



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

PROGRAMA ÚNICO DE ESPECIALIZACIONES MÉDICAS

FACULTAD DE MEDICINA

**TASA DE EMBARAZO ACUMULADO COMPARANDO 3 PROTOCOLOS DE
INDUCCIÓN DE OVULACIÓN EN PACIENTES CON SINDROME DE OVARIO
POLIQUÍSTICO.**

TESIS
QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:
ESPECIALISTA EN
BIOLOGÍA DE LA REPRODUCCIÓN HUMANA

PRESENTA:
DR EFREN PERAZA MANJARREZ

TUTOR:
DR. PABLO DÍAZ SPINDOLA
BIOLOGÍA DE LA REPRODUCCIÓN HUMANA

FECHA: 29 DE FEBRERO 2016



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

ÍNDICE

TEMA	PÁGINA
1.0 Justificación	4
2.0 Marco teórico	6
3.0 Planteamiento del problema	34
4.0 Hipótesis	36
5.0 Objetivos	37
5.1 Objetivo principal	37
5.2 Objetivo secundario	37
6.0 Material y métodos	38
6.1 Diseño del estudio	38
6.2 Población y muestra	38
6.3 Análisis de estudio	38
7.0 Criterios de selección	39
7.1 Criterios de inclusión	39
7.2 Criterios de exclusión	39
7.3 Criterios de eliminación	39
8.0 Instrumentos y procedimientos	40
9.0 Resultados	43
10.0 Discusión	51
11.0 Conclusiones	57
12.0 Bibliografía	58

Agradecimientos

En primer lugar agradezco a Dios por darme la oportunidad de tener un logro más, pero sobre todo por poder compartirlo con toda mi familia y seres queridos, a quienes agradezco siempre su gran apoyo y a quien debo todos mis éxitos.

Un agradecimiento muy especial a mi esposa Viridiana por su gran paciencia durante estos dos largos años y a mi hija Lucia por ser la luz de cada día.

A mis padres, esto no habría sido posible sin su apoyo siempre incondicional.

A mis hermanos por estar siempre a mi lado.

A mi abuelo Carlos por estar siempre pendiente de cada peldaño que subo.

A mi maestro y amigo Dr. Pedro Galache por su invaluable aportación a mi formación, por sus consejos y compañía en este periodo.

Al Dr. Pablo Díaz quien asesoró este trabajo con paciencia.

A todos mis maestros: Dr. Roberto Santos, Dr. Víctor Batiza, Dra. Ashanti Aguilar, Dr. Julio Rosales, Dr. Iram Obeso, Dr. Alberto Dávila, Dr. Rogelio Montemayor, Dr. Eleazar Vargas, Genaro García, y a todos los que colocaron un granito de arena más en mi formación.

A todo el personal entre ellos Maestras María y Mercedes, Biólogos Samuel y Oswaldo, enfermeras Rosario Coronete, Leslie, y ya que no me es posible nombrar a todos, sepan que les tengo un cariño muy especial.

Este es un gran logro para mí y todos ustedes formaron parte de el: GRACIAS

1.0 JUSTIFICACIÓN

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) la infertilidad se define como una enfermedad reconociendo de esta manera que la salud de las personas afectadas, así como su entorno familiar, se ven seriamente dañadas; desafortunadamente, algunos países aun consideran la fertilidad como una cuestión de anhelos o deseos personales y por ello, no le otorgan suficiente prioridad en los problemas de salud de la mujer. De acuerdo con la OMS la infertilidad tiene una incidencia cercana al 10% de las parejas en edad reproductiva. Esta cifra equivale a 80 millones de mujeres en el mundo, de las que más de 13 millones se encuentra en México y América latina.¹

La infertilidad es una enfermedad que crece a tasa constantes y que en las parejas provoca un desgaste físico, económico y emocional muy importante. En México se registran 180.000 casos nuevos cada año, según datos del INEGI. Una de las principales causas de infertilidad es el denominado síndrome del ovario poliquístico (SOP) una alteración endocrina que afecta al 4-10% de la población de mujeres en edad reproductiva (en Estados Unidos). Debido a la variabilidad de fenotipos, los criterios utilizados para identificar los casos índices y los miembros afectados de una familia difieren, al igual que el consenso en cuanto a su transmisión. Este síndrome se caracteriza por una disfunción endócrino-ovárica siendo sus principales características el hiperandrogenismo y ovarios Poliquísticos morfológicamente. Sus manifestaciones clínicas incluyen: Irregularidades menstruales, signos de hiperandrogenismo (acné y/o hirsutismo) y obesidad, presentando un aumento en la comorbilidad como obesidad, y diabetes mellitus 2.²

La mayoría de las pacientes con SOP presentan durante su etapa reproductiva anovulación crónica, que suele asociarse a sangrados uterinos disfuncionales e infertilidad. Esta última puede tratarse con la reducción de peso mediante dieta hipocalórica y ejercicio físico-y diferentes esquemas terapéuticos de tipo médico

que involucran el riesgo de hiperestimulación ovárica y de embarazos múltiples o procedimientos quirúrgicos no exentos de riesgos, tales como las adherencias e insuficiencia ovárica.²

Las pacientes anovuladoras en tratamiento de infertilidad con inducción de ovulación e inseminación intrauterina pueden esperarse tasas de embarazo acumuladas de un 70-75% durante 6-9 ciclos.³

Sin embargo, aunque existen diversos tratamientos al respecto, no todos son funcionales, por la complejidad de la patología, es por ello que es fundamental contrastar los criterios de éxito y principales abordajes, para la resolución de la infertilidad por SOP; además una vez que la paciente logra un embarazo, la tasa de abortos alcanza aproximadamente un tercio del total de embarazos, que corresponde al doble de la tasa de abortos tempranos descritos en la población general (12-15%).¹ En los embarazos ya establecidos y en curso, la morbilidad es mayor a la observada en la población general, sobre todo si la paciente es obesa. Las patologías observadas incluyen: pre-eclampsia, parto prematuro y mortinato, con lo cual la mortalidad perinatal aumenta en 1,5 veces. Debido a que la mayoría de estas pacientes tienen resistencia a la insulina, el riesgo de diabetes gestacional aumenta. Por el mismo fenómeno puede observarse un mayor porcentaje de niños macrosómicos o por el contrario niños pequeños para la edad gestacional, los cuales según estos mismos autores corresponden al 30% de los niños nacidos de término de madres portadoras de SOP.²

Por lo anterior el presente estudio se plantea la siguiente pregunta investigativa:

¿Existen diferencias entre la tasa de embarazo acumulado entre los grupos de mujeres con síndrome del ovario poliquístico, manejados con los principales inductores de ovulación (citrato de clomifeno, inhibidores de aromataza y gonadotropinas) en baja complejidad dentro de un Centro de Alta Especialidad?

2.0 MARCO TEÓRICO

INTRODUCCION

La OMS define a la infertilidad como una enfermedad del sistema reproductivo que se caracteriza por la no concepción de un embarazo clínico tras 12 meses o más de relaciones sexuales habituales sin anticoncepción. Esta es la definición que emplea la Sociedad Española de Fertilidad (SEF), la Asociación Americana de Medicina de la Reproducción (ASRM) y la Sociedad Europea de Reproducción Humana y Embriología (ESHRE).¹

La anovulación crónica es la principal causa de infertilidad humana. Se origina por una alteración del funcionamiento del eje hipotálamo-hipofisario-ovárico.^{1,3}

La Organización Mundial de la Salud clasifica los trastornos de ovulación en tres grupos. Las pacientes del grupo I, con insuficiencia hipotálamo-hipofisaria o hipogonadismo hipogonadotropo, presentan oligomenorreas o amenorreas y concentraciones séricas normales o bajas de gonadotropinas. La disfunción hipotálamo-hipofisaria constituye el grupo II, que incluye el síndrome de ovario poliquístico (SOP). La insuficiencia ovárica es la responsable de trastornos de ovulación del grupo III, caracterizados por hipogonadismo hipergonadotropo.¹

El síndrome de ovario poliquístico (SOP) es un estado hiperandrogénico que ocasiona alteraciones de la fertilidad y la menstruación en mujeres en edad fértil. El tratamiento se ha centrado en intervenciones ginecológicas y endocrinológicas para modificar estas alteraciones, las cuales junto con el fenotipo de exceso de hormonas androgénicas provocan el cuadro clínico clásico y motivan la búsqueda de atención. Sin embargo, cada vez se apoya más el papel de diferentes factores como la obesidad y la resistencia a la insulina.²

Hasta llegar a los conocimientos que actualmente se tienen sobre el SOP, se observan a lo largo de la historia una serie de eventos que merecen ser reseñados de manera cronológica. En 1844 Chéreau describió la existencia de cambios escleroquísticos en el ovario humano, aproximadamente 90 años antes de la aparición del trabajo clásico de Stein y Leventhal en 1935, en el que se definió el complejo sindrómico caracterizado por oligomenorrea, obesidad e hirsutismo, asociado a la existencia de ovarios de naturaleza poliquística.^{4,5} Estos mismos autores describieron por primera vez la eficacia de la resección en cuña de estos ovarios obteniendo la regulación del ciclo de las pacientes e incluso embarazos. En el año 1976 Rebar describió la inadecuada secreción de gonadotrofinas en el SOP destacando los niveles elevados de hormona luteinizante (LH) y en 1980 Burghen describió por primera vez la asociación de este síndrome con la presencia de resistencia a la insulina. Swanson describió por primera vez los hallazgos ecográficos de la mujer con SOP en 1981, pero fue solamente después de que Adams definiera los criterios diagnósticos en 1985 cuando el diagnóstico ecográfico del ovario poliquístico llegó a ser aceptado.^{6, 7, 8}

En abril de 1990, durante la conferencia sobre SOP, el National Institute of Health (NIH) en Bethesda estableció como criterios diagnósticos del síndrome la disfunción menstrual (oligo/anovulación), la presencia de clínica de hiperandrogenismo (hirsutismo, acné y alopecia androgénica) o niveles de andrógenos elevados en la sangre y la exclusión de otras alteraciones hormonales, como la hiperprolactinemia, la hiperplasia suprarrenal no clásica y los trastornos tiroideos. Esta definición no contemplaba en ningún momento la apariencia ecográfica de los ovarios de estas pacientes, aspecto que autores europeos como Balen han remarcado como de gran interés.⁹

