

5.2

SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO Y REPRODUCCIÓN

Juan Luis Giraldo Moreno

Infertilidad y Endoscopia Ginecológica

Universidad de Yale

Instituto de Fertilidad Humana InSer

El síndrome de ovario poliquístico (SOP) fue descrito por los Drs. Stein y Leventhal en 1935 con base en un grupo de 7 mujeres en las cuales detectaron hallazgos comunes de obesidad, amenorrea, hirsutismo y ovarios con apariencia poliquística. Hoy sabemos que es un cuadro de disfunción ovárica que se caracteriza por un aumento en la producción androgénica a nivel ovárico, con consecuencias metabólicas que incluyen un mayor riesgo de desarrollar diabetes mellitus tipo 2 y patología coronaria y consecuencias reproductivas con una alta frecuencia de oligo o anovulación y, por ende, de infertilidad. Su etiología es multifactorial, con un aporte poligénico aún por determinar y una estrecha relación con la obesidad y la resistencia a la insulina.

Diagnóstico

Criterios de Diagnóstico. Son ya casi 80 años de discusión sobre la forma de presentación de este síndrome debido a la forma heterogénea de sus manifestaciones, que pueden variar de una mujer a otra, e incluso cambiar en la misma mujer durante el transcurso de su vida. Solo recientemente se ha llegado a un consenso mundial sobre los criterios para poder hacer su diagnóstico. Por muchos años, hubo una divergencia en la forma de diagnosticarlo entre la escuela Americana y la Europea. Para la primera y según el consenso del Instituto

Nacional de salud (NIH) en una reunión de expertos en 1990 en Bethesda, los criterios para diagnosticar el SOP eran oligo o anovulación, acompañada de manifestaciones clínicas o bioquímicas de hiperandrogenismo, en ausencia de causas extraováricas de hiperandrogenismo, tales como hiperplasia adrenal, tumores productores de andrógenos, patología tiroidea, uso de andrógenos exógenos, hiperprolactinemia y síndrome de Cushing. Como se puede ver en esta definición, para el NIH no era relevante el aspecto poliquístico de los ovarios en el ultrasonido, a diferencia de la escuela

Europea, que lo consideraba fundamental para hacer el diagnóstico.

En el año 2003 se realizó una reunión de consenso mundial en Rotterdam, patrocinada por la Sociedad Europea de Reproducción Humana (ESHRE) y la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva (ASRM). En ella se definió que para realizar el diagnóstico de SOP una mujer debe tener al menos 2 de los siguientes 3 criterios de diagnóstico:

- 1) Oligo o anovulación;
- 2) Evidencia clínica (hirsutismo, acné, alopecia androgénica) o bioquímica de hiperandrogenismo;
- 3) Imagen ecográfica de ovario poliquístico, que consiste en al menos un ovario con >12 folículos de 2-9 mms (independiente de su distribución) y/o un volumen ovárico >10 ml.

Además, se mantuvo la necesidad de excluir otras causas extraováricas de hiperandrogenismo y cuadros de amenorrea por hipogonadismo hipogonadotrópico o falla ovárica prematura (mediante la medición de FSH y estradiol), por lo que sigue siendo un diagnóstico de exclusión. De esta manera se amplió el espectro de fenotipos de pacientes con SOP y este se convirtió en la endocrinopatía más común en las mujeres en edad reproductiva, afectando hasta el 15% de ellas. Con el consenso de Rotterdam se caracterizaron además del fenotipo de SOP clásico según NIH de 1990, otros 3 más:

- 1) Fenotipo SOP completo con oligo o anovulación, hiperandrogenismo e imagen ecográfica de ovario poliquístico;
- 2) Fenotipo SOP ovulatorio con hiperandrogenismo e imagen ecográfica de ovario poliquístico;
- 3) Fenotipo SOP no hiperandrogénico con oligo o anovulación e imagen ecográfica de ovario poliquístico.

Este amplio espectro diagnóstico ha dado pie a que exista una marcada heterogeneidad metabólica entre los distintos subgrupos fenotípicos definidos según los criterios de Rotterdam. Pareciera ser que la disfunción metabólica, incluyendo la resistencia a la insulina, está limitada al subgrupo de pacientes con SOP con oligo o amenorrea e hiperandrogenismo. Está por definir, debido a la falta de estudios prospectivos a largo plazo, el comportamiento de estos subgrupos en relación con el desarrollo futuro de diabetes mellitus tipo 2, patología cardiovascular y síndrome metabólico. Por esta razón en el 2009, la

AES (Androgen Excess Society) propuso que el diagnóstico de SOP se debería realizar con base en la presencia de hiperandrogenismo clínico o bioquímico asociado a evidencia de disfunción ovárica por oligo o anovulación y/o ovarios de aspecto poliquístico, con la exclusión de otras causas de hiperandrogenismo.

