expuesto, nos lleva a un abordaje terapéutico multidisciplinario del SOP, en el contexto reproductivo que debe incluir (17-22):

- Modificaciones de estilo de vida: dieta, ejercicio, cese de hábito tabáquico.
- Agentes sensibilizadores a la insulina: Metformina
- Inductores de la ovulación:
 - * Citrato de clomifeno
 - * Inhibidores de aromatasas
 - * Gonadotropinas
- Multipunción ovárica laparoscópica (MOL)
- Fecundación in vitro (FIV)

Modificaciones de estilo de vida

La pérdida de peso es terapia de primera línea en pacientes con SOP obesas; una disminución entre el 5 % al 10 % podría ser clínicamente significativa. La mejor dieta y regímenes de ejercicio son desconocidos, se han planteado dietas de 1 200-1 400 kcal/día (21). La dieta hipocalórica (reducción de 500-1 000 kcal/d; < 30% calorías en grasa, <10 % calorías de grasa saturada; incremento consumo de fibras) con carga glicémica reducida y una mayor actividad física (30 minutos/diario) son recomendados (14,22).

En aquel grupo de paciente donde la reducción de peso después de 6 meses de cambio de estilo de vida, se hace inalcanzable, así como aquellas con IMC >35 kg/m², la cirugía bariátrica debe ser considerada como parte del tratamiento; especialmente si adicionalmente presentan síndrome metabólico. Con la consideración, de evitar embarazos dentro de los 12 a 18 meses siguientes a la cirugía (23).

Metformina

Dada la importancia del hiperinsulinismo y la resistencia a la insulina en la etiopatogenia del SOP,

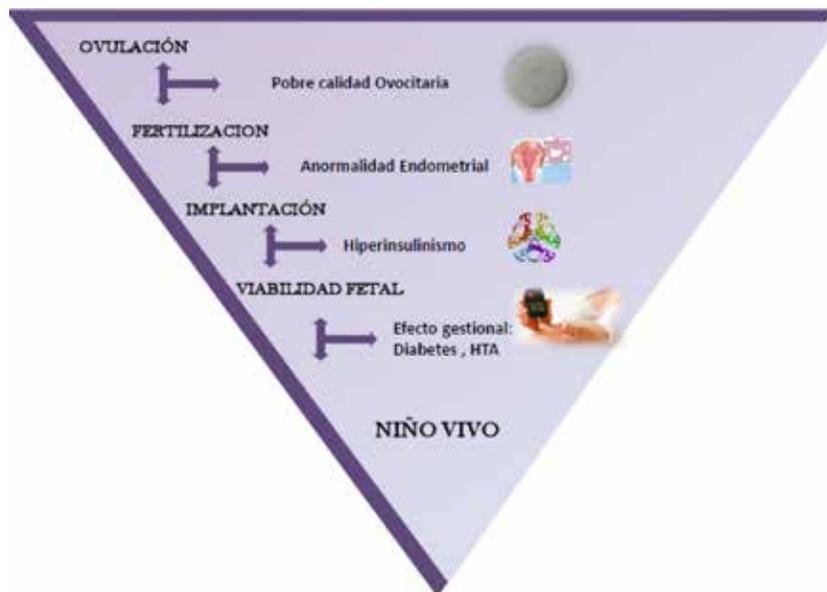


Figura 1. Infertilidad en síndrome de ovario poliquístico.

se propuso el uso de fármacos insulino sensibilizantes en su tratamiento.

El posible mecanismo de acción de la metformina incluye la mejoría de la sensibilidad a la insulina en el hígado, tejidos periféricos y un efecto directo sobre la esteroidogénesis ovárica. En vista de ello múltiples reportes revelan que este sensibilizador de insulina parece conferir un beneficio terapéutico global, no solo en área cardiometabólica, sino en la reproductiva (24).

En un reciente informe se afirma que la asociación de metformina al CC ha demostrado una mejor tasa de ovulación y de gestación, sobre todo en las pacientes obesas y resistentes al CC, pero no mejoran la tasa de niños nacidos vivos. Este metanálisis ha puesto en duda la utilidad de la metformina en el SOP. Otros autores justifican el uso de metformina ya que disminuye los casos de síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO) en FIV, describiéndose además una menor tasa de gestación múltiple y abortos con su uso (25-27).

Podríamos resumir diciendo que en casos seleccionados: pacientes obesas, resistentes al CC, con resistencia a la insulina y cuando se va a realizar FIV/ICSI, estaría bien indicada la asociación de metformina al tratamiento.

Inductores de ovulación

El gran problema de la utilización de fármacos inductores de la ovulación es el incremento de las gestaciones múltiples y el riesgo de aparición del síndrome de hiperestimulación ovárica, por lo cual los objetivos del tratamiento son:

- Inducir la ovulación que concluya en embarazo evolutivo
- Minimizar la incidencia de abortos
- Prevenir las gestaciones múltiples
- Minimizar el riesgo de SHEO

Citrato de Clomifeno (CC)

Es el tratamiento de primera línea o de elección en la paciente con SOP (17-19,28). El CC es un modulador de los receptores estrogénicos con efecto antiestrogénico a nivel hipotalámico, lo que estimula la secreción de hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH), con el consiguiente aumento de la liberación de FSH y LH por la hipófisis, este mismo efecto antiestrogénico se ve a nivel endometrial y de glándulas endocervicales (28).