En mayo de 2003 se produjo otro acontecimiento importante que merece ser señalado, ya que en una reunión de expertos que tiene lugar en Rotterdam se establecen unos nuevos criterios diagnósticos para el SOP, que son los vigentes

en la actualidad: presencia de oligo y/o anovulación, signos clínicos y/o bioquímicos de hiperandrogenismo y ovarios de apariencia ecográfica poliquística (se exige por lo menos alguno de estos dos criterios: presencia de 12 o más folículos de 2 a 9 mm de diámetro y volumen ovárico superior a 10 cm³). Se llegó al consenso que la presencia de dos de los criterios establecidos sería suficiente para el diagnóstico de SOP.¹⁰

En el momento actual, la opinión mayoritaria entre los expertos es que la anomalía en la producción y el metabolismo de los andrógenos constituye el punto clave para la definición del SOP. Éste se caracteriza por la existencia de anovulación crónica (con su expresión clínica en forma de oligomenorrea o amenorrea y esterilidad) asociada a hiperandrogenismo, que se pone de manifiesto por el exceso de andrógenos ováricos o suprarrenales circulantes y por la presencia de hirsutismo y acné. La presencia de resistencia a la insulina constituye un hecho acompañante frecuente que podría agravar las manifestaciones clínicas citadas y también determinar riesgos a largo plazo en la salud de las pacientes. El cuadro suele comenzar en torno a la menarquia y representa la forma más frecuente de anovulación crónica hiperandrogénica, cuyas otras causas, especialmente la hiperplasia suprarrenal congénita, hay que excluir para el diagnóstico. Las indicaciones para investigar si existe anovulación son¹¹:

- Trastornos menstruales de cualquier tipo predominando la oligomenorrea o amenorrea.
- Sospecha por datos obtenidos en una historia clínica detallada. (Ejemplo, datos que sugieran estrés agudo o crónico)
- Datos sugerentes por el examen físico. (Ejemplo: signos de alteraciones endocrinas, metabólicas, etc.)
- Alteraciones en el peso corporal como obesidad o desnutrición.

- Trastornos psicológicos como anorexia o bulimia.
- Enfermedades inmunológicas como lupus eritematoso sistémico o síndrome de anticuerpos antifosfolípidos.
- Datos sugestivos de endocrinopatías como hipotiroidismo, hiperprolactinemia o hiperandrogenismo. Enfermedades sistémicas como diabetes mellitus, síndrome de Cushing o insuficiencia renal.
- Toxicomanías como alcoholismo, tabaquismo o drogadicción.
- Fármacos que alteren el eje hipotálamo-hipófisis-ovario como los progestágenos de depósito.
- La determinación de progesterona sérica a mitad de la fase lútea es suficiente para corroborar o descartar anovulación.
- No deberá tratarse ningún caso de anovulación hasta no tener un diagnóstico etiológico ya que inicialmente es necesario descartar padecimientos potencialmente letales o que generen secuelas.

EPIDEMIOLOGÍA

Es muy difícil establecer la prevalencia del SOP, ya que depende de los criterios diagnósticos utilizados para su determinación. Si tenemos en cuenta los criterios aceptados en Rotterdam,¹² en los que se ha destacado el aspecto ecográfico de los ovarios, es fácil suponer que podríamos realizar diagnósticos por «exceso» del síndrome. Hay que considerar que los ovarios de apariencia poliquística (OAP) están presentes en un 15-20% de las mujeres sanas y alcanzan la máxima prevalencia (30-40%) en la época peripuberal. En este grupo de pacientes el diagnóstico queda expensas de demostrar la existencia de un hiperandrogenismo clínico o analítico. Respecto a la sintomatología, no existen pruebas objetivas que determinen sensible y específicamente qué población es o no hirsuta. Las evaluaciones en el mejor de los casos son subjetivas y semicuantitativas y están basadas en sistemas de puntuación no validados en las diferentes comunidades. A ello se ha de añadir que existen diferencias

étnicas considerables respecto al índice de pilosidad; por ejemplo, resulta muy diferente en poblaciones como la mediterránea, la nórdica o la oriental.^{13, 14}

Se estima que el SOP ocurre en 4% de las mujeres en edad fértil, sin embargo, otras publicaciones reportan una prevalencia de hasta 10 % en poblaciones con mayor riesgo, lo que lo convierte en la forma más común de infertilidad anovulatoria. En México, un estudio de 150 mujeres encontró una prevalencia de síndrome de ovario poliquístico de 6 %.^{15, 16, 17}

Este síndrome se presenta con mayor frecuencia en mujeres con obesidad y con diabetes,^{18,19} ambos relacionados con la resistencia a la insulina. Es importante resaltar que la prevalencia de obesidad en México se ha incrementado rápidamente como consecuencia de los estilos de vida sedentarios y el elevado consumo de azúcares refinados y grasas saturadas.¹⁸ La Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de 2006 indicó una prevalencia de sobrepeso y obesidad cercana a 70 % en mujeres mayores de 20 años. El incremento progresivo en su prevalencia es acompañado por un incremento en sus complicaciones y condiciones asociadas.^{16,}

ETIOPATOGENIA

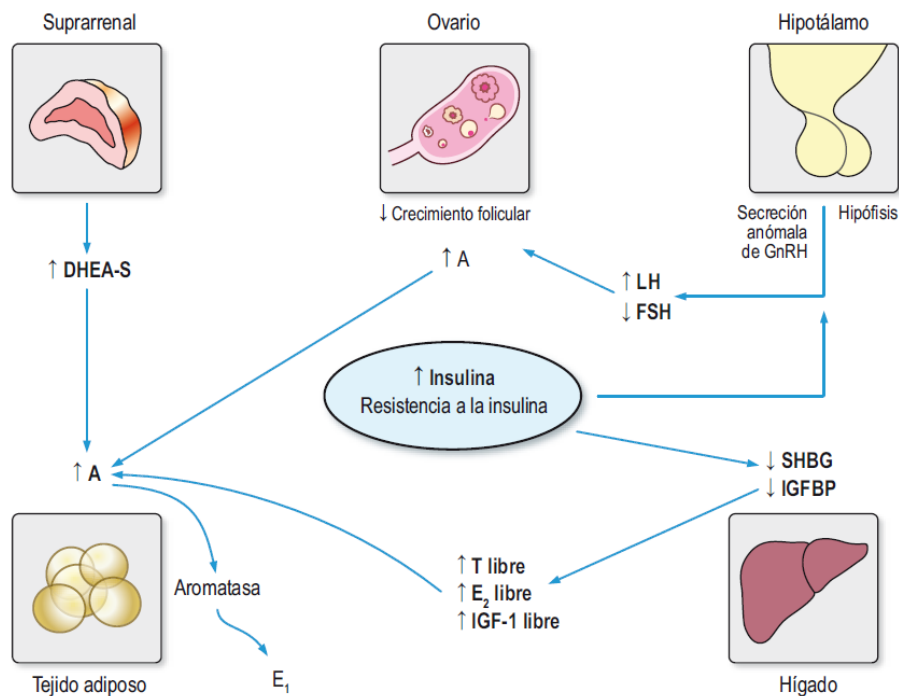
La hipótesis patogénica más aceptada en la actualidad indica que, sobre unos ovarios de morfología poliquística, la influencia de factores como obesidad, insulinoresistencia, estrés y disregulación dopaminérgica sería capaz en algunas pacientes de que se desarrollara el síndrome clínico en toda su expresión (figura 1). Si aceptamos esta teoría está claro que podrán adoptarse medidas «preventivas» en aquellas pacientes con patrones ecográficos compatibles, disminuyendo así la posibilidad de desarrollar el síndrome.²⁰

Aunque las características morfológicas de la poliquistosis ovárica se atribuyeron inicialmente a los cambios anatomopatológicos en los ovarios que impedían la ovulación, se acepta ahora que reflejan la alteración del medio endocrino por la anovulación crónica. A diferencia del patrón cíclico de concentraciones hormonales que se produce durante el ciclo normal, el medio endocrino de las mujeres con anovulación crónica se caracteriza por un «equilibrio fijo» en el que las concentraciones de esteroides sexuales y gonadotropinas varían relativamente poco, en comparación. La producción media diaria de andrógenos y estrógenos está aumentada en las mujeres con SOP (testosterona, androstenediona, deshidroepiandrosterona, sulfato de deshidroepiandrosterona, 17 α -hidroxiprogesterona (17-OHP) y estrona. Los resultados del tratamiento con un agonista de acción prolongada de la GnRH (con el fin de inhibir la producción de esteroides ováricos dependiente de las gonadotropinas) indican que los aumentos en los valores séricos de testosterona, androstenediona y 17-OHP tienen origen ovárico y dependen de la LH, mientras que los valores de DHEA y DHEAS tienen origen suprarrenal.^{3, 20}

Las concentraciones séricas de estrona están ligeramente elevadas, debido a la conversión periférica de cantidades más altas de androstenediona. Por el contrario, las concentraciones séricas de estradiol de las mujeres con SOP fluctúan, aunque generalmente permanecen dentro de los límites típicos del inicio de la fase folicular, lo que refleja un nivel bajo de producción a partir de un desarrollo folicular limitado. El medio endocrino en las mujeres con PO refleja la anovulación crónica, que puede deberse a una gran diversidad de causas. Las perspectivas actuales consideran la PO como un trastorno complejo, similar a la enfermedad cardiovascular y la diabetes mellitus de tipo 2, en las que numerosas variantes genéticas y factores ambientales interactúan, se combinan y contribuyen a la fisiopatología. No sorprende entonces que la atención se haya concentrado en identificar variantes genéticas que participan en la regulación de la secreción y acción de las gonadotropinas, de la secreción y

acción de la insulina, el control energético y de peso, la síntesis y la acción de los andrógenos.³

Figura 1 – Resumen de la patogenia del síndrome de ovario poliquístico (adaptado de Goodarzi, 2011).



A: androgenos; DHEA-S: deshidroepiandrosterona-sulfato; E1: estrona; E2: estradiol; FSH: hormona foliculoestimulante; GnRH: hormona liberadora de gonadotropina; IGF-1: factor de crecimiento insulinoide de tipo 1; IGFBP: proteína fijadora del factor de crecimiento insulinoide. LH: hormona luteinizante; SHBG: globulina fijadora de hormonas sexuales; T: testosterona.