Diagnóstico de exclusión. El SOP es un diagnóstico de exclusión, lo que implica que hay que buscar otras causas de irregularidades del ciclo menstrual e hiperandrogenismo.

En general las patologías a excluir son de origen pituitario o adrenal y la gran mayoría comparten algunos, más no todos, los signos o síntomas del SOP. Por ejemplo, el embarazo, los trastornos tiroideos y la hiperprolactinemia pueden generar cuadros de oligo o amenorrea, pero solo en casos extremos llevan a estados de hiperandrogenismo. Además de la evaluación de laboratorio, se deben buscar signos y síntomas que las sugieran como intolerancia al frío, piel seca, fatiga y bocio, en el hipotiroidismo o galactorrea en la hiperprolactinemia.

Otras patologías pueden generar cuadros en los cuales predomina el hiperandrogenismo. En caso de que se presente una virilización marcada con clitoromegalia, voz grave y aumento de la masa muscular, además del hirsutismo, se debe sospechar el diagnóstico de tumores productores de andrógenos a nivel adrenal u ovárico o de hiperplasia adrenal congénita. Se debe sospechar un síndrome de Cushing cuando la paciente cursa con hipertensión, estrías abdominales púrpuras, cara redonda (cara de luna) y acumulación de grasa en hombros y región cervical posterior. En casos de hiperplasia adrenal de aparición tardía o del adulto, que se da por una deficiencia parcial de la 21-hidroxilasa, los signos de hiperandrogenismo e irregularidades menstruales suelen aparecer luego de la menarca, generando un cuadro muy similar al SOP.

Diagnóstico por laboratorio. La evaluación bioquímica en la paciente

en la cual se sospecha un SOP tiene como principal fin la exclusión de otras patologías que causen cuadros clínicos similares como se ilustra en la Tabla 1.

Tabla 1. Evaluación bioquímica para el diagnóstico de exclusión en pacientes con SOP

Diagnóstico	Prueba de laboratorio
Embarazo	BHCG cuantitativa
Trastornos tiroideos	TSH
Hiperprolactinemia	Prolactina
Hiperplasia adrenal del adulto	17-Hidroxiprogesterona
Síndrome de Cushing	Cortisol libre en orina de 24 horas
Falla ovárica prematura	FSH-LH-Estradiol
Hipogonadismo hipogonadotrópico	FSH-LH-Estradiol
Tumor ovárico	Testosterona total
Tumor adrenal	DHEAS

Testosterona. Está comprobado que una proporción importante de pacientes con SOP no cursa con andrógenos séricos elevados. También es bien conocido que la medición de andrógenos séricos y la evaluación de su resultado presenta serias dificultades debido a que las técnicas de laboratorio para su medición tienen una gran variabilidad y margen de error y no se han establecido adecuadamente parámetros de normalidad con poblaciones de control adecuadas; además, existe una gran variabilidad en los niveles androgénicos de la población general, en relación con la edad y el índice de masa corporal y a que los niveles androgénicos se disminuyen rápidamente con medidas terapéuticas como el uso de anticonceptivos orales, por lo cual se recomienda su medición luego de al menos 3 meses después de suspender estos medicamentos. A pesar de las limitaciones descritas, se considera que el nivel sérico de testosterona libre o el índice de andrógeno libre (testosterona



total x 100 / proteína transportadora de hormonas sexuales) son el método con mayor sensibilidad para la detección del hiperandrogenismo a nivel bioquímico, en la paciente con SOP. Tanto la resistencia a la insulina como el mismo hiperandrogenismo, pueden disminuir la producción de la proteína transportadora de hormonas sexuales, lo que lleva a manifestaciones de hiperandrogenismo en presencia de niveles de testosterona total normales.

Niveles séricos extremadamente elevados de testosterona total (superiores a los 200 ngrs/ml), deben hacer sospechar la presencia de un tumor productor de andrógenos a nivel adrenal u ovárico.