La ovulación se restablece aproximadamente

en el 80 % de los casos, sin embargo, solamente se consigue embarazo en el 30 % - 40 % de las mujeres tratadas con CC (29). La discrepancia entre tasas de ovulación y de embarazo parece estar justificada por el mismo mecanismo de acción antiestrogénica del CC, que implica la depleción de receptores estrogénicos. En base a lo antes expuesto, surgen dos conceptos: Resistencia al CC y Falla al CC. El primero se refiere a la incapacidad de ovular en la paciente tratada con CC, sin respuesta al tratamiento y el segundo término expresa aquel grupo de pacientes que logran ovular más no concebir (30,31).

Aproximadamente el 52 % de las mujeres ovulan con 50 mg de CC, en las que no ovulan con esta dosis, puede usarse un protocolo ascendente incrementando 50 mg por cada ciclo anovulatorio (22 % ovulan con 100 mg, 12 % con 150 mg; 7 % con 200 mg, y 5 % con 250 mg) (33). De igual manera, en este grupo de pacientes que logran la ovulación con dosis de 50 mg/día, 100 mg/ día, o 150 mg/ día, se han descrito tasas de embarazos a los 6 meses de tratamiento de 62 %, 66 % y 38 % respectivamente (20,30). De esto, se concluye que el tratamiento debe ser limitado a 6 ciclos de estimulación.

La dosis efectiva de CC oscila entre 50 a 250 mg/día; aunque dosis por encima de 100 mg/ día no han sido aprobadas por la Administración de Drogas y Alimentos de Estados Unidos (FDA) (28).

Las opciones terapéuticas para las pacientes que son resistentes a clomifeno, incluyen el uso de esquemas de estimulación con gonadotropinas o la multipunción ovárica por laparoscopia (MOL) (31).

El esquema terapéutico de CC vía oral, se administra durante 5 días (Figura 2), posterior a una menstruación espontánea o inducida con progesterona, comenzando entre el tercer y quinto día del ciclo. La tasa de embarazo, concepción y embarazo a término son similares si se inicia día 2, 3, 4 o 5 del ciclo (32).

Adicionalmente debe incorporarse el uso de estrógenos vía oral o transdérmicos por el efecto antiestrogénico a nivel endometrial. Ej.: Valerato de estradiol oral 2 gramos diarios desde el inicio del CC, que puede mantenerse o incrementarse a 4 g/día.

Se debe realizar monitoreo ecográfico basal, antes del inicio y durante la estimulación. El tamaño folicular idóneo para hacer disparo ovulatorio oscila entre 20 a 24 mm (31,34,35).

El estudio controlado, aleatorizado de Legro y col. (36,37), redimensionó el valor del citrato de clomifeno como droga de elección para inducir la ovulación al compararlo con la metformina. En ese

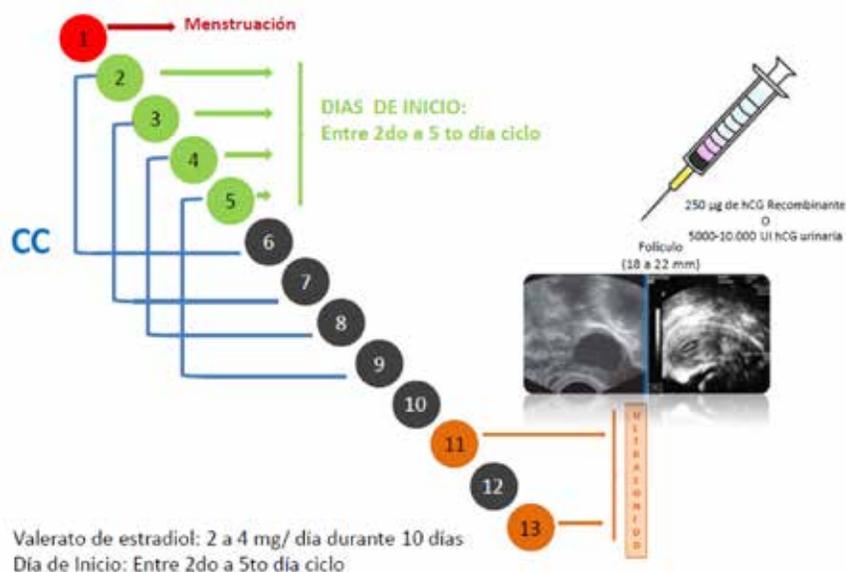


Figura 2. Esquema terapéutico de citrato de clomifeno vía oral.

mismo grupo de pacientes se evaluaron los factores predictivos para obtener una alta tasa de nacidos vivos con el uso del CC, utilizando cuatro parámetros clínicos (índice de masa corporal, edad, duración de la infertilidad, puntaje de hirsutismo), de esta manera lograron diseñar una tabla que puede ayudar al médico a seleccionar y aconsejar el tratamiento ideal para cada fenotipo de paciente con SOP, utilizando como punto de corte el 20 % (Figura 3) (36).

Inhibidores de la aromatasa (IA)

Actualmente constituyen una alternativa, como inductor de la ovulación; aun cuando la FDA no lo ha aprobado para tal fin.

Su mecanismo de acción consiste en disminuir la conversión de la androstenediona a estrógenos a nivel ovárico, por lo que el estado de hipoestrogenismo resultante ejerce una retroalimentación positiva sobre el eje hipotálamo-hipófisis aumentando la secreción de gonadotropinas. No ejerce efecto antiestrogénico a nivel de endometrio ni glándulas endocervicales. Tiene una vida media corta y una tasa de aclaramiento rápida, lo cual minimiza la acumulación de la droga en ciclos repetidos. La literatura reporta diversidad

en cuanto a la tasa de ovulación, así como tasa de embarazo y posible efecto teratogénico (38,39).