ASPECTOS GENÉTICOS

La existencia de estigmas del síndrome en parientes de primer grado de pacientes con SOP, permite sospechar un factor hereditario mediante mutación

o sobre expresión de uno o más genes. El primer estudio genético en SOP se realizó en 1968 por *Cooper* y otros, que incluyó 18 pacientes con síndrome de Stein-Leventhal, y observaron mayor frecuencia de oligomenorrea, hirsutismo y aumento de volumen de los ovarios en las hermanas de los casos afectados, que en las hermanas de los controles.²¹ Tres años después *Givens* y cols. publican un primer reporte, en el que se describe en 2 familias mujeres de varias generaciones con hirsutismo y ovarios aumentados de volumen.²²

en 1975 *Wilroy* y otros realizan un estudio en mujeres con diagnóstico de SOP e informan que el 47 % de las hijas tenían similares características clínicas, y dentro de la descendencia masculina, el 89 % de hijos presentaron un índice LH/FSH mayor de 2²³. *Ferriman* y otros estudiaron 381 pacientes con hirsutismo y/o oligomenorrea, y un grupo control de 179 mujeres, reportan una elevada frecuencia de hirsutismo y aumento de volumen ovárico en las familiares de primer grado de las pacientes, comparadas con familiares de primer grado del grupo control, las cuales tuvieron los ovarios de tamaño normal.²⁴

En 1999 *Govind* y cols. estudiaron 29 mujeres afectadas y 10 controles, utilizando como criterio diagnóstico la presencia de ovarios poliquísticos en el ultrasonido con o sin manifestaciones clínicas o aspectos bioquímicos de SOP, de estas pacientes el 61 % de las familiares de primer grado de las mujeres afectadas y el 22 % de los familiares masculinos de primer grado, tenían aparición de calvicie antes de los 30 años.²⁵

Hague y otros encontraron que de las 52 hermanas de mujeres con SOP estudiadas, 45 (87 %) tenían imagen ultrasonográfica de ovarios poliquísticos y/o niveles elevados de andrógenos, así como el 67 % de las madres. Sin embargo, el estudio de *Lunde* y otros sólo reportan de un 6 a 15 % de familiares de primer grado afectados, estudio en el que se utilizó como criterio diagnóstico el hirsutismo y la oligomenorrea. Por otra parte, un estudio realizado más reciente en 29 mujeres con SOP y 10 controles, plantea un posible patrón de herencia autosómico dominante en esta entidad. Todos estos datos deben

analizarse con cautela, teniendo en cuenta la diversidad de criterios utilizados en el diagnóstico, el número de casos estudiados, y las poblaciones objeto de estudio.²⁶

El estudio de *Norman* y otros informó que, de 15 mujeres con SOP, 11 tenían hermanas con un ultrasonido sugestivo de poliquistosis, en 13 de las hermanas se demostraron niveles elevados de testosterona, y en 10 hiperinsulinismo.²⁷ En los Estados Unidos *Legro* y otros estudiaron 80 mujeres con SOP, y encontraron que 36 de las 80 hermanas (45 %) presentaban signos de hiperandrogenismo. Un estudio más reciente realizado en hermanas de mujeres con SOP, demostró evidencias de resistencia a la insulina en ellas, lo cual es frecuente en el SOP.

Por otra parte, hay autores que informan porcentajes más altos (93 %) de pacientes afectadas de SOP que tienen familiares de primer grado con oligomenorrea, hirsutismo o niveles de testosterona elevada.²⁸ A la luz de estas evidencias, y a pesar de la falta de uniformidad en los criterios utilizados en las investigaciones y variabilidad en las poblaciones estudiadas, hicieron pensar a la comunidad científica en la existencia de una base genética importante en la patogenia de esta entidad, por lo que, con el desarrollo de la biología molecular, se han podido identificar una serie de genes candidatos involucrados en los diferentes procesos que dan lugar a las manifestaciones que caracterizan al síndrome.

Un estudio multicéntrico investigó la presencia de una variante de LH (v LH) dada por 2 mutaciones puntuales en el gen que codifica para la cadena b de la LH en mujeres finlandesas, holandesas, británicas y estadounidenses (n= 1 466) con diagnóstico de SOP y mujeres sanas, y demostró una alta prevalencia en mujeres sanas y con SOP de esta variante. Cuando se analizó entre las poblaciones de los diferentes países estudiados la frecuencia más alta (28,9 %) fue en mujeres finlandesas con SOP, y la más baja (11,2 %) en las holandesas con igual diagnóstico, por lo que no se pudo demostrar relación causal clara con el SOP.²⁹

Lamminen y otros plantearon que una mutación activando el gen receptor de LH puede ser la causa del hiperandrogenismo en el SOP, particularmente en aquellos sujetos con concentraciones normales de LH en suero y elevados niveles de andrógenos, sin embargo, no se encontraron evidencias.³⁰

Entre los genes que se postulan para esclarecer la etiología genética del síndrome, se encuentran aquellos que codifican para enzimas que participan en la síntesis de andrógenos, 2 de estos genes son los que codifican para la enzima 17 α hidroxilasa o citocromo p450_{17 α} y para el citocromo p450_{scc}, denominados respectivamente CYP17 y CYP11a. Existen publicaciones que avalan la aumentada expresión de p450_{17 α} y p450_{scc} en las células de la teca de ovarios de mujeres con SOP.³¹

ASPECTO HIPOTÁLAMO-HIPOFISARIO

El SOP se caracteriza por una secreción inapropiada de gonadotropinas, una concentración sérica media de LH anormalmente elevada y una FSH normal o en el límite inferior de la normalidad. De ello resulta una elevación de la relación cociente LH/FSH, criterio comúnmente usado como diagnóstico. Dada la secreción pulsátil de dichas hormonas y la variabilidad de resultados según la técnica empleada para su determinación, esta relación puede variar considerablemente hasta encontrarse normal en un porcentaje variable de pacientes con este síndrome. La FSH proporciona el estímulo inicial para el desarrollo folicular y también promueve la conversión en las células de la granulosa de los andrógenos en estrógenos estimulando las enzimas con actividad aromatasa. La LH también tiene su papel en la fase folicular al inducir la producción de andrógenos por la teca e iniciar la maduración del ovocito a mitad de ciclo; en la fase lútea estimula la producción de progesterona.³²

Se observa un incremento significativo de la frecuencia y de la amplitud de la secreción pulsátil de la LH en mujeres con SOP, así como una pérdida de la aminoración nocturna de esta pulsatilidad. En pacientes sometidas a inducción de ovulación para técnicas de reproducción asistida se observó un pico de LH espontáneo y prematuro 12 h antes de la administración de HCG. Algunos autores asocian la hipersecreción de LH durante la fase folicular con la maduración prematura del ovocito, y esta alteración de la cronología de la maduración del ovocito con la alta tasa de esterilidad y aborto de las pacientes con SOP.³³

SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Con el fin de explicar la hiperpulsatilidad de la GnRH, se proponen diferentes anomalías de los neurotransmisores del sistema nervioso central que podrían controlar el oscilador hipotalámico. Entre ellos, el tono dopaminérgico, las β -endorfinas y los péptidos opiáceos, la angiotensina II, la serotonina, el neuropéptido Y, la neurotensina, la somatostatina, el factor liberador de corticotrofina, la melatonina, la noradrenalina, la oxitocina o la sustancia P. La relación entre estos factores y su importancia final en el proceso no están aclaradas.³⁴

NIVEL OVÁRICO

En el ovario normal la teca interna posee mayoritariamente receptores para la LH, que estimula la producción de andrógenos. La granulosa tiene, sobre todo, receptores para la FSH, máximos en la fase folicular hasta que el folículo está maduro. La FSH ejerce un efecto estimulante sobre el crecimiento folicular; induce la actividad aromatasa que convertirá los andrógenos tecales en estrógenos. El estradiol tiene la propiedad de amplificar todos los efectos de la

FSH, particularmente sobre la multiplicación celular, el aumento del número de receptores para la FSH y la estimulación de la actividad aromatasa. Si la actividad aromatasa de la granulosa es insuficiente, los andrógenos se convertirán en derivados 5- α reducidos no transformables que causarán a su vez la inhibición de la transformación enzimática y precipitarán la atresia folicular a través de la activación de los receptores androgénicos de la granulosa.³⁵

El SOP se caracteriza por una insuficiencia en la maduración folicular. Numerosos folículos son reclutados y, sin embargo, evolucionan hacia la atresia antes de la aparición del folículo dominante, ya sea por el desbalance gonadotrófico o por efecto de sustancias locales. También existe una disminución de la actividad aromatasa en las células de la granulosa que parece vinculada a la ausencia de maduración folicular y podría ser consecuencia, al menos en parte, de la concentración local baja de FSH, ya que es reversible bajo el efecto de la misma. Esta disminución de la actividad aromatasa implica una reducción de la conversión de los andrógenos tecales a estradiol y, como resultado, 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.³⁶

Asimismo se sugiere 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). Los factores implicados serían las hormonas sexuales esteroideas (estrógenos y andrógenos) y los factores polipeptídicos. Los factores de crecimiento, la insulina, el factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1) y el factor de crecimiento transformante beta (TGF- β) aumentarían la producción de estradiol de las células de la granulosa, mientras que el factor de crecimiento epidérmico (EGF), el factor de crecimiento transformante alfa (TGF- α), la hormona antimülleriana 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. El EGF ha demostrado una actividad inhibidora sobre la actividad aromataasa de las células de la granulosa, así como una acción inhibidora de la producción FSH dependiente de estradiol de éstas. La hormona antimülleriana, segregada por las células de la granulosa, se ha correlacionado positivamente con el número de folículos antrales y con el nivel de andrógenos.³⁷

La inhibina B es una glicoproteína segregada por las células de la granulosa de los folículos antrales y preantrales. Esta molécula, junto con el estradiol, tiene un papel en la regulación negativa de la FSH durante las fases folicular y lútea y también está implicada en la regulación paracrina ovárica. La concentración de esta sustancia se encuentra aumentada en pacientes con SOP con anovulación y sus alteraciones se relacionan con la atresia folicular observada en este síndrome; sus niveles correlacionan negativamente con el índice de masa corporal e insulinemia de estas pacientes; en cambio, la FSH y el IGF-1 lo hacen positivamente. Se necesitan más estudios para esclarecer el papel de estas sustancias en toda la cadena fisiopatológica del SOP.

Así pues, en el contexto del SOP encontramos un conjunto de anomalías ováricas e hipotálamo-hipofisarias que desarrolla un segundo círculo vicioso micro-hormonal intraovárico que conjuga una producción aumentada de andrógenos, defecto de transformación enzimática y, por tanto, déficit local de estradiol, y una posible disfunción de determinados factores polipeptídicos.³⁸

NIVEL SUPRARRENAL

Se propone un papel coadyuvante de los andrógenos suprarrenales en el desarrollo del síndrome. Los datos son algo controvertidos, ya que por un lado la tasa de DHEA-S se encuentra elevada únicamente en el 20% de los casos y los

ritmos secretores circadianos de la ACTH y del cortisol son normales. Comúnmente, en pacientes con SOP se observa una hiperrespuesta suprarrenal de los 17-cetosteroides, el DHEA-S y el cortisol al estímulo de la ACTH. ³⁹

NIVEL PERIFÉRICO

La homocisteína (HC) es un aminoácido azufrado importante en la transferencia de grupos metilos en el metabolismo celular, se sintetiza como producto intermedio del metabolismo de la metionina por acción de la enzima metionina adenosil transferasa (MAT). La metionina se puede regenerar a partir de la homocisteína por remetilación y por catálisis de la enzima homocisteína-metiltransferasa (HMT).