Cabe anotar que la testosterona es producida tanto a nivel adrenal como ovárico, por lo cual la prueba de supresión con dexametasona, que inhibe la actividad adrenal, es útil para definir la fuente de la testosterona circulante elevada. En general, si la dexametasona disminuye los niveles de testosterona y cortisol, el origen del hiperandrogenismo es probablemente adrenal. Si se disminuyen los niveles de cortisol, pero no los de testosterona, el origen es probablemente ovárico (SOP) o por patología tumoral ovárico o adrenal. Si no se disminuyen los niveles de cortisol ni de testosterona, se trata probablemente de un síndrome de Cushing.

DHEAS. Los niveles de DHEAS generalmente son normales en las pacientes con SOP, aunque una pequeña parte de ellas tienen niveles ligeramente elevados. Su elevación moderada (>700 mcgrs/dl) sugiere un origen adrenal del hiperandrogenismo pero, una elevación marcada de la DHEAS, mayor a 800 mcgrs/dl se asocia con tumores adrenocorticales productores de andrógenos. Debido a que la DHEAS es un producto casi exclusivo de la glándula suprarrenal, cuando se detecta una elevación conjunta de la testosterona y la DHEAS el origen probablemente es adrenal. Por lo contrario, si el aumento de la testosterona se da en presencia de niveles normales de DHEAS, el origen probablemente es ovárico.

Androstenediona. La medición de androstenediona sérica parece no aportar al diagnóstico en la paciente con SOP y en general se encuentra más aumentada en pacientes con hiperplasia suprarrenal del adulto (no clásica).

Prolactina. Entre un 5% y un 30% de las pacientes con SOP pueden presentar hiperprolactinemia. Sin embargo, esta es característicamente leve (un aumento menor del 50% de los valores normales) y transitoria. Si los controles séricos demuestran una hiperprolactinemia persistente, se deben descartar otras causas, incluyendo los prolactinomas. Se considera que el SOP y la hiperprolactinemia son entidades independientes.

17 Hidroxiprogesterona. Un nivel sérico de 17 Hidroxiprogesterona en ayunas durante la fase folicular temprana (idealmente primeros 7 días del ciclo menstrual) menor a 2 ngrs/ml, excluye la presencia de una hiperplasia suprarrenal del adulto (no clásica por deficiencia de 21 hidroxilasa). Un nivel mayor a 10 ngrs/ml es diagnóstico de la misma y un nivel está entre 2 y 10 ngrs/ml indica la realización de una prueba de estimulación con 250 mcgrs de corticotropina (ACTH) intravenosa, con medición de 17 Hidroxiprogesterona a los 30 minutos, en la cual valores superiores a 10 ngrs/ml confirman el diagnóstico. El uso de anticonceptivos orales puede afectar los resultados de estas pruebas.

Cortisol libre en orina de 24 horas. El cortisol en orina puede estar ligeramente elevado en pacientes con SOP. Cuando se encuentran valores mayores de 2 veces el valor normal, se debe sospechar un síndrome de Cushing.

Relación LH/FSH. Una relación LH/FSH igual o mayor a 2 es sugestiva de SOP, pero no se requiere para hacer el diagnóstico del mismo. Los niveles séricos de gonadotropinas pueden ser útiles en el diagnóstico de cuadros de amenorrea en relación con hipogonadismo hipogonadotrópico o falla ovárica prematura.

Resistencia a la insulina. A pesar de que la resistencia a la insulina es un fenómeno de suma importancia en la fisiopatología del SOP, encontrándose según diferentes reportes en el 50% al 70% de estas pacientes, pareciera que su detección no aporta de manera importante para la definición del pronóstico o respuesta al tratamiento. Por tal motivo, no se recomienda evaluarlo para el diagnóstico de las pacientes con SOP, ni para la definición del tipo de tratamiento.

Por el contrario, el diagnóstico de la intolerancia a la glucosa parece ser importante, ya que hay buena evidencia de que permite detectar pacientes con un mayor riesgo de mortalidad y de que es un factor de riesgo para el desarrollo de diabetes mellitus. Se ha demostrado que los cambios en el estilo de vida y algunas medidas farmacológicas pueden disminuir el riesgo de desarrollar esta última. Por ello se recomienda realizar una curva de tolerancia oral a la glucosa de 2 horas, con carga de 75 grs de glucosa, en pacientes con SOP y obesidad (IMC >27) o con historia familiar de diabetes mellitus. Una glicemia en ayunas entre 110 y 126 mgrs/dl o 2 horas postcarga entre 140 y 199 mgrs/dl, es suficiente para realizar el diagnóstico de intolerancia a la glucosa. También se recomienda en este grupo de pacientes descartar la presencia de un síndrome metabólico con la medición de la circunferencia abdominal, HDL, triglicéridos y presión arterial, además de la curva de tolerancia a la glucosa.