En los momentos actuales, el letrozol ha reportado mayor eficacia en el manejo de la inducción de ovulación en aquellas pacientes con SOP que son resistente al citrato de clomifeno, o en las que presentan falla al CC (aquellas con grosor de línea endometrial < 6 mm) (39). En ese mismo orden de ideas, los estudios multicéntricos del Instituto Nacional de salud (NICHD) demostraron alta seguridad y eficacia, así como una baja incidencia del síndrome de hiperestimulación ovárica (40-42).

El esquema a seguir en los ciclos estimulados con Letrozol es similar al de CC:

- Se realiza ultrasonido basal, entre los días 1 y 3 del ciclo; se debe encontrar una línea endometrial < 5 mm y ovarios con folículos < 10 mm.
- Dosis de inhibidor de aromatasa: 5 a 7,5 mg; desde el día 3 al 7
- Duración: 5 días.
- Monitoreo interdiario a partir del día 11 del ciclo hasta obtener un folículo entre 20 a 24 mm, cuando se indica hCG (recombinante 250 o Urinaria 5 000 a 10 000 UI).

INFERTILIDAD Y DEL SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO



Figura 3. Tratamiento ideal de fertilidad según fenotipo. Adaptado de Legro RS y col. (36).

Gonadotropinas

La estimulación ovárica con gonadotropinas exógenas es el tratamiento más aceptado para las pacientes anovulatorias tipo II de la OMS que son resistentes al tratamiento con CC.

Las gonadotropinas existentes en el mercado son HMG y HMG-HP (75 UI FSH +75 UI LH), FSH urinaria (0,1 % de LH) y FSH recombinante (sin acción LH). Durante mucho tiempo se demonizó el uso de HMG en el tratamiento del SOP, basándose en que desde el punto de vista fisiopatológico el SOP se acompaña frecuentemente de hipersecreción de LH en fase folicular inicial, lo que supondría que el añadir más LH exógena podría tener efectos deletéreos sobre la maduración folicular, provocando luteinizaciones prematuras, ovulaciones no controladas, más defectos de fase lútea, así como mayores tasas de abortos (43).

Por otro lado, surgieron trabajos que describieron una eficacia superior de la FSHr frente a la urinaria en la inducción de la ovulación en casos de SOP, lo que hacía a la FSHr la gonadotropina ideal en estos casos (44). Trabajos posteriores han demostrado que no existen diferencias en cuanto a la tasa de ovulación y embarazo entre las distintas gonadotropinas existentes

en el mercado (45-47).

Incluso se ha publicado la hipótesis que el tratamiento mediante un fármaco con acción LH es beneficioso en el SOP, ya que la LH aportada favorecería la atresia de los folículos más pequeños, evitando el desarrollo multifolicular tan frecuente en este tipo de mujeres (48).

De la misma forma se han definido los estudios de medicina basada en la evidencia o las distintas guías clínicas existentes sobre el tema (49-51), lo que nos lleva a afirmar que cualquier gonadotropina es útil en el tratamiento del SOP, debiéndonos guiar por aspectos de costo-beneficio para elegir el fármaco a usar. Sin embargo, es de preferencia esquemas con FSH recombinante.

Los protocolos a seguir en estas pacientes, dependerá si serán sometidas a baja o alta complejidad.

Protocolos de estimulación ovárica en pacientes con SOP

Existen diversidad de protocolos; entre ellos (52-55):

a- Protocolo de pauta ascendente:

Incremento paulatino de dosis de gonadotropina

b- Protocolo de pauta descendente:

Descenso de dosis de gonadotropina según respuesta

c- Protocolo de dosis fija o sostenida:

Mantenimiento de dosis de gonadotropina de forma sostenida según respuesta

D-Protocolo crónico de baja dosis:

Incremento paulatino en muy baja dosis de gonadotropinas y a tiempo espaciado

A continuación describiré los 2 protocolos más utilizados en el SOP (53,55):

Protocolo de pauta ascendente (Figura 4)

- Realizar ecosonograma día 2 a 3 del ciclo: LE: < 5 mm y ovarios con folículos < 10 mm.

- Inicio con baja dosis de gonadotropinas día 2 a 3 del ciclo (50 -75 UI)
 - Mantener dosis durante 5 a 7 días.
 - Incrementar dosis (50 -75UI) después de 7 días y luego cada 3 a 5 días según respuesta.
 - Monitoreo ecosonográfico entre día 6 a 8.
 - Colocación de hCG; siempre y cuando no existan más de 3 folículos entre 17 a 20 mm
- Protocolo crónico de baja dosis (Figura 5).
- Realizar ecosonograma día 2 a 3 del ciclo: LE: < 5 mm y ovarios con folículos < 10 mm.
 - Inicio con baja dosis de gonadotropinas día 2 a 3 del ciclo (37,5-75 UI)

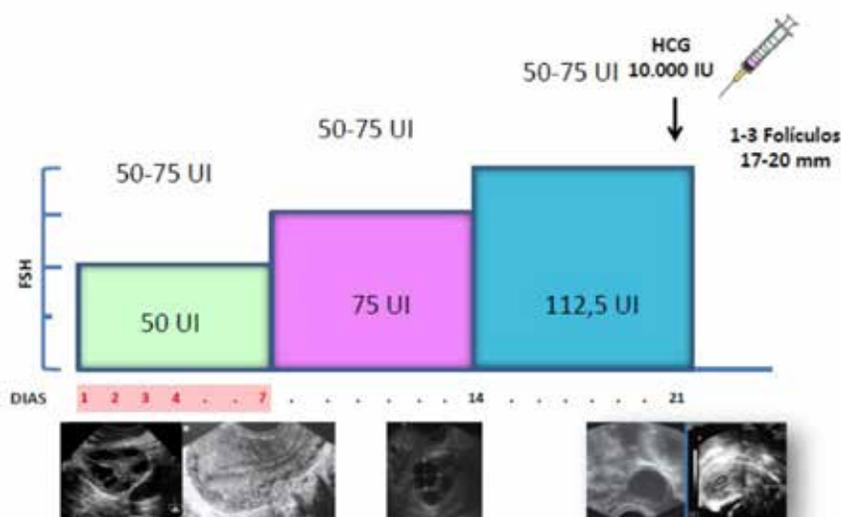


Figura 4. Protocolo de pauta ascendente.