La homocisteinemia clásica caracterizada por la acumulación de homocisteína puede relacionarse a factores enzimáticos (defectos en vías enzimáticas) o no enzimáticas como edad, sexo, nutrición, tabaquismo, inflamación crónica, consumo de café y actividad física. Así también es considerada factor influyente en el desarrollo de enfermedades cardiovasculares y cerebro vasculares.

No sabemos realmente si los niveles de HC se encuentran alterados por el SOP o simplemente por el índice de masa corporal. Algunos autores recientemente han detectado en pacientes con SOP y resistencia a la insulina niveles elevados de homocisteína en el plasma. Este hallazgo podría explicar la mayor incidencia de aborto, así como también se ha relacionado con preeclampsia durante la gestación y como un importante factor de riesgo cardiovascular a largo plazo en este grupo de pacientes. ⁴⁰

MANIFESTACIONES CLÍNICAS.

Alteraciones menstruales

Hasta el 75-85 % de las pacientes con SOP presentan alteraciones menstruales, siendo la oligo-amenorrea y hemorragia uterina disfuncional la presentación clínica clásica de la oligo-anovulación. Aunque con frecuencia comienzan con la menarquia, algunas pacientes refieren un corto período de ciclos regulares seguido de oligoamenorrea. La prevalencia de las alteraciones menstruales disminuye cuando la paciente se aproxima a la menopausia. En ocasiones, la anovulación es subclínica, si no presenta alteraciones menstruales, por lo que se debe estudiar mediante la determinación de progesterona sérica.^{41,42,43}

Infertilidad

Se trata de otra manifestación de la disfunción ovulatoria que afecta al 60-70 % de las pacientes con SOP.⁴¹

Hiperandrogenismo

Desde el punto de vista clínico, se manifiesta como hirsutismo, acné y alopecia. El hirsutismo es la presencia de pelo terminal en la mujer con patrón masculino; la prevalencia de hirsutismo en el SOP varía según la raza, y afecta aproximadamente al 65-75 % de las pacientes. En cuanto al acné, se evidencia en el 15-25 % de las mujeres con SOP; por su prevalencia en población general, no es cierto que el SOP aumente la prevalencia de esta entidad. Finalmente, y en cuanto a la alopecia androgénica, debido a las múltiples causas de la alopecia se desconoce la prevalencia de esta manifestación en el SOP.^{41,42,43}

Obesidad

En las mujeres con SOP la incidencia de obesidad está entre 50 y 75% (IMC >30).⁴² Los andrógenos se convierten en estrona (E1) en la grasa periférica, lo

que puede favorecer la hiperplasia endometrial. La adiposidad, sobre todo central, contribuye a la resistencia insulínica.⁴¹

Acantosis nigricans

Es una manifestación clínica de la resistencia a la insulina. Se suele localizar en los pliegues del cuello, las axilas y las ingles.^{41,42,43}

DIAGNOSTICO

Los métodos de evaluación y diagnóstico del SOP han estado sujetos a constantes modificaciones y, sobre todo, han sido objeto de controversias que se han plasmado asimismo en divergencias en cuanto a las formas de actuar. La heterogeneidad del SOP ha motivado a múltiples grupos de expertos a intentar encontrar una definición basada en la evidencia y que sea útil desde un punto de vista clínico y de protocolos de investigación. La presencia de numerosos criterios lleva a definir diversos fenotipos, que presentan diferente clínica y laboratorio, los cuales difieren entre sí con respecto al riesgo metabólico.⁴⁴

Con el paso del tiempo se han establecido diversos criterios:

Criterios diagnósticos revisados de síndrome de ovario poliquístico 1999 (ambos 1 y 2)^{45,11}




1. Anovulación crónica
2. Signos clínicos y/o bioquímicos de hiperandrogenismo, y exclusión de otras etiologías.

Criterios revisados 2003 (2 de los 3)⁴⁶

1. Oligo y/o anovulación
2. Signos clínicos y/o bioquímicos de hiperandrogenismo

3. Ovarios poliquísticos y exclusión de otras etiologías (hiperplasia adrenal congénita, tumores productores de andrógenos, síndrome de Cushing)

Criterios de Rotterdam.

DEFINICIÓN DEL SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO (SOP)		
Consenso NICHD-NIH 1990 ⁽¹⁾	Consenso ESHRE/ASRM (Rotterdam 2003) ⁽²⁾	Sociedad de Exceso de Andrógenos 2006 (EAS 2006)
Debe incluir los siguientes criterios:	Debe incluir 2 de los siguientes 3 criterios:	Debe incluir los siguientes criterios:
1. Hiperandrogenismo clínico y/o bioquímico	1. Oligoanovulación	1. Hiperandrogenismo (Hirsutismo y/o hiperandrogenemia)
2. Oligoanovulación	2. Hiperandrogenismo clínico y/o bioquímico	2. Disfunción ovárica (oligoanovulación y/o fenotipo ecográfico de ovarios poliquísticos)
Exclusión de otras etiologías	3. Fenotipo ecográfico de ovarios poliquísticos	Exclusión de otras etiologías
		

Otros Criterios Diagnóstico Propuestos en el Síndrome de Ovario Poliquístico ⁴⁷

1. Secreción inapropiada de gonadotrofina
 - a) Relación elevada LH---FSH
 - b) Respuesta anormal a la prueba con agonistas GnRH
2. Hiperandrogenismo
 - a) Hirsutismo, alopecia androgénica, acné
 - b) Hiperandrogenemia
 - I. Testosterona total
 - II. Testosterona libre
3. Aspecto de los ovarios
 - a) Ovarios poliquísticos

- b) Tamaño aumentado (estroma)
- 4. Insulino resistencia
 - a) Acantosis nigricans
 - b) Medición en ayunas de insulina/glucosa
 - c) Prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTOG)
 - d) Pruebas dinámicas de sensibilidad a la insulina
 - I. Clamp euglicémico
 - II. Frequently glucose tolerance test
- 5. Anovulación crónica
 - a) Historia personal reportada
 - b) Pruebas de función ovulatoria
 - I. Gráfico de temperatura corporal basal
 - II. Determinación de LH urinaria
 - III. Determinación de progesterona sérica
 - IV. Biopsia endometrial

Nota: FSH, hormona folículo-estimulante; GnRH, hormona liberadora de gonadotropina; LH, hormona luteinizante.

TRATAMIENTO

Habiendo establecido el diagnóstico de Síndrome de ovario poliquístico, de acuerdo al fenotipo de la paciente y el deseo genésico o no, se individualizará la selección del tratamiento.

Disminución de peso.

La obesidad contribuye substancialmente a la fertilidad y los trastornos metabólicos en mujeres con síndrome de ovario poliquístico. Múltiples estudios reportan que la disminución de peso puede mejorar aspectos fundamentales del síndrome endocrino, relacionado SOP debido a la disminución de los niveles de andrógenos circulantes y la reanudación espontánea de la menstruación. La

disminución en la reducción del peso corporal se asocia con mejores tasas de embarazo, disminución del hirsutismo, así como mejoría en los niveles de glucosa y lípidos. Estudios realizados donde se utilizó fármacos para la disminución de peso, por ejemplo orlistat, un inhibidor de la absorción de lípidos, sibutramina, un agente anorexigénico, en mujeres con Síndrome de ovario poliquístico muestra mejorías similares en la función ovárica.⁴⁸

La morbilidad en mujeres obesas con SOP, quienes fueron sometidas a cirugía bariátrica, tuvieron una mejoría cercana a la normalización de sus alteraciones reproductivas y metabólicas. Estos cambios reportan una pequeña disminución de peso en un 5% de su peso inicial. La disminución de los niveles de testosterona no unida a proteína, disminuyeron después de la reducción de peso, quizá debido al aumento mediado por globulinas fijadoras de hormonas sexuales (SHBG).⁴⁹

Insulinosensibilizantes

Actualmente está bien establecido que las biguanidas son fármacos seguros y eficaces si se administran de manera adecuada. La metformina se introdujo como medicamento antihiper glucémico a principios de 1960; sin embargo, empezó a prescribirse a partir de 1993. La metformina es bien tolerada (ya que en su núcleo tiene dos grupos metilos [CH₃] unidos a un nitrógeno [N]), no se liga a proteínas, no requiere ser metabolizada por el hígado, tiene una vida media corta y se elimina por el riñón. Es diez veces menos inductora de acidosis láctica, por lo que se considera antihiper glucemiante de primera elección frente a otras biguanidas.⁵⁰

Inducción de la ovulación e Inseminación Artificial

Se busca la inducción de la ovulación y posteriormente la Inseminación Artificial (IA), si se desea incrementar la probabilidad de éxito, la indicación y aplicación de las técnicas de reproducción humana asistida (RHA) en el ámbito de los

centros asistenciales de titularidad pública se efectuará con arreglo a los siguientes criterios generales ^{51, 52}:

- Edad de la mujer mayor de 18 años.
- Edad de la mujer que no supere los 38 años.
- Existencia de un trastorno documentado de la capacidad reproductiva.
- Prioridad absoluta de la esterilidad primaria sobre la secundaria (con hijo sano).
- Consentimiento informado firmado.

Según el Servicio Andaluz de Salud (SAS), se realizará un máximo de cuatro ciclos en IA conyugal. En el caso de no responder se procederá a aplicar técnicas avanzadas de tratamiento (tales como FIV/ICSI) con los siguientes criterios:

- Fracaso previo de tratamiento mediante inseminación artificial: cuatro ciclos de tratamiento de inseminación artificial fracasados.
- Los contemplados en la Guía de técnicas de RHA del SAS.
- Edad de la mujer < 40 años.