Las pruebas invasivas dinámicas para la evaluación de la resistencia a la insulina, como clamp insulina-glicemia, no son prácticos para la aplicación clínica. Los índices de insulina y glicemia en ayunas, como el HOMA-IR (Homeostatic model assessment) mayor de 2.6 y la relación glicemia/insulina menor de 4.5, tienen alguna correlación con las pruebas dinámicas invasivas, pero no existe consenso sobre su uso como un método validado para la detección de la resistencia a la insulina.

SOP y Reproducción

El 15% de las mujeres son diagnosticadas con SOP en algún momento de su vida reproductiva. Su afección sobre la ovulación puede llevar a que estas tengan infertilidad. Los trastornos ovulatorios son la causa del 20% de los casos de infertilidad y el SOP causa el 75-80% de los casos de anovulación. La afección ovulatoria en la mujer con SOP no es absoluta. La presentación clínica de este síndrome puede variar, teniendo épocas de anovulación total y ovulación intermitente, de acuerdo con la severidad de su presentación, de resistencia a la insulina y a variación en condiciones relevantes como el peso corporal. Por esta razón, distintas series reportan un amplio rango de infertilidad en las pacientes con SOP que oscila entre 25 y 75%.

Embarazo y SOP. La subfertilidad presente en las mujeres con SOP parece estar relacionada con la afección de la función ovulatoria, la calidad oocitaria y la receptividad endometrial causadas por alteraciones endocrinas, inflamatorias, metabólicas y/o por los efectos de la obesidad. Además, el ambiente ovárico hiperandrogénico, la hiperinsulinemia y el aumento en los picos de secreción de la hormona luteinizante, se relacionan con luteinización prematura de la granulosa y con alteraciones en la maduración nuclear y/o citoplasmática del oocito.

El SOP se asocia con un aumento en la incidencia de complicaciones obstétricas. Existe un aumento en la frecuencia de diabetes gestacional, que se da en un 40-50%, haciendo más frecuente también la macrosomía fetal. La hipertensión inducida por el embarazo y la preeclampsia ocurren en un 5%. La tasa de aborto en embarazos espontáneos de mujeres con SOP es comparable con la de la población general, y se ve aumentada cuando el embarazo se obtiene por medio de inducción de la ovulación, aunque en este caso es similar a la de las mujeres con subfertilidad de otro origen. Este aumento del riesgo de complicaciones obstétricas es mayor en las pacientes con SOP con fenotipo hiperandrogénico y no

parece ser mejorada por el uso rutinario de agentes sensibilizadores a la insulina como la Metformina.

Tratamiento de la infertilidad en la mujer con SOP.

Las características heterogéneas del SOP han causado importantes puntos de controversia tanto en su diagnóstico como en su tratamiento, desde el punto de vista reproductivo y metabólico. Como ya mencionamos, la reunión de consenso de Rotterdam permitió resolver estas controversias sobre el diagnóstico, el cual hoy en día está claro cómo hacerlo. Para efectos de las controversias a nivel de tratamiento de las pacientes con SOP con infertilidad, se realizó una nueva reunión de consenso en Thessaloniki (Grecia) en el año 2007, donde con base en la evidencia médica disponible, se llegó a varias conclusiones sobre las líneas de tratamiento adecuadas para el manejo de estas pacientes.

Se definió como adecuado un enfoque de tratamiento de la infertilidad en la paciente con SOP, de carácter progresivo en complejidad. Antes de cualquier intervención terapéutica, se recomienda realizar cambios en el estilo de vida, enfocados a la disminución de peso en pacientes con sobrepeso y a introducir hábitos de ejercicio rutinario. La primera línea de tratamiento debe ser el uso de Citrato de Clomifeno, agente antiestrogénico útil para realizar inducción de la ovulación de baja complejidad. En caso de que estas estrategias no sean exitosas, se debe pasar a una segunda línea de tratamiento con el uso de inducción de ovulación de mayor complejidad con gonadotropinas exógenas o con el uso del taladreo ovárico laparoscópico (Drilling ovárico). Finalmente, si no se da el embarazo mediante las modalidades de tratamiento descritas, se considera que la tercera línea de tratamiento debe ser la fertilización in vitro. Cabe anotar que este enfoque de tratamiento no es rígido y que las características de cada caso, específicamente hablando de otras causas de infertilidad asociadas, edad, mayor riesgo obstétrico, entre otras, pueden

hacer variar el orden en que se utilicen dichas estrategias.