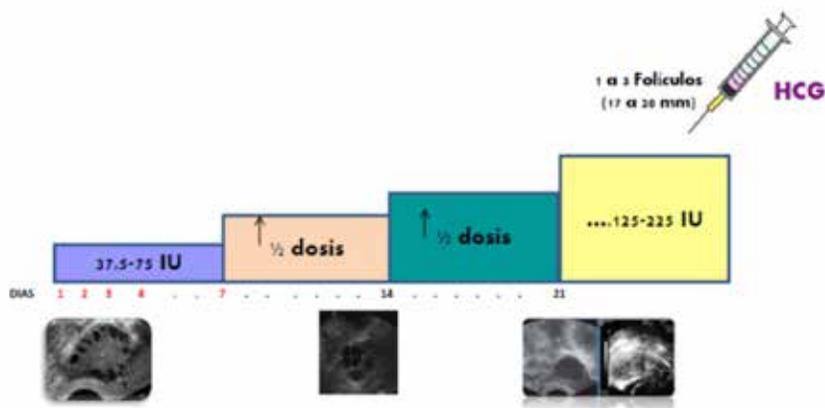


Figura 5. Protocolo crónico de baja dosis.

- Monitoreo ecosonográfico entre día 6 a 8.
- Mantener dosis durante 14 días (primer ciclo) o 7 días en ciclos subsiguientes
- Incrementar dosis (25 -37,5UI) cada 7 días.
- Colocación de hCG; siempre y cuando no existan más de 3 folículos entre 17 a 20 mm
- El tiempo usual de duración del tratamiento oscila entre 14 y 21 días.

Es importante considerar la cancelación del ciclo en aquellos casos donde:

El estradiol plasmático sea > a 2500 pg/mL

Presencia de 3 folículos >16 mm y/o >10 folículos de 10 a 15 mm.

Multipunción ovárica laparoscópica (MOL)

Se basa en la idea clásica y demostrada de que la destrucción de tejido ovárico contribuye a mejorar las tasas de ovulación y de embarazo. Se han descrito 80 % -90 % de ovulación y 60 % -70 % de gestaciones, evitando los embarazos múltiples y las hiperestimulaciones ováricas que producen los tratamientos con gonadotropinas (56).

La MOL por diatermia láser consiste en realizar 4 – 10 punciones en cada ovario con una profundidad de 4 -10 mm; es la versión laparoscópica de la ya abandonada resección cuneiforme ovárica. Diversos grupos analizan factores predictores de éxito tras la MOL y, mientras que unos no encuentran ningún parámetro que prediga el éxito de tratamiento (57), otros plantean que la obesidad marcada, niveles elevados de LH, la hiperandrogenemia y la duración de la infertilidad son factores desfavorables de éxito (58).

En contra de su uso está el riesgo quirúrgico de la laparoscopia, aumento de adherencias peritubáricas y el hecho de que una acción excesiva sobre el ovario puede provocar la aparición de fallo ovárico prematuro.

En general, los metanálisis recomiendan la MOL en casos de resistencia al CC, o en pacientes sometidas a laparoscopia por otra causa (56-59).

Alta Complejidad. Estimulación Multifolicular.

La estimulación ovárica controlada para un ciclo de FIV en pacientes con SOP, es uno de los casos más difíciles a los que debe enfrentarse un especialista en reproducción debido a su peculiar respuesta a la estimulación, a la dificultad en ocasiones de hallar la dosis adecuada y al mayor riesgo de hiperestimulación ovárica que presentan.

Existen diferentes protocolos de uso de gonadotropinas y análogos de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH).

Estos tratamientos ofrecen la oportunidad de corregir *in vivo* las anomalías endocrinas características de las pacientes con SOP, mediante el empleo de análogos agonistas de GnRH que normalizan los niveles séricos de LH, lo que permite obtener una calidad ovocitaria, tasas de fecundación y un desarrollo embrionario correcto; así como una disminución de las tasas de abortos. Dentro de los protocolos existentes sobre la utilización de los análogos de la GnRH, el protocolo largo es el más eficaz (60).

Protocolos largos: pueden ser de inicio en fase folicular o lútea del ciclo previo al del estímulo. El más utilizado es el de inicio en fase lútea del ciclo previo (día 21 del ciclo o día +7). A partir de los 10 días de uso se evalúa la supresión ovárica por medio de ecografía (ausencia de quistes foliculares residuales) y estradiol sérico (< 50 pg/mL). Una vez confirmada dicha supresión, se puede disminuir la dosis del análogo a la mitad y comenzar con la aplicación de las gonadotropinas de acuerdo al protocolo elegido. En este grupo de paciente la dosis ideal oscila entre 75 a 150 UI; y se decide mantener, incrementar o bajar dosis, según respuesta, hasta alcanzar los criterios para la administración de la hCG (61,62).