Se considerará como máximo, a criterio médico según calidad ovocitaria, la realización de dos ciclos de tratamiento con estas técnicas ⁵¹. En el caso de las pacientes con SOP delgadas no resistentes a la insulina, por su tipo de condición, la inducción de la ovulación es el primer paso; así como también en el caso de las mujeres con diagnóstico de SOP que presenten obesidad y en las que no se ha conseguido la ovulación y/o el embarazo tras un programa de dieta y ejercicio. El objetivo de la inducción de la ovulación en mujeres con SOP se centra en lograr la formación y ovulación de un solo folículo. Para ello es esencial conocer el concepto del «umbral de FSH» sugerido por Brown: para un desarrollo folicular normal es necesario alcanzar un determinado nivel de FSH

por debajo del cual resulta imposible lograr la maduración folicular adecuada; por el contrario, sobrepasar el umbral de FSH de forma excesiva (umbral FSH) y prolongada (ventana de FSH) puede dar lugar a un reclutamiento y a una maduración folicular múltiple.

Por tanto, para conseguir la maduración de un solo folículo, el aporte de FSH debe alcanzar, pero no sobrepasar el umbral de FSH necesario. Si ocurre lo contrario, la respuesta será multifolicular; ésta, aun siendo útil para la fecundación in vitro, no lo es para la inducción de la ovulación en protocolos de baja complejidad (mayor tasa de cancelación de los ciclos y mayor riesgo de embarazo múltiple e hiperestimulación ovárica). La inducción de la ovulación se puede conseguir por dos mecanismos:

- Acción directa sobre el eje hipotálamo-hipofisario incrementando la secreción endógena de gonadotropinas (antiestrógenos o GnRH pulsátil).
- Administración de gonadotropinas exógenas que actuarán directamente sobre el ovario (gonadotropinas).

Los abordajes más utilizados son:

Los inhibidores de la aromatasa (IA): son agentes no esteroideos que suprimen la biosíntesis de estrógenos por inhibición reversible de la enzima que convierte andrógenos en estrógenos. De este modo se reduce la retroalimentación negativa sobre el sistema hipotálamo-hipófisis, lo cual resulta en un incremento de la secreción de la hormona folículo estimulante (FSH, por su sigla en inglés) por parte de la hipófisis, que puede llevar a la selección y maduración de los folículos ováricos.⁵³ Aunque la vía final común de los IA y el citrato de clomifeno es la misma, el mecanismo de acción es claramente diferente y esto le podría conferir ventajas a los inhibidores en el terreno de la inducción de la ovulación.⁵⁴

Los IA de tercera generación se dividen en dos grupos: los inhibidores competitivos, los cuales se unen al sitio activo de la enzima, y los inactivadores, que destruyen la enzima al unirse covalentemente a ella; Letrozol y Anastrozol son inhibidores competitivos y mientras que Exemestane es inactivador.^{55, 56}

La vida media del anastrozol a dosis de 1 mg diario es de 41-48 horas y la de letrozol a dosis de 2,5 mg al día es de 2-4 días.⁵⁴ En sistemas celulares el letrozol es 10-20 veces más potente que anastrozol en cuanto a la inhibición de aromataasa.⁵⁵ A dosis de 1-5 mg por día los IA disminuyen los niveles de estrógenos entre un 97 y un 99%. El metabolismo se realiza principalmente en el hígado. Sus efectos adversos principales son alteraciones gastrointestinales, astenia, oleadas de calor, dolor de cabeza y de espalda.⁵⁸

Su eficacia está demostrada en pacientes con SOP; en un estudio de 44 pacientes con SOP resistente al clomifeno, Elnashar y cols. evaluaron la eficacia del letrozol en la inducción de la ovulación, comparando las características demográficas y clínicas de las mujeres que respondieron y que no respondieron a este agente. Todas las pacientes habían recibido 6 ciclos con dosis de hasta 150 mg de clomifeno al día por 5 días, sin respuesta. Se les inició letrozol 2,5 mg/día del día 3 al 7 del ciclo menstrual, 2 meses después de haber recibido tratamiento con el clomifeno. Se programó el coito luego de la administración de 10.000 UI de hCG para desencadenar la ovulación.

La ovulación ocurrió en el 54,6% de las pacientes durante el ciclo de tratamiento y el porcentaje de embarazo clínico fue del 25%. No se presentaron embarazos múltiples ni abortos. Se compararon las pacientes que respondieron a letrozol (n= 24) con las que no respondieron (n = 20) en cuanto a la edad, duración de la infertilidad, índice de masa corporal, relación cintura/cadera, LH, FSH y relación LH/FSH, y no se encontraron diferencias significativas; por tanto, la inducción con letrozol no parece depender de variables como la obesidad o el perfil hormonal.⁵⁹ Mitwally y Casper obtuvieron resultados similares en un estudio

prospectivo utilizando letrozol como inductor de la ovulación en pacientes que no habían respondido a clomifeno.⁶⁰

Los IA se han comparado de manera directa con el clomifeno para evaluar su efecto sobre el desarrollo folicular y el perfil hormonal, con resultados favorables.⁶¹ Además, varios estudios han evaluado el papel de los IA en pacientes anovulatorias con SOP resistentes a⁵⁹ y en mujeres con infertilidad idiopática⁶², mostrando buenos resultados. La percepción actual es que los IA pueden ser una buena alternativa frente al clomifeno para la inducción de la ovulación y la superovulación, pero se esperan estudios aleatorios más grandes que confirmen las ventajas clínicas de estos agentes.⁵⁴

Un estudio prospectivo aleatorio que evaluó 238 ciclos de superovulación en mujeres con infertilidad idiopática, comparó el tratamiento de letrozol (7,5 mg/día) con el clomifeno (100 mg/día) por 5 días. No hubo diferencia significativa entre el grupo de letrozol y el de clomifeno en el grosor endometrial (7,1mm y 8,2 mm, IC 95%: -1,1 a -0,2, respectivamente) ni en el porcentaje de embarazo por ciclo (11,5% vs. 8,9%, respectivamente). Se presentaron 4 abortos entre los 11 embarazos en el grupo de clomifeno, mientras que en el grupo de letrozol no se presentaron abortos, aunque hubo dos embarazos ectópicos.⁶³

Sobre su uso con las gonadotropinas, un estudio prospectivo no aleatorizado de 110 pacientes con infertilidad inexplicada, 36 de ellas recibieron tratamiento con letrozol y FSH; 18 con clomifeno y FSH y 56 con FSH sola. La FSH se inició entre los días 3 a 7 del ciclo en forma continua hasta el día de aplicación de la hCG para desencadenar la ovulación. Se requirió menor cantidad de gonadotropina en el grupo de letrozol y en el grupo de clomifeno comparado con el grupo de FSH sola. La cantidad de folículos dominantes fue similar en los tres grupos. El porcentaje de embarazo clínico por ciclo fue significativamente más bajo en el grupo de clomifeno con FSH (10,5%) en comparación con el grupo de letrozol y FSH (19,1%) y el grupo de FSH sola 18,7%, $p < 0,05$.⁶⁴

Otros estudios han reportado resultados similares.^{58, 65} Los IA han mostrado ser útiles como coadyuvantes en pacientes pobres que respondieron a las gonadotropinas. Los IA también parecen promisorios en el contexto de la fertilización in vitro. Por lo tanto, se plantea que la adición de un IA a los protocolos de gonadotropinas disminuye los requerimientos de estas e incrementa el número de folículos preovulatorios sin producir un efecto negativo sobre el porcentaje de embarazos clínicos.⁶⁶

Gonadotropinas: La estimulación ovárica con gonadotropinas exógenas es el tratamiento más aceptado para las pacientes anovuladoras tipo II de la OMS que son resistentes al tratamiento con CC. Si bien pueden usarse asociadas a coito dirigido, habitualmente es un tratamiento que suele acompañarse de Inseminación intrauterina (IIU), ya que las mayorías de las pacientes que recurren a ellas ya han realizado previamente varios meses de tratamiento con CC y coito dirigido, por lo que en nuestro centro se utilizan frecuentemente como tratamiento pilar para inducir la ovulación en las parejas que serán sometidas a IIU.

Las gonadotropinas existentes en el mercado son menotropinas o gonadotropina menopáusica humana (HMG) y menotropinas altamente purificadas (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. 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 casos⁶⁷. 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 ⁶⁹.

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. De la misma forma se han definido los estudios de medicina basada en la evidencia o las distintas guías clínicas existentes sobre el tema ⁶⁹, 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.

El gran problema de la utilización de fármacos inductores de la ovulación es el incremento de gestaciones múltiples y el riesgo de aparición del síndrome de hiperestimulación ovárica. Para evitar estas circunstancias adversas se ha propuesto la necesidad de utilizar protocolos de estimulación que minimicen estos riesgos mediante la consecución de un desarrollo monofolicular. Este objetivo no siempre es posible, de hecho, solo se consigue el desarrollo de un solo folículo en el 60% de los ciclos, siendo el resto multifoliculares ⁷⁰.

Su eficacia en el abordaje de la infertilidad y la producción de embarazo es ampliamente conocida, un estudio reciente (metaanálisis) lo demostró al comparar su forma recombinante (Gr) y la obtenida ordinariamente (Go); identificando cuatro ensayos clínicos aleatorios que comparaban Gr versus Go. No se demostraron diferencias estadísticamente significativas para los resultados relevantes. La razón de momios para la tasa de ovulación fue 1.19 (IC 95% 0.78,1.80), para la tasa de embarazo 0.95 (IC 95% 0.64,1.41), para la tasa de aborto 1.26 (IC 95% 0.59,2.70), para la tasa de embarazo múltiple 0.44 (IC 95% 0.16,1.21) y para el SHEO 1.55 (IC 95% 0.50,4.84). De manera similar, en el único ensayo clínico aleatorio que comparó dosis crónica baja versus régimen convencional con Gr no se encontraron diferencias significativas.

Concluyendo su alta eficacia para inducir la ovulación y sin encontrar diferencia entre ambas formas.⁷¹

Citrato de clomifeno (CC): Fue el primer agente introducido para el tratamiento de infertilidad por anovulación y continúa siendo el tratamiento de primera línea para el tratamiento de anovulación. Con el mayor conocimiento acerca del síndrome de ovario poliquístico y la anovulación, se han desarrollado tratamientos adyuvantes para pacientes con resistencia a el CC.

El CC es un derivado trifeniletileno no esteroidal, que presenta propiedades estrogénicas agonistas y antagonistas. Se une a los receptores estrogénicos del hipotálamo, bloqueando el feedback negativo de los estrógenos a este nivel, generando un mecanismo compensatorio, el que aumenta la secreción de GnRH, provocando así una liberación de gonadotrofinas por parte de la hipófisis. Con esto, se estimula el crecimiento folicular de 1 o más folículos, aumentan los niveles de estradiol plasmático, se desencadena así el pico de LH y la ovulación⁷². En aquellas pacientes en que no se produce la ovulación espontánea, es necesario usar además hormona Gonadotropina Coriónica (hCG) exógena para producir la ruptura folicular⁷³.