Cambios en estilo de vida. La obesidad se asocia con trastornos ovulatorios y complicaciones obstétricas como el aborto, la preeclampsia y la diabetes gestacional, entre otras. También disminuye la respuesta ovárica a la estimulación con Citrato de Clomifeno, gonadotropinas y la restitución de la función ovulatoria luego del taladreo ovárico. La disminución del 5% al 10% del peso corporal en mujeres con sobrepeso y SOP puede llevar a la restitución de la función ovulatoria y al embarazo espontáneo. Incluso se mejora la respuesta a la inducción de la ovulación en estas pacientes. La dieta en las mujeres con SOP idealmente debe ser hipocalórica, con una carga de glucosa reducida y con una disminución de al menos 5% del peso corporal.

El ejercicio físico se recomienda en las mujeres con SOP y obesidad. La combinación del ejercicio con dieta para disminución del peso está asociada con un mejor mantenimiento de la reducción de peso en el largo plazo. Se debe aclarar que no existe evidencia clara de que el ejercicio, sin reducción del peso corporal, tenga un efecto positivo en la mujer con SOP.

El uso de la cirugía bariátrica y de las dietas asistidas farmacológicamente con medicinas como el Orlistat y la Sibutramina, tienen un efecto adyuvante positivo en el manejo de mujeres con SOP y obesidad mórbida.

Los cambios del estilo de vida con disminución de peso, ejercicio físico intenso, dietas con apoyo farmacológico o cirugía bariátrica, deben realizarse antes del uso de la inducción de la ovulación y de la búsqueda del embarazo, ya que no se sabe a ciencia cierta el efecto que estos pueden tener sobre el embarazo temprano.

Citrato de Clomifeno (CC). El CC es la primera línea de tratamiento en la paciente con SOP. Su acción



antiestrogénica con el bloqueo de los receptores estrogénicos a nivel hipotalámico, evita que se dé el mecanismo de retroalimentación negativa que generan los estrógenos sobre la liberación de FSH a nivel central, manteniendo niveles elevados de esta última, lo que lleva a una estimulación ovárica con niveles suprafiológicos de FSH endógena. Su utilidad en el tratamiento de las pacientes con SOP se basa en su bajo costo, poca necesidad de monitoreo, pocos efectos secundarios, forma de administración cómoda por vía oral y seguridad comprobada después de muchos años de uso clínico.

La respuesta terapéutica al CC en las pacientes con SOP está condicionada por algunas características particulares como la edad, el índice de masa corporal (IMC) y el hiperandrogenismo. Pacientes con edad reproductiva avanzada, obesidad con IMC elevado y con un índice de testosterona libre elevado, parecen no responder adecuadamente al manejo con CC y pueden ser buenas candidatas para ser tratadas con gonadotropinas o incluso con fertilización in vitro.

La dosis inicial del CC es de 50 mgrs por día por 5 días, iniciando entre el 2do y 5to día del ciclo. Su vida media es prolongada (aprox 10-14 días), por lo que su efecto de estimulación ovárica se mantiene luego de suspendido, abarcando la totalidad de la fase folicular. En caso de no obtener resultados, su dosis puede aumentarse hasta 150 mgrs por día. Por encima de esta dosis no parece obtenerse una mejor respuesta. No existe evidencia contundente que demuestre que el seguimiento ecográfico mejore las tasas de embarazo con el uso de este medicamento. Es recomendable realizar al menos seguimiento en el primer ciclo de tratamiento, para determinar la dosis adecuada para cada paciente en particular. No hay evidencia de que asociar el CC a la administración de HCG, una vez alcanzada la madurez folicular, mejore las tasas de éxito. Es recomendable realizar un máximo de 6 ciclos de tratamiento con CC y pasar a una segunda línea de tratamiento, en caso de no haber

logrado el embarazo. El uso rutinario de Metformina o Dexametasona en conjunto con el CC no parecen mejorar las tasas de éxito en el tratamiento.

Los efectos secundarios más comunes del CC son la cefalea, las oleadas de calor y los trastornos visuales, pero en general es un medicamento muy bien tolerado y seguro. Sus efectos antiestrogénicos sobre el moco cervical y el endometrio no parecen estar relacionados con la dosis y son más bien un fenómeno idiosincrático, del cual no hay evidencia clara que afecte la posibilidad de embarazo en los ciclos ovulatorios.