Aplicación de la gonadotropina coriónica humana

El momento de la aplicación de la hCG, 10 000 UI (de hCG urinaria, IM o SC) o 250 µg (de hCG recombinante, por vía SC), se decidirá frente a la observación ecográfica de por lo menos 2 folículos mayores o iguales a 18 mm, con un nivel de estradiol equivalente a 150 a 250 pg/mL por folículo maduro. La aplicación será programada 34-36 horas antes de la aspiración folicular (63).

Protocolo de antagonista de GnRH

Tras la reciente introducción de los antagonistas de GnRH (antGnRH), disponemos de un fármaco capaz de producir una inmediata inhibición de la secreción hipofisaria de gonadotropinas, mediante el bloqueo competitivo de los receptores de la GnRH, sin producir el efecto de estimulación (“*flare up*”) de los agonistas, lo que permite su uso en la prevención de los picos precoces de LH, junto con una reducción en la duración del tratamiento; además disminuye el

riesgo del síndrome de hiperestimulación ovárica (64).

La dosis terapéutica mínima ha sido fijada en 0,25 mg/día. Según el modo en que se inicie su administración, se clasifica en rígido (siempre se inicia en día 6 de la estimulación) o flexible. En este último caso, su aplicación comienza cuando se alcanzan folículos ≥ 14 mm.

Con el uso de antagonista, el disparo ovulatorio puede realizarse con hCG (igual esquema que en los protocolos con agonistas), o con agonista de la GnRH, como el acetato de leuprolide a una dosis única de 0,2 cm³ SC (65).

En los protocolos que utilizan antagonistas de GnRh, los pasos son similares a los descritos para agonistas:

- Las dosis de gonadotropinas oscilan entre 75 a 150 UI/ día
 - Inicio entre el segundo o tercer día del ciclo menstrual
 - El incremento de la dosis dependerá de la respuesta
- En algunas oportunidades, los ciclos deben ser cancelados debido a una respuesta excesiva por el riesgo de hiperestimulación ovárica.

Criterios de cancelación

- Número mayor a 18 folículos ≥ 14 mm.
- El día de la administración de hCG con nivel de estradiol $\geq 5\ 000$ pg/mL.

En estos casos de respuesta exagerada, se podrán considerar medidas de rescate (66):

- Diferir o llamado “*Coasting*”: consiste en la suspensión de gonadotropinas y en el retraso de la aplicación de la hCG, pero manteniendo los aGnRH hasta que los valores de E2 desciendan a valores seguros.
- Hacer el disparo ovulatorio con agonista en ciclos manejados con antagonistas
- Aplicar hCG, aspiración de ovocitos y criopreservación de embriones, para posterior transferencia en otro ciclo.
- Cancelar ciclo y no aplicar hCG.

MADURACIÓN *IN VITRO*

Más recientemente se ha planteado la maduración *in vitro* (MIV), técnica de FIV realizada con ovocitos previamente madurados *in vitro* sin previa estimulación ovárica. En mujeres con SOP las ventajas de la MIV frente al FIV convencional, fundamentalmente es la ausencia de riesgo de SHO.

Los estudios reportan tasas de embarazo y tasa

de nacidos vivos similares a los obtenidos en FIV convencional, y le dan valor a parámetros, tales como conteo de folículos antrales, testosterona total y niveles de HAM, como predictivos de éxito en MIV (67).

La Figura 6 muestra de manera resumida, las tres líneas terapéuticas principales recomendadas en pacientes con SOP e infertilidad.

Conclusiones

- Individualizar a la paciente con SOP y definir su fenotipo para diagnosticar y tratar las comorbilidades y decidir los protocolos de inducción de ovulación.
- HAM es un marcador subrogado para éxito de fertilidad, sin embargo, su uso rutinario aún es controversial.
- La primera línea de tratamiento consiste en las modificaciones del estilo de vida.
- La metformina está indicada en pacientes con resistencia insulínica, obesas, resistentes al CC y aquellas sometidas a técnicas de reproducción asistida de alta complejidad.
- El citrato de clomifeno es el inductor de ovulación de primera línea.
- Los inhibidores de aromataasa son una nueva alternativa como inductor de ovulación.
- Las gonadotropinas con pauta de administración lenta ascendente o protocolos crónicos de baja dosis, son los de elección.
- La multipunción ovárica vía laparoscópica, está indicada en pacientes resistentes al tratamiento médico.
- FIV es una opción para el tratamiento de pacientes con SOP, cuando no hay respuesta a las otras alternativas o en caso de que la pareja tenga otras indicaciones para técnicas de alta complejidad.