Sobre su mecanismo de acción posee una estructura similar al estrógeno, permite al CC unirse a los receptores de estrógenos directamente del aparato reproductor. Sin embargo, en contraste al estrógeno, CC se une por un largo periodo de tiempo a los receptores de estrógenos (RE) y en última instancia agota las concentraciones de RE al interferir con el proceso normal de reposición estrogénica. La eficacia de este fármaco en la inducción de la ovulación puede ser atribuido a la acción a nivel hipotalámico. Las depleciones de los RE hipotalámicos impiden la correcta interpretación de los niveles de estrógenos circulantes. Los niveles disminuidos de estrógenos se deben a una retroalimentación en gatillo, que causa un mecanismo compensatorio normal que altera la pulsabilidad hipotalámica GnRH, lo que provoca un incremento en

la gonadotropina pituitaria que conduce al ovario para la actividad folicular. Durante el tratamiento con CC, los niveles de LH y FSH aumentan, pero caen nuevamente después que se completa los 5 días de tratamiento. Cuando el tratamiento es exitoso uno o más folículos dominantes emergen y maduran. Comúnmente el pico de LH ocurre del 5-12 días posterior a la última toma.⁷⁴

El citrato de clomifeno se administra por vía oral, generalmente durante 5 días a partir del segundo a quinto día, después de la aparición espontánea de la menstruación inducida por progestina. Las tasas de ovulación, las tasas de concepción, y los resultados del embarazo son similares independientemente de si el tratamiento comienza en el día del ciclo 2, 3, 4, o 5. Aunque la dosis necesaria para lograr correlatos de ovulación con el peso corporal, no hay manera fiable para predecir con exactitud qué dosis se necesitarán en una paciente. En consecuencia, la inducción de la ovulación CC implica valorar incrementar empíricamente para establecer la dosis efectiva más baja para cada paciente. El tratamiento normalmente comienza con un solo comprimido de 50 mg al día durante 5 días consecutivos, aumentando en incrementos de 50 mg en los siguientes ciclos, hasta que se induce la ovulación. La dosis estándar efectiva de CC varía de 50 mg / d a 250 mg / día, aunque las dosis por encima de 100 mg / d no están aprobados por la Food and Drug Administration (FDA) y añade poco a clínica las tasas de embarazo.⁷⁵

El citrato de clomifeno en general es muy bien tolerado, sin embargo, puede producir un efecto deletéreo a nivel endometrial, con disminución en la densidad glandular a nivel endometrial y un aumento de células vacuoladas⁷³ y una disminución en el flujo sanguíneo uterino durante la fase lútea temprana y período peri-implantacional⁷⁶; algunos de sus efectos secundarios son relativamente comunes, pero rara vez se presentan lo suficientemente graves como para suspender el ciclo habitual de 5 días o el siguiente ciclo de tratamiento. Los cambios de humor son el efecto secundario más común (64% - 78%), mientras que los sofocos vasomotores (hotflashes) ocurren en

aproximadamente el 10% de las mujeres tratadas con CC. Estos efectos secundarios suelen disminuir poco después de finalizar el tratamiento. Los trastornos visuales, incluyendo visión doble o borrosa, escotomas, y sensibilidad a la luz, por lo general son poco frecuentes (<2% de prevalencia) y reversibles, aunque existen reportes aislados de síntomas persistentes y complicaciones más graves, tales neuropatías ópticas ⁷⁷. Siempre que las alteraciones visuales son identificadas, es prudente detener el tratamiento y considerar métodos alternativos de inducción de la ovulación. Efectos secundarios menos específicos incluyen dolor de pecho, molestia en la pelvis, y náuseas, todo observado en 2% -5% de las mujeres tratadas con CC. ⁷⁸

Los riesgos presentes son:

- Gestación múltiple
- Aborto espontáneo
- Síndrome de hiperestimulación ovárica ⁷⁹

3.0 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El Síndrome de ovario poliquístico (SOP) es una experiencia frustrante para las mujeres, que suele presentar problemas para su manejo médico y un reto científico para los investigadores. Como la investigación en pacientes con SOP está avanzando rápidamente, es muy importante que las pruebas de investigación pasen a ser del conocimiento y práctica entre las mujeres, la atención de los profesionales de la salud y los responsables de las políticas públicas. El SOP es la anomalía endocrina más común en las mujeres en edad reproductiva. Los resultados de los estudios realizados en Grecia, España y EE.UU. informan que la prevalencia del SOP es del 4% al 8%.

El número de mujeres con SOP se ha incrementado con el uso de los diferentes criterios de diagnóstico. En el primer estudio de base comunitaria basado en los criterios de diagnóstico de Rotterdam actuales demuestra que dicha prevalencia alcanza al 18%. Es importante destacar que en este estudio el 70% de las mujeres no tenía diagnóstico. Si bien el límite superior de la prevalencia de este estudio se estableció utilizando las estimaciones de SOP en mujeres que no tenían ecografía, se calculó una prevalencia de $11,9 \pm 2,4\%$. También se reporta que el SOP afecta al 28% de las mujeres obesas no seleccionadas y al 5% de las mujeres delgadas. En cuanto a infertilidad, se cree que las modificaciones del estilo de vida como la intervención dietética son muy prometedoras. El ejercicio y la terapia conductista mejoran la fertilidad y reducen significativamente los costos por cada nacimiento.

El SOP constituye el trastorno endocrino que más afecta la esfera reproductiva durante el período fértil de la mujer. Sus causas se desconocen con exactitud, pero la mayoría de los expertos coinciden en plantear que es una entidad de origen multifactorial en la que intervienen factores genéticos y ambientales, que se conocen solo parcialmente, y por ello, se requiere de una intensa investigación para determinar qué elementos causales están contribuyendo a la aparición de este cuadro clínico.

El tratamiento debe estar orientado a corregir el hiperandrogenismo, la anovulación crónica y las alteraciones metabólicas asociadas a resistencia a la insulina y al hiperinsulinismo. La edad y el deseo o no de embarazo, son factores decisivos en la elección inicial de la terapia; no obstante, la corrección de las alteraciones metabólicas debe preceder o acompañar a cualquier medida terapéutica. Por ser el SOP una disfunción endocrino-metabólica crónica con un fuerte componente genético, su curación espontánea es dudosa, por lo que los tratamientos deben iniciarse precozmente y ser prolongados. Un análisis detallado del tratamiento de cada uno de estos aspectos escapa al objetivo de esta revisión, quizás lo más importante, es hacer énfasis en aquellas conductas y medidas terapéuticas que pudieran tener un potencial efecto en retardar o prevenir los riesgos a los que están expuestas estas pacientes. Es por ello que asegurar la eficacia del tratamiento para la infertilidad son fundamentales, ya que el suplicio que ha padecido la paciente y los riesgos que conlleva el tratamiento, son muchos, por lo cual buscar la mejor probabilidad de éxito es fundamental.

En el caso de las mujeres con SOP con anhelos reproductivos, la inducción de ovulación con inseminación intrauterina (IIU), ha demostrado ser un procedimiento muy utilizado y eficaz en parejas con infertilidad ya sea por anovulación, factor masculino leve, endometriosis (mínima o leve) o por infertilidad inexplicable.

Debido a su eficacia y simplicidad la inducción de ovulación con IIU ha ganado cada vez más popularidad (sobre todo en el grupo de mujeres con SOP) al ser un método no invasivo y con un costo beneficio positivo.

Sin embargo, en el caso de la estimulación ovárica, no existen estudios suficientes que nos permitan establecer un consenso de que medicamento es el más favorable para un protocolo de estimulación ovárica; es por ello que el presente, propone analizar los tres protocolos más utilizados en la actualidad.

4.0 HIPÓTESIS

Las pacientes con SOP estimuladas solo con gonadotropinas, presentan un porcentaje de embarazo estadísticamente mayor, que las pacientes manejadas con gonadotropinas en combinación con citrato de clomifeno o con inhibidores de aromatasa.

5.0 OBJETIVOS

5.1 PRINCIPAL

Establecer y comparar la tasa de embarazo acumulado, entre los grupos de mujeres con diagnóstico de síndrome del ovario poliquístico, manejados con gonadotropinas y citrato de clomifeno, gonadotropinas e inhibidores de aromatasa o únicamente gonadotropinas, como tipos de estimulación, atendidas en el Centro de Fertilidad IECH Monterrey en período de enero 2012 a noviembre 2015.

5.2 SECUNDARIOS

- Determinar el perfil sociodemográfico y clínico relevante de las pacientes en estudio.
- Evaluar los indicadores de estado y calidad clínica de las muestras utilizadas y las pacientes.
- Determinar el ciclo predominante, al aparecer el criterio de éxito (embarazo).

6.0 MATERIAL Y MÉTODOS

6.1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Se realizó un estudio clínico, longitudinal, ambispectivo, analítico y comparativo.

6.2 POBLACIÓN Y MUESTRA

El presente estudio incluyó a todas las pacientes con SOP, plenamente identificados, que son atendidas en el Centro de Fertilidad IECH Monterrey, en el periodo comprendido entre Enero 2012 a Noviembre 2015, por lo que el presente estudio es de carácter poblacional y no aplica la determinación de un tamaño de muestra.

6.3 ANÁLISIS DE ESTUDIO

Los resultados obtenidos se recabaron en una base de datos desarrollada en programa Excel, para su posterior análisis mediante el programa estadístico SPSS 2011 para MAC. Se obtuvo, de todas las variables evaluadas, los estadísticos descriptivos, tales como las medidas de tendencia central (media), medidas de dispersión (desviación estándar) y medidas de posición (porcentajes) en el caso de las variables cuantitativas, así como las frecuencias observadas en las variables de tipo cualitativas. Los valores de estudio fueron comparados mediante la prueba estadística ANOVA con el mismo programa.

7.0 CRITERIOS DE SELECCIÓN

7.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes entre 18-39 años de edad.
- Pacientes con diagnóstico de infertilidad de al menos 1 año.
- Pacientes con diagnóstico confirmado de Síndrome de Ovario Poliquístico en base a los criterios de Rotterdam.

- Pacientes con 4 ciclos de inducción de ovulación con IIU, utilizando un mismo protocolo en todos los ciclos.
- Pacientes en las que se realizó menos de 4 ciclos de inducción de ovulación con IIU, utilizando un mismo protocolo en todos los ciclos y prueba de embarazo positiva
- Pacientes que deseen participar y manifiesten su libre deseo mediante la firma del consentimiento informado.