Aproximadamente un 75-80% de las pacientes con SOP tratadas con CC van a ovular como respuesta al tratamiento. Por cada ciclo de ovulación exitosa aproximadamente un 22% van a lograr el embarazo, para un acumulado de pacientes embarazadas de 50-60% al cabo de 6 ciclos de tratamiento. La tasa de embarazo múltiple es menor del 10%.

Otros agentes con acción

antiestrogénica. Tanto el Tamoxifeno como el Letrozol han sido propuestos y utilizados como alternativas de uso oral para la inducción de ovulación en mujeres con SOP.

El **Tamoxifeno** es un modulador selectivo de los receptores de estrógenos. Como el CC, actúa ocupando competitivamente los receptores de estrógenos a nivel hipotalámico, lo que genera una percepción central de caída estrogénica, aumentando así la secreción endógena de gonadotropinas y, en consecuencia, generando estimulación de la ovulación. Pareciera que, a diferencia del CC que tiene también efectos antiestrogénicos a nivel endometrial y en la producción de moco cervical, el Tamoxifeno actúa como un agonista de los receptores estrogénicos endometriales y en la mucosa vaginal. El Tamoxifeno parece generar tasas de ovulación similares a las que se logran con el CC, pero con mayores tasas de embarazo, gracias a la ausencia del adelgazamiento endometrial característico de la respuesta al CC.

El **Letrozol** es un inhibidor de la aromatasa que bloquea la conversión de andrógenos en estrógenos, más específicamente de testosterona y androstenediona en estradiol y estrona, respectivamente. Por esta razón disminuye la biosíntesis de estrógenos, evitando así el mecanismo de retroalimentación negativa a nivel central y aumentando la secreción de gonadotropinas en la hipófisis, con la consecuente estimulación de la ovulación. En general se utiliza del día 3 a 7 del ciclo y una vez suspendido, su vida media corta permite que se aumente drásticamente la producción estrogénica y se restablezca la retroalimentación negativa, llevando a la atresia a los folículos no dominantes y permitiendo, en la mayoría de los casos, una inducción monofolicular, acompañada de un endometrio adecuadamente proliferado. Algunos reportes iniciales de efectos teratogénicos del Letrozol no han sido corroborados.

A pesar de sus aparentes bondades y utilidad en la inducción de la ovulación con estos dos agentes antiestrogénicos, la evidencia que los soporta es aún limitada y su utilización en la estimulación ovárica se considera de uso "off label" (fuera de etiqueta, "no oficial", "no autorizado").

Agentes sensibilizadores a la insulina.

El uso de estos agentes ha sido de interés en las pacientes con SOP, debido al papel preponderante de la resistencia a la insulina en este síndrome. La gran mayoría de los estudios se han enfocado en la Metformina, una biguanida, debido a que se trata de una medicina tipo B, más segura en el embarazo que las Tiazolidinedionas, como la Pioglitazona o Rosiglitazona, que son medicinas tipo C, asociadas además con toxicidad hepática y morbilidad cardiovascular.

A pesar de los hallazgos alentadores iniciales con el uso de la Metformina en pacientes con SOP, la evidencia consolidada no demuestra un efecto positivo con el uso rutinario de este medicamento. A pesar de que los niveles séricos de insulina basal se disminuyen en las pacientes que la utilizan, no ocurre en ellas una disminución significativa

del IMC. Llamativamente, las pacientes con SOP tratadas con CC como único fármaco tienen una tasa significativa mayor de ovulación y embarazo que las pacientes tratadas solo con Metformina. Incluso adicionar de manera rutinaria la Metformina al CC, no ha demostrado un aumento significativo en las tasas de ovulación y embarazo frente al uso del CC únicamente. Esta parece tener un papel útil en las pacientes con SOP y obesidad mórbida (IMC >35), con resistencia al CC o con intolerancia a la glucosa. La evidencia de que el uso de Metformina durante el embarazo puede disminuir las tasas de aborto espontáneo y las complicaciones obstétricas no ha sido corroborada. Por lo tanto, se recomienda suspender el uso de este medicamento una vez se logre el embarazo.

Gonadotropinas. El objetivo de la inducción de la ovulación con gonadotropinas en la paciente con SOP, es aumentar el nivel de FSH circulante hasta alcanzar el umbral o punto de disparo en el cual se inicia el desarrollo folicular. La sensibilidad de la respuesta ovárica a las gonadotropinas es marcadamente mayor que al CC, por lo cual las dosis que se utilizan de esta medicina han sido reducidas paulatinamente en las pacientes con SOP, intentando obtener respuestas monofoliculares que permitan que se obtenga un embarazo único, tratando así de evitar los embarazos múltiples que conllevan un mayor riesgo para la madre y los fetos.