INFERTILIDAD Y DEL SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO

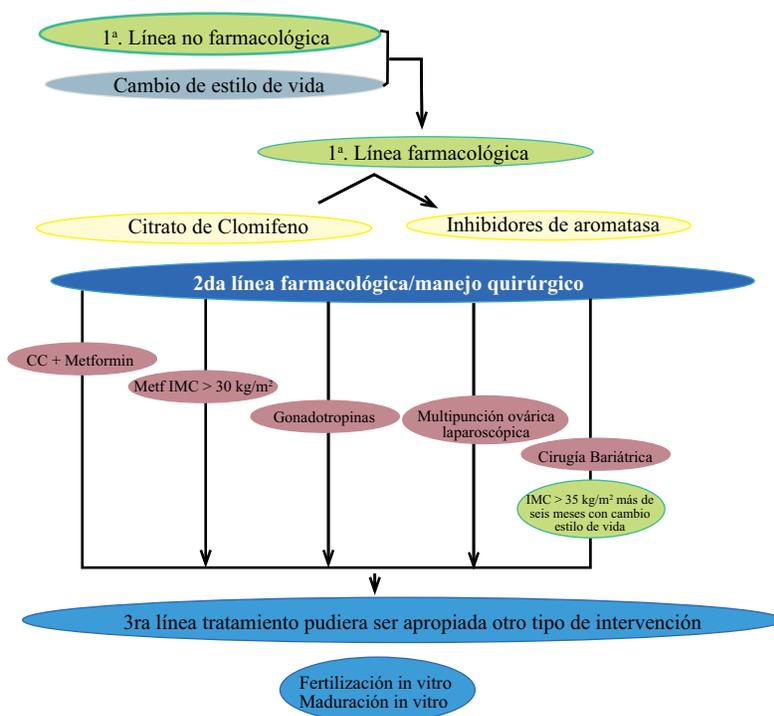


Figura 6. Líneas terapéuticas principales recomendadas en pacientes con SOP e infertilidad.

REFERENCIAS

1. Chang R. A practical approach to the diagnosis of polycystic ovary syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;191:713-717.
2. Adams J, Polson DW, Franks S. Prevalence of polycystic ovaries in women with anovulation and idiopathic hirsutism. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1986;293:355-359.
3. Homburg R. The management of infertility associated with polycystic ovary syndrome. *Reprod Biol Endocrinol.* 2003;1:109.
4. Erickson GF, Hsueh AJ, Quigley ME, Rebar R, Yenn S. Functional studies of aromatase activity in human granulosa cells from normal and polycystic ovaries. *J Clin Endocrinol Metab.* 1979;49:54-59.
5. Frank S, Mason HD, Polson DW, Winston RM, Margara R, Reed MJ. Mechanism and management of ovulatory failure in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 1988;3:531-534.
6. Mason HD, Margara R, Winston RM, Beard RW, Reed MJ, Frank S. Inhibition of estradiol production by epidermal growth factor human granulosa cells of normal and polycystic ovaries. *Clin Endocrinol.* 1990;33:511-517.
7. Welt CK, Taylor AE, Martin KA, Hall JE. Serum inhibin b in polycystic ovary syndrome: Regulation by insulin and luteinizing hormone. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:5559-5565.
8. Pellatt L, Hanna L, Brincat M, Galea R, Brain H, Whitehead S, et al. Granulosa cell production of anti-mullerian hormone is increased in polycystic ovaries. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:240-245.
9. La Marca A, Giulini S, Tirelli A, Bertucci E, Marsella T, Xella S, et al. Anti-mullerian hormone measurement on any day of the menstrual cycle strongly predicts ovarian response in assisted reproductive technology. *Hum Reprod* 2007; 22:766-71.
10. Desforges-Bullet V, Gallo C, Lefebvre C, Pigny P, Dewailly D, Catteau Jonard S. Increased antimullerian hormone and decreased FSH levels in follicular fluid obtained in women with polycystic ovaries at the time of follicle puncture for in vitro fertilization. *Fertil Steril.* 2010;94:198-204.
11. Kaya C, Pabuccu R, Satiroglu H. Serum antimullerian hormone concentrations on day 3 of the in vitro fertilization stimulation cycle are predictive of the fertilization, implantation, and pregnancy in polycystic ovary syndrome patients undergoing assisted reproduction. *Fertil Steril.* 2010;94:2202-2207.
12. Tal R, Seifer DB, Khanimov M, Malter HE, Grazi RV,