7.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes con presencia de comorbilidades de importancia, además del SOP.
- Pacientes con menos de 4 ciclos en su abordaje clínico.
- Pacientes con cambio de protocolo, durante los ciclos de estimulación ovárica.
- Pacientes menores de 18 y mayores de 40 años de edad.

7.3 CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- Pacientes a las que no fue posible determinar la presencia o ausencia de éxito, por factores externos (no localización, deceso, cambio de lugar de tratamiento).
- Desarrollo de más de 4 folículos ≥ 15 mm.

8.0 INSTRUMENTOS Y PROCEDIMIENTOS

Las pacientes fueron manejadas según los criterios internacionales de abordaje terapéutico, específicos para cada situación; en el caso de la estimulación para cada grupo, fue de la siguiente forma:

Citrato de clomifeno con gonadotrofinas:

Se realiza ultrasonido basal el 1er o 2do día del ciclo menstrual para evaluar cuenta folicular antral (CFA), línea endometrial < 6mm, descartar la presencia de quistes o folículos residuales > 10 mm de diámetro.

Durante la inducción a la ovulación para procedimientos de baja complejidad, se utiliza CC 50 a 150 mg/día por vía oral en una o dos tomas más gonadotropinas (FSHr o HMG), con dosis variable dependiendo de la respuesta folicular (75-300 UI/día). Se inicia CC entre el 2do y 5to día del ciclo menstrual a estimular, manteniéndose durante al menos 5 días posteriormente se agregan las gonadotropinas iniciando con dosis variable (dependiendo de la CFA, dosis y respuesta a ciclos previos).

La respuesta esperada se puede monitorizar mediante ecografía transvaginal, a partir del 8vo día del ciclo, a fin de observar la proliferación endometrial y el número y tamaño de folículos ováricos, en caso de no tener al menos un folículo ≥ 10 mm de diámetro se aumentó la dosis en un 50% de gonadotropinas.

Posteriormente se dio seguimiento folicular hasta obtener al menos 1 folículo con ≥ 18 mm de diámetro, se administra hCG urinaria (5,000-10,000 UI) o recombinante (250 mg) dosis única, con lo que se espera que ocurra la rotura folicular, aproximadamente 36 hrs. después a su aplicación; posterior a las cuales se deberá hacer una ecografía de control para observar la rotura folicular y finalmente se realizará la IIU. El soporte de fase lútea se llevará a

cabo con progesterona 200 mg/día vía vaginal iniciando, 5 días después de confirmar la rotura folicular.

Un punto fundamental es controlar la respuesta de cada paciente al tratamiento y observar el estallido folicular con posterioridad a la fecha prevista para ello. En procedimientos de mayor complejidad, donde se desee obtener mayor número de folículos, se administra el citrato de clomifeno desde el 3º día de ciclo y asociado a gonadotrofinas. Existen numerosos esquemas de estimulación, pero uno de los más utilizados es el ideado por Frydman, con hMG 150 U en dosis únicas los días 2º, 4º, 6º, 8º y 10º del ciclo y clomifeno 100mg/día, los días 3º, 4º, 5º, 6º y 7º. Durante este tipo de estimulación se controla la respuesta ovárica con ecografía transvaginal a partir del 1er o 2do día del ciclo, con seguimiento folicular en día 7 y posteriormente (dependiendo de la respuesta folicular) hasta alcanzar el desarrollo de al menos un folículo de ≥ 18 mm de diámetro, y un número no mayor de 4 folículos ≥ 15 mm de diámetro; posteriormente se administra hCG para inducir la ruptura folicular. La falta de correlación entre ambas respuestas, es motivo de estudios pero se teoriza que el empeoramiento que produce el clomifeno en el moco cervical y en el endometrio, ejerciendo su acción como antagonista de los estrógenos, es lo que disminuye la tasa de embarazo, pese a la buena respuesta ovulatoria.

Gonadotropinas: Este protocolo es similar al anterior, con dosis diarias de 75 a 300 UI diarias, sólo que el inicio de estimulación se lleva a cabo a partir del 2do-3er día del ciclo menstrual, de igual forma si el día 7 u 8 del ciclo menstrual no se observa al menos un folículo >10 mm se incrementa la dosis de gonadotropinas en un 50%, hasta obtener un folículo de al menos 18 mm y no más de 4 mayores o iguales a 15 mm, el seguimiento y la aplicación de la gonadotropina es igual.

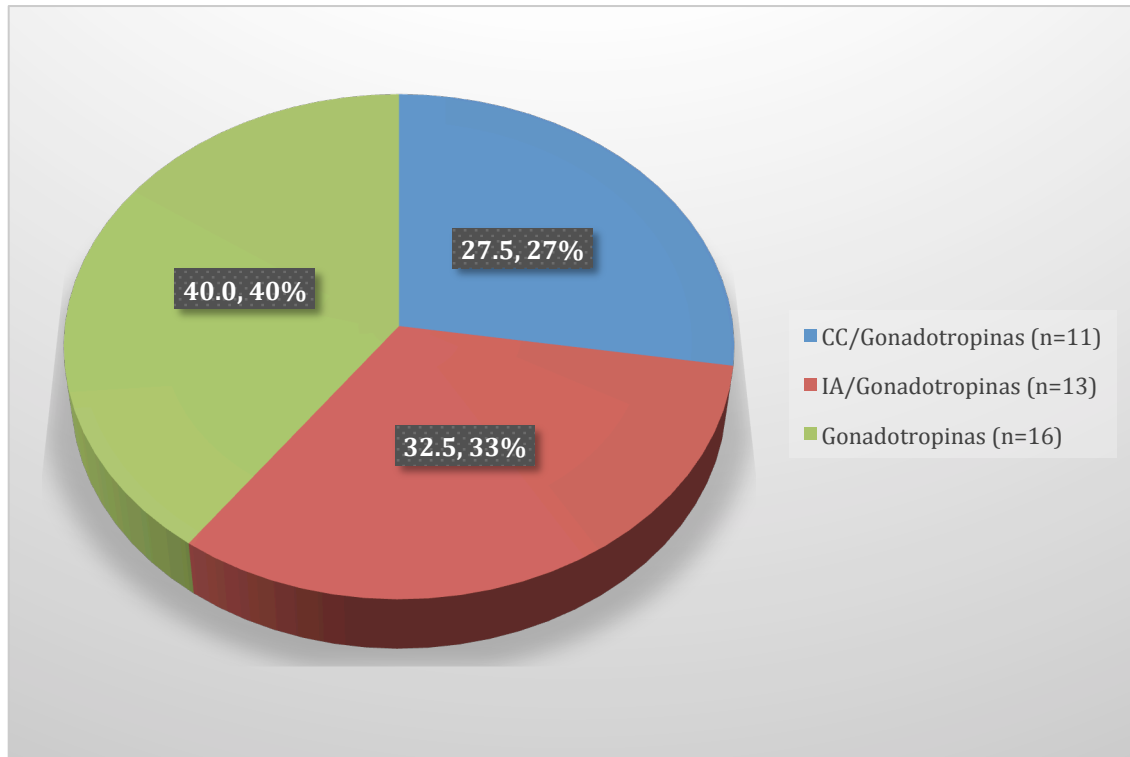
Inhibidores de aromatasa: El proceso se desarrolla de igual forma que el citrato de clomifeno, pero con dosis de 2.5 a 5 mg/día, ya que sólo se utilizó letrozol, este también combinado con gonadotropinas, iniciando con al menos 5 días de estimulación previa con letrozol.

9.0 RESULTADOS

Se incluyó un total de 40 pacientes, las cuales realizaron un total de 120 ciclos de inducción de ovulación más IIU, y se distribuyeron en 3 grupos: 1. Citrato de clomifeno + Gonadotropinas (n=11); 2. Inhibidores de aromatasa + gonadotropinas (n=13); 3. gonadotropinas (n=16). (Figura 1).

La edad promedio de las pacientes fue de 33.1 ± 3.8 y la distribución del IMC fue de 25.1 ± 4.7 . Se requirieron en general 2.2 ± 2.1 ciclos por paciente, dentro de los cuales se requirió 8.4 ± 2.2 días de estimulación.

Figura 1 – Distribución porcentual de la población, según abordaje.



N= 40 pacientes / Fuente: Instrumento estandarizado.

Dentro de las características del grupo 1 el 70% de las pacientes fueron clasificadas con infertilidad primaria, las cuales realizaron un total de 36 ciclos; la dosis promedio utilizada de CC fue de 465 ± 155 mg con una combinación de 577.5 ± 397.5 UI de gonadotropinas; el tiempo de estimulación fue de 7.7 ± 2.1 . Se obtuvo un 14% de pruebas positivas, de las cuales 80% resultaron en un nacido

vivo(NV) (Tabla 1). De estas pacientes 30% requirieron sólo un ciclo, 30% recurrió a un segundo ciclo, 17% hubo necesidad de un tercer ciclo, 19% de un cuarto intento y sólo el 3% requirió un quinto ciclo de inducción de ovulación, los porcentajes de embarazo por ciclo se muestran en la tabla 2.

Tabla 1 – Características y resultados clínicos del grupo 1.

Variable	N	Promedio
Edad de la mujer	36	33.2±3.6
Dosis de CC (mg)	36	465±155
Dosis de gonadotropinas (UI)	36	577.5±397.5
Duración de estimulación (días)	36	7.7±2.1
Día de disparo	36	11±2.3
IMC (kg/m²)	36	25.3±5.1
Número de folículos ≥15 mm	36	2±.84
Línea endometrial (mm)	36	9.3±2.2
Volumen	36	2.9±1.5
Cuenta	36	62±34.9
Motilidad	36	86.5±18.2
Krueger	36	4±1
CTM	36	63.5±37.1
Embarazo (%)	36	14
Nacido Vivo (%)	36	80
Aborto (%)	36	20

Tabla 2 – Porcentaje de embarazo por ciclo de Grupo 1

Número de ciclo	Embarazo (%)
1	18
2	18
3	0
4	14
5	0
Tasa de embarazo acumulado	50

Dentro de las características del grupo 2 el 54% de las pacientes fueron clasificadas con infertilidad primaria, las cuales realizaron un total de 33 ciclos; la dosis promedio utilizada de IA fue de 23.7±4.5 mg con una combinación de 877.5±607.5 UI de gonadotropinas; el tiempo de estimulación fue de 9.3±2.4. Se obtuvo un 27% de pruebas positivas, de las cuales 78% resultaron en un nacido vivo(NV) (Tabla 3). De estas pacientes 30% requirieron sólo un ciclo, 36% recurrió a un segundo ciclo, 20% hubo necesidad de un tercer ciclo, no se reportó embarazo en un cuarto ciclo y no se reportaron más ciclos en este grupo, los porcentajes de embarazo por ciclo se muestran en la tabla 4.