Existen 2 protocolos para el uso de gonadotropinas en la inducción de la ovulación con mujeres con SOP. El primero es el protocolo clásico conocido como "Step Down" o dosis descendente, el cual es más fisiológico, simulando los mayores niveles de FSH en la fase folicular inicial y su disminución por retroalimentación negativa a medida que aumentan los niveles de estradiol e inhibina B, mientras progresa la fase folicular. Este protocolo es sumamente útil en las pacientes con función ovárica normal, no obstante en las pacientes con SOP puede asociarse con un mayor riesgo de respuesta ovárica multifolicular,

síndrome de hiperestimulación ovárica y embarazo múltiple, por lo cual no es el ideal. El segundo protocolo es el "Step Up" o dosis ascendente. En este la dosis inicial de FSH es baja y solo se aumenta en la medida que no se observe respuesta ovárica o desarrollo folicular. La modalidad más segura de este protocolo recomienda el uso de una dosis inicial muy baja (37.5 a 50 UI de FSH) por 7 a 14 días; si el monitoreo ecográfico demuestra respuesta ovárica o desarrollo folicular, la dosis se mantiene, pero si ocurre lo contrario, esta se aumenta en un 50% y así sucesivamente cada semana hasta obtener la respuesta esperada. Esta variante se conoce como protocolo de baja dosis crónico y a pesar de que puede ser dispendioso, largo y más costoso, se considera la forma ideal y más segura de realizar la inducción de ovulación con gonadotropinas en la mujer con SOP. Con esta modalidad de inducción se alcanzan tasas de ovulación de aproximadamente 70% y de embarazo cercanas al 20% por ciclo de tratamiento.

Esta modalidad terapéutica requiere de un monitoreo ecográfico más exhaustivo para evitar las respuestas ováricas multifoliculares. Se considera que la respuesta monofolicular ideal es aquella en la cual se obtiene un folículo >16 mms, en ausencia de otros folículos >12 mms. Es pertinente cancelar el ciclo de inducción y evitar el embarazo en caso de tener una respuesta con más de 2 folículos >16 mms o con más de un folículo >16 mms acompañado de más de 2 folículos >14 mms.

El nivel de estradiol sérico también puede ser útil en la definición de riesgo de embarazo múltiple e hiperestimulación ovárica. Existen distintos conceptos sobre el nivel por encima del cual se debe cancelar un ciclo de inducción de la ovulación, pero el más conservador y seguro recomienda la cancelación cuando se exceden niveles de 1000 pgrs/ml.

El enfoque de la paciente con SOP con inducción de la ovulación con CC por 6 ciclos como primera línea de tratamiento y luego con 6 ciclos de gonadotropinas

como segunda línea, ha demostrado generar tasas de embarazo acumulativas cercanas al 70%.

Taladreo ovárico (Drilling). El taladreo ovárico es la versión más evolucionada, menos invasiva y más práctica de la cuña ovárica utilizada por Stein y Leventhal en 1935. Esta se realiza por vía laparoscópica con el uso de energía monopolar o laser, generando un daño tisular a nivel del estroma ovárico y disminuyendo así la producción de andrógenos y su consecuente aromatización periférica que los convierte en estrona. La disminución en los niveles de estrona genera una caída en la secreción de LH y un aumento en la secreción de FSH.

Esta técnica está indicada en las mujeres con SOP que son resistentes a la acción del CC. También es una opción en estas pacientes que son llevadas a una laparoscopia para evaluación del factor tuboperitoneal, como parte del proceso diagnóstico de la infertilidad. Desde el punto de vista logístico, puede ser una estrategia útil en las pacientes con SOP que por condiciones geográficas o sociales no tienen acceso a un monitoreo adecuado durante la inducción de la ovulación. Por último, no parece ser adecuado utilizarlo para el manejo de otros aspectos del SOP, diferentes a los trastornos ovulatorios. Solo está indicado en el manejo de la infertilidad relacionada con el SOP.

Se recomienda realizar entre 4 y 10 punciones, con una duración de 4 segundos y a 40 watts de potencia con energía monopolar. Excederse en la dosis de energía se ha asociado con una mayor incidencia de falla ovárica prematura y adherencias periováricas. No se recomienda repetir el taladreo ovárico, si este no es exitoso en términos de ovulación o embarazo.