- Leader B. Characterization of women with elevated antimüllerian hormone levels (AMH): Correlation of AMH with polycystic ovarian syndrome phenotypes and assisted reproductive technology outcomes. *Am J Obstet Gynecol.* 2014 J;211:1-8.
13. Irani M, Merhi Z. Role of vitamin D in ovarian physiology and its implication in reproduction: A systematic review. *Fertil Steril.* 2014;102:460-468.
 14. Wild R, Carmina E, Diamanti-Kandarakis E, Dokras A, Escobar-Morreale H, Futterweit W, et al. Assessment of Cardiovascular Risk and Prevention of Cardiovascular Women with the Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:2038-2049.
 15. Harborne L, Fleming R, Lyall H, Norman J, Sattar N. Descriptive review of the evidence for the use of metformin in polycystic ovary syndrome. *Lancet.* 2003;361:1894-1901.
 16. Legro R, Myers E. Surrogate end-points or primary outcomes in clinical trials in women with polycystic ovary syndrome? *Hum Reprod.* 2004;19:1697-1704
 17. The Rotterdam ESHRE/ASRM-sponsored PCOS Consensus Workshop Group. *Fertil Steril.* 2004;81:19.
 18. Bajares M, Pizzi R, Velázquez E. Consenso venezolano de síndrome de ovario poliquístico. *Rev Venez Endocrinol Metab.* 2007;5:67-71.
 19. Forty Fourth Annual Postgraduate Program. PCOS: A comprehensive Update on Fertility Management. 2011.
 20. The Thessaloniki ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2008;89:505-522.
 21. Conway G, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Franks S, Gambineri A, et al. ESE PCOS Special Interest Group. The polycystic ovary syndrome: A position statement from the European Society of Endocrinology. *Eur J Endocrinol.* 2014 ;171:1-29.
 22. Moran LJ, Pasquali R, Teede HJ, Hoeger KM, Norman RJ. Treatment of obesity in polycystic ovary syndrome: A position statement of the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society. *Fertil Steril.* 2009;92:1966-1982.
 23. Teede HJ, Misso ML, Deeks AA, Moran LJ, Stuckey BG, Wong JL, et al; Guideline Development Groups. Assessment and management of polycystic ovary syndrome: Summary of an evidence-based guideline. *Med J Aust.* 2011;195:S65-112.
 24. Velázquez EM, Mendoza S, Hamer T, Sosa F, Glueck CJ. Metformin therapy in polycystic ovary syndrome reduces hyperinsulinemia, insulin resistance, hyperandrogenemia, and systolic blood pressure, while facilitating normal menses and pregnancy. *Metabolism.* 1994;43:647-654.
 25. Palomba S, Falbo A, La Sala GB. Metformin and gonadotropins for ovulation induction in patients with polycystic ovary syndrome: A systematic review with meta-analysis of randomized controlled trials. *Reprod Biol Endocrinol.* 2014;3:12-13.
 26. Palomba S, Falbo A, Orio F Jr, Manguso F, Russo T, Tolino A, et al. A randomized controlled trial evaluating metformin pre-treatment and co-administration in non-obese insulin-resistant women with polycystic ovary syndrome treated with controlled ovarian stimulation plus timed intercourse or intrauterine insemination. *Hum Reprod.* 2005;20:2879-2886.
 27. Tang T, Glanville J, Orsi N, Barth JH, Balen AH. The use of metformin for women with PCOS undergoing IVF treatment. *Human Reprod.* 2006;21:1416-1425.
 28. The practice committee of the American Society for Reproductive Medicine. Use of clomiphene citrate in infertile women: A committee opinion. *Fertil Steril.* 2013;100:341-348.
 29. Imani B, Eijkemans MJ, te Velde ER. A nomogram to predict the probability of live birth after clomifene citrate induction of ovulation in normogonadotropic oligomenorrheic infertility. *Fertil Steril.* 2002;77:91-97.
 30. Imani B, Eijkemans MJ, te Velde ER, Habbema JD, Fauser BC. Predictors of chances to conceive in ovulatory patients during clomiphene citrate induction of ovulation in normogonadotropic oligomenorrheic infertility. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84:1617-1622.
 31. Balen A, Conway G, Homburg R, Legro R. Polycystic ovary syndrome. A Guide to clinical management. Taylor & Francis; 2005.p.169-192.
 32. Wu CH, Winkel CA. The effect of initiation day on clomiphene citrate therapy. *Fertil Steril.* 1989;52:564-568.
 33. Gysler M, March CM, Mishell DR Jr, Bailey EJ. A decade's experience with an individualized clomiphene treatment regime including its effect on the postcoital test. *Fertil Steril.* 1982;37:161-167.
 34. Rosen MP, Shen S, Dobson AT, Rinaudo PF, McCulloch CE, Cedars MI. A quantitative assesment of follicle size on oocyte developmental competence. *Fertil Steril.* 2008;90:684-690.
 35. Palatnik A, Strawn E, Szabo A, Robb P. What is the optimal follicular size before triggering ovulation in intrauterine insemination cycles with clomiphene citrate or letrozole? An analysis of 988 cycles. *Fertil Steril.* 2012;97:1089-1094.
 36. Legro RS, Barnhart HX, Schlaff WD, Carr BR, Diamond MP, Carson SA, et al. Cooperative multicentre Reproductive Medicine Network. Clomiphene, metformin, or both for infertility in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med.* 2007;8;356:551-566.
 37. Rausch ME, Legro RS, Barnhart HX, Schlaff WD, Carr BR, Diamond MP, et al. Cooperative multicentre Reproductive Medicine Network. Predictors of pregnancy in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:3458-3466.
 38. Requena A, Herrero J, Landeras J, Navarro E, Nevro JL, Salvador C, et al. Reproductive Endocrinology