Tabla 3 – Características y resultados clínicos del grupo 2.

Variables	N	Promedio
Edad de la mujer	33	32.3±4.2
Número de ciclos	33	2±1
Dosis de IA (mg)	33	23.7±4.5
Dosis de gonadotropinas (UI)	33	877.5±607.5
Duración de estimulación (días)	33	9.3±2.4
Día de disparo	33	11.8±2.3
IMC (kg/m²)	33	27.7±5.3

Número de folículos ≥ 15 mm	33	2\pm0.87
Línea endometrial (mm)	33	9\pm1.9
Volumen	33	3.1\pm1.1
Cuenta	33	57.3\pm35.9
Motilidad	33	92.6\pm6
Krueger	33	4\pm1.1
CTM	33	48.6\pm31.8
Embarazo (%)	33	27
Nacido Vivo (%)	33	78
Aborto (%)	33	22

Tabla 4 – Porcentaje de embarazo por ciclo de Grupo 2

Número de ciclo	Embarazo (%)
1	30
2	36
3	20
4	0
Tasa de embarazo acumulado	86

Dentro de las características del grupo 3 el 84% de las pacientes fueron clasificadas con infertilidad primaria, las cuales realizaron un total de 51 ciclos; la dosis promedio utilizada de gonadotropinas fue de 727.5 \pm 307.5 UI; el tiempo de estimulación fue de 8.3 \pm 2. Se obtuvo un 20% de pruebas positivas, de las cuales 70% resultaron en un NV (Tabla 5). De estas pacientes 19% requirieron sólo un ciclo, 33% recurrió a un segundo ciclo, 9% hubo necesidad de un tercer ciclo, no se reportó embarazo en un cuarto ciclo, sin embargo hubo 2 pacientes en este grupo en las cuales se realizó un quinto ciclo y las dos consiguieron embarazo, los porcentajes de embarazo por ciclo se muestran en la tabla 6.

Tabla 5 – Características y resultados clínicos del grupo 3.

Variables	N	Promedio
Edad de la mujer	51	33.5±3.6
Número de ciclos	51	2.3±1.2
Dosis de gonadotropinas (UI)	51	727.5±307.5
Duración de estimulación (días)	51	8.3±2
Día de disparo	51	11.2±2.2
IMC (kg/m ²)	51	23.3±3
Número de folículos ≥15 mm	51	2.1±.95
Línea endometrial (mm)	51	10±1.8
Volumen	51	3.2±1.9
Cuenta	51	71.1±54
Motilidad	51	91.3±9.9
Krueger	51	4±1.2
CTM	51	59.7±42.4
Embarazo (%)		20
Nacido Vivo (%)	51	70
Aborto (%)	51	30

Tabla 6 – Porcentaje de embarazo por ciclo de Grupo 3

Número de ciclo	Embarazo (%)
1	19
2	33
3	9
4	0
Tasa de embarazo acumulado	61

Durante el análisis comparativo de los tres grupos no se encontraron diferencias significativas con respecto a la edad de las pacientes, sin embargo, el IMC si mostró diferencias. (Grupo 1= 25.3±5.1, Grupo 2= 27.7±5.3 y Grupo 3=23.3±3, p<0.001). En los resultados de estimulación también se encontraron diferencias en cuanto a la utilización de gonadotropinas, siendo mayor en el grupo 2 (877.5±607.5) en comparación con los grupos 1 y 3 (577.5±397.5, 727.5±307.5 respectivamente; p<0.05), a su vez se relaciona con un mayor número de días de estimulación (9.3±2.4) sin embargo no hay diferencia en el desarrollo folicular (Tabla 7).

Tabla 7 – Comparación de protocolos de estimulación y resultados clínicos.

Variable	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3	Valor P
Edad de la mujer	33.2±3.6	32.3±4.2	33.5±3.6	N/S
Número de ciclos	2.3±1.1	2±1	2.3±1.2	N/S
Dosis de gonadotropinas (UI)	577.5±397.5	877.5±607.5	727.5±307.5	.020
Duración de estimulación (días)	7.7±2.1	9.3±2.4	8.3±2	.011
Día de disparo	11±2.3	11.8±2.3	11.2±2.2	N/S
IMC (kg/m²)	25.3±5.1	27.7±5.3	23.3±3	.001
Número de folículos ≥15 mm	2±.84	2±.87	2.1±.95	N/S
Línea endometrial	9.3±2.2	9±1.9	10±1.8	N/S
Volumen	2.9±1.5	3.1±1.1	3.2±1.9	N/S
Cuenta	62±34.9	57.3±35.9	71.1±54	N/S
Motilidad	86.5±18.2	92.6±6	91.3±9.9	N/S
Krueger	4±1	4±1.1	4±1.2	N/S
CTM	63.5±37.1	48.6±31.8	59.7±42.4	N/S

Embarazo (%)	5/36 (14%)	9/33 (27%)	10/51 (20%)	N/S
Nacido vivo (%)	80%	77.8%	70%	N/S
Aborto (%)	20%	22.2%	30%	N/S

En relación al embarazo no se observa diferencia estadísticamente significativa entre los tres grupos analizados, pero hay una tendencia positiva hacia el grupo de los IA, tampoco hay diferencia en relación al nacido vivo entre los tres grupos.

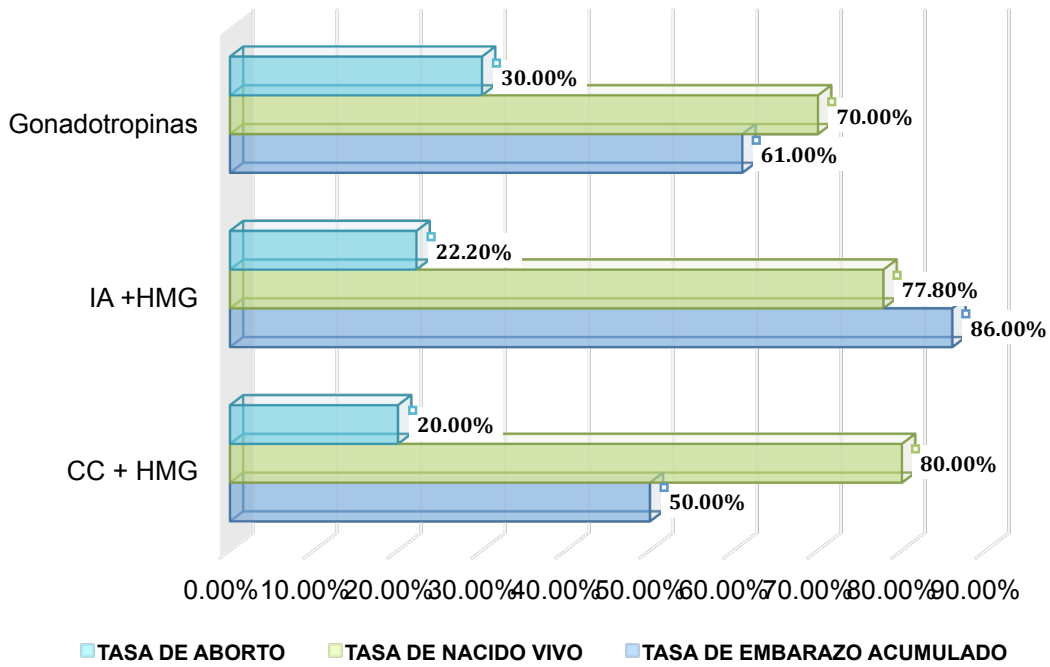
Al observar los porcentajes de embarazo acumulado por grupo, aunque no se encuentra diferencia significativa, se observa la misma tendencia favorable hacia el grupo 2.(Tabla 8) (Figura 2)

Se reportó solamente 1 embarazo múltiple en el grupo 2

Tabla 8 – Análisis comparativo de la tasa embarazo acumulado y el número de ciclo con porcentaje de embarazo

Número de ciclo (%)	grupo 1	grupo 2	grupo 3	Valor P
1	18	30	19	N/S
2	18	36	33	N/S
3	0	20	0	N/S
4	14	0	9	N/S
Tasa de embarazo acumulado (%)	50	86	61	N/S

Figura 2 – Distribución porcentual de la población, según tasas de nacido vivo y abordaje



N= 40 pacientes / Fuente: Instrumento estandarizado.

10.0 DISCUSIÓN

En este estudio, se analizó la utilización de 3 diferentes esquemas de inducción ovárica para pacientes diagnosticadas con SOP. La elección del esquema de inducción de ovulación fue realizado por el médico tratante.

Los resultados de la estimulación ovárica fueron muy similares en los 3 grupos, no encontrándose diferencias en número de folículos, grosor endometrial. Sin embargo, la utilización de gonadotropinas combinadas con IA fue estadísticamente más elevada y con mayor duración de estimulación en comparación con lo reportado por Bu Fang et al⁸⁰, Healy S. et al⁶⁰ y Mitwally et al^{64,65}. Estos trabajos sugieren que la adición de IA a gonadotropinas disminuye los requerimientos de dichas gonadotropinas, aumenta el número de folículos preovulatorios, y aunque se puede observar un menor grosor endometrial esto no con lleva un efecto negativo en las tasas de embarazo.⁵⁸

Se observó también un IMC estadísticamente mayor en grupo 2 a compararlo con los otros grupos. No hubo diferencia en el grosor endometrial en comparación con lo reportado por Holzer H. et al⁵⁸.

Los porcentajes de embarazo, nacido vivo y de aborto reportados en este estudio aunque no hubo diferencia estadística, son similares a los reportados por Speroff et al³, sin embargo al comparar la tasa de embarazo acumulada reportada para CC (70-75%) por el mismo autor, es mayor a la reportada en nuestro estudio (50%), no obstante hay que considerar que estas tasas se reportan en 6-9 ciclos y en nuestro estudio se realizaron no más de 5 ciclos.

No se observó diferencia significativa en porcentaje de embarazo para el número de ciclo, no obstante los grupos 2 y 3 reportaron un mayor porcentaje de embarazo en el segundo ciclo (36% y 33% respectivamente), mientras que en el grupo uno se reportó el mismo porcentaje (18%) en el primer y segundo ciclo, lo cual sugiere una tendencia sobre el mayor porcentaje de embarazo en el segundo ciclo.

En nuestro estudio la mayor tasa de embarazo acumulado se encontró en el grupo 