Esta modalidad de tratamiento del SOP se asocia con una tasa acumulada de embarazo de hasta 40% en un período de 6 meses luego de la cirugía. Hay que tener en cuenta que hasta un 50% requieren de tratamiento coadyuvante



con CC o gonadotropinas, que se deben iniciar si no ha ocurrido la ovulación en los primeros 3 meses luego de la cirugía. Las tasas de embarazo y nacido vivo con el uso del taladreo ovárico versus la inducción de la ovulación con gonadotropinas en mujeres con resistencia al CC, son similares. Como valor agregado, el taladreo ovárico se asocia con una tasa drásticamente menor de embarazos múltiples y la ausencia del síndrome de hiperestimulación ovárica. Por esta razón se considera una muy buena opción como segunda línea de tratamiento en la paciente con SOP.

Fertilización in vitro (FIV). La fertilización in vitro se considera una tercera línea de tratamiento en la paciente con SOP. Se debe considerar en pacientes sin respuesta al manejo con inducción de ovulación con CC o gonadotropinas y/o al tratamiento quirúrgico con taladreo ovárico. Puede ser el tratamiento de

elección inicial en caso de que la paciente con SOP tenga otras causas de infertilidad asociadas, como trastornos a nivel del semen, endometriosis severa y/o un factor tuboperitoneal.

La FIV permite controlar el número de embriones a transferir y de esta manera es una estrategia muy útil en la disminución de la tasa de embarazo múltiple mediante la transferencia selectiva de un solo embrión. De esta manera se obtiene una tasa de embarazo cercana al 35%, y prácticamente se elimina la posibilidad de tener un embarazo múltiple. Los nuevos protocolos de estimulación ovárica, con el uso de gonadotropinas y antagonistas de la GnRH, disminuyen la posibilidad del síndrome de hiperestimulación ovárica severo. Otras estrategias como la eliminación del uso de la HCG como método para disparar la ovulación (trigger ovárico), utilizando agonistas de la GnRH en su reemplazo y/o la criopreservación

de oocitos o embriones para evitar la transferencia embrionaria en fresco y realizarla en un ciclo subsiguiente, permiten también minimizar el riesgo del síndrome de hiperestimulación ovárica. Se ha comprobado que las pacientes con SOP tienen tasas de embarazo por FIV similares a las pacientes con otros tipos de causas de infertilidad. Esto refuerza que la FIV es una opción útil en este grupo de pacientes.

En conclusión, existen múltiples estrategias para vencer la infertilidad en la mujer con SOP. El desarrollo de nuevos tratamientos permite que la gran mayoría de estas mujeres logre llegar a tener un embarazo exitoso. Su uso adecuado debe, no solo propender por esto, sino también por evitar complicaciones que hoy en día son comunes, como el embarazo múltiple y el síndrome de hiperestimulación ovárica.

Bibliografía

1. Fauser BC, et al. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. *Fertil Steril* 2012;97:28-38.
2. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2004;81:19-25.
3. Thessaloniki ESHRE/ASRM sponsored PCOS consensus workshop group. Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2008;89:505-22.
4. Zawadzki JK, Dunaif A. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: towards a rational approach. In: Dunaif A, Givens JR, Haseltine F, eds. *Polycystic ovary syndrome*. Boston: Blackwell Scientific, 1992: 377-84.
5. Thomas MB, Stephen F. The link between polycystic ovary syndrome and both type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Women's Health*. 2012;8(2): 147-154.
6. Polycystic Ovary syndrome: Diagnosis and management. *Clin Med Res*. 2004 February. 2(1): 13-27.
7. Lakhbir KD, et al. Tamoxifen: An alternative to clomiphene in women with polycystic ovary syndrome *J Hum Reprod Sci*. 2011 May-Aug; 4(2): 76-79.
8. Misso ML, et al. Aromatase inhibitors for PCOS: a systematic review and meta-analysis. *Hum. Reprod. Update* (May/June 2012) 18 (3): 301-312.
9. Goodman NF, et al. American Association of clinical endocrinologists, american college of endocrinology and androgen excess and PCOS society disease state clinical review: guide to the best practices in the evaluation and treatment of polycystic ovary syndrome. *Endocrine Practice*: November 2015 21(11): 1291-1300.
10. Sirmans SM, Pate KA. Epidemiology, diagnosis and management of polycystic ovary syndrome. *Clin Epidemiol*. 2014; 6: 1-13.