- Interest Group of Spanish Society of Fertility. Use of letrozole in assisted reproduction: A systematic review and meta-analysis. *Human Reprod Update*. 2008;14:571-582.
39. Casper RF, Mitwally MF. A historical perspective of aromatase inhibitors for ovulation induction. *Fertil Steril*. 2012;98:1352-1355.
 40. Franik S, Kremer JA, Nelen WL, Farquhar C, Marjoribanks J. Aromatase inhibitors for subfertile women with polycystic ovary syndrome: Summary of a Cochrane review. *Fertil Steril*. 2015;103:353-355.
 41. Diamond MP, Legro RS, Coutifaris C, Alvero R, Robinson RD, Casson P, et al. National Institute of Child Health and Human Development (NICHD), Reproductive Medicine Network. Assessment of multiple intrauterine gestations from ovarian stimulation (AMIGOS) trial: baseline characteristics. *Fertil Steril*. 2015;103:962-973.
 42. Diamond MP, Legro RS, Coutifaris C, Alvero R, Robinson RD, Casson P, et al. for the National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) Reproductive Medicine Network. Letrozole, Gonadotropin, or clomiphene for Unexplained Infertility. *N Engl J Med*. 2015;373:1230-1240.
 43. Teissier MP, Chable H, Paulhac S, Aubard Y. Comparison of follicle steroidogenesis from normal and polycystic ovaries in women undergoing IVF: Relationship between steroid concentrations, follicle size, oocyte quality and fecundability. *Human Reprod*. 2000;15:2471-2477.
 44. Revelli A, Poso F, Gennarelli G, Grassi F, Moffa F, Gracci G, et al. Recombinant versus highly-purified, urinary follicle-stimulating hormone (r-FSH vs. HP-uFSH) in ovulation induction: A prospective, randomized study with cost-minimization analysis. *Reprod Biol Endocrinol*. 2006;4:38.
 45. Platteau P, Andersen N, Balen A, Devroey P, Sorensen P, Helmgard L, et al. Similar ovulation rates, but different follicular development with highly purified menotrophin compared with recombinant FSH in WHO Group II anovulatory infertility a randomized controlled study. *Human Reprod*. 2006;1:1798-1804.
 46. Van Wely M, Andersen CY, Bayram N, van der Veen F. Urofollitropin and ovulation induction. *Treat Endocrinol*. 2005; 4:155-165.
 47. Gerli S, Casini ML, Unfer V, Costabile L, Mignosa M, Di Renzo GC. Ovulation induction with urinary FSH or recombinant FSH in polycystic ovary syndrome patients: A prospective randomized analysis of cost-effectiveness. *Reprod Biomed Online*. 2004;9:494-499.
 48. Loumaye E, Engrand P, Shoham Z, Hillier SG, Baird DT. Clinical evidence for an LH Ceiling effect induced by administration of recombinant human LH during the late follicular phase of stimulated cycles in world Health Organization type I and type II anovulation. *Hum Reprod*. 2003;18:314-322.
 49. Bayram N, van Wely M, van Der Veen F. Recombinant FSH versus urinary gonadotrophins or recombinant FSH for ovulation induction in subfertility associated with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001:CD002121.
 50. Nugent D, Vandekerckhove P, Hughes E, Arnot M, Lilford R. Gonadotrophin therapy for ovulation induction in subfertility associated with polycystic ovary syndrome *Cochrane Database Syst Rev*. 2000:CD000410.
 51. Tanbo T, Dale PO, Kjekshus E, Haug E, Abyholm T. Stimulation with menopausal gonadotropin versus follicle-stimulating hormone after pituitary suppression in polycystic ovarian syndrome. *Fertil Steril*. 1990;53:798-803.
 52. Wang CHF, Gemzell C. The use of human gonadotropins for the induction of ovulation in women with polycystic ovary disease. *Fertil Steril*. 1980;33:479-486.
 53. Polson DW, Mason HD, Saldahna MBY, Frank S. Ovulation of a single dominant follicle during treatment with low-dose pulsatile follicle stimulating hormone in women with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol*. 1987;26:205-212.
 54. Hamilton-Fairy D, Kiddy D, Watson H, Sangle M, Frank S. Low dose gonadotrophin therapy for induction of ovulation in 100 women with PCOS. *Human Reprod*. 1991;6:1095-1099.
 55. Homburg R, Levy T, Ben-Rafael Z. A comparative prospective study of conventional regimen with chronic low-dose administration of follicle-stimulating hormone for anovulation associated with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 1995;63:729-733.
 56. Farquhar C, Lilford RJ, Marjoribanks J, Vandekerckhove P. Laparoscopic "drilling" by diathermy of laser for ovulation induction in anovulatory polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007:CD001122.
 57. Van Wely M, Bayram N, Van der Veen F, Bossuyt PM. Predictors for treatment failure after laparoscopic electrocautery of the ovaries in women with clomiphene citrate resistant polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod*. 2005;20:900-905.
 58. Amer SAK, Li TC, Ledger WL. Ovulation induction using laparoscopic ovarian drilling in women with polycystic ovarian syndrome: Predictors of success. *Hum Reprod*. 2004;19:1719-1724.
 59. Farquhar C, Brown J, Marjoribanks J. Laparoscopic drilling by diathermy or laser for ovulation induction in anovulatory polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012:CD001122.
 60. Frank S, Roberts R, Hurdy K. Gonadotropin regimens and oocyte quality in women with polycystic ovaries. *Reprod Biomed Online*. 2002;6:181-184.
 61. De Ziegler D, Cedars ML, Randle D, Lu KJ, Judd HL, Meldrum DR. Suppression of the ovary using a gonadotropin releasing-hormone agonist prior to stimulation for oocyte retrieval. *Fertil Steril*. 1987;48:807-810.

I. CENTENO

62. Seifer DB, Thornton KL, De Cherney AH, Lavy G. Early pituitary desensitization and ovarian suppression with leuprolide acetate is associated with in vitro fertilization - embryo transfer success. *Fertil Steril.* 1991;56:500-504.
63. Kolibianakis EM, Papanikolaou EG, Tournaye H, Camus M, Van Steirteghem AC, Devroey P. Triggering final oocyte maturation using different doses of human chorionic gonadotropin: A randomized pilot study in patients with polycystic ovary syndrome treated with gonadotropin-releasing hormone antagonists and recombinant follicle-stimulating hormone. *Fertil Steril.* 2007;88:1382-1388.
64. Lin H, Li Y, Li L, Wang W, Yang D, Zhang Q. Is a GnRH Antagonist Protocol Better in PCOS Patients? A Meta-Analysis of RCTs. *PLoS ONE* 2014; 9: e91796.
65. Humaidan P, Papanikolaou E.G, Tarlatzis B.C. GnRHa to trigger final oocyte maturation: A time to reconsider. *Human Reprod.* 2009;24:2389-2394.
66. Peter Humaidan P, Quartarolo J, Papanikolaou EG. Preventing ovarian hyperstimulation syndrome: Guidance for the clinician. *Fertil Steril.* 2010;94:389-400.
67. Siristatidis C, Sergentanis TN, Vogiatzi P, Kanavidis P, Chrelias C, Papantoniou N, et al. In Vitro Maturation in Women with vs. without Polycystic Ovarian Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE.* 2015;10:e013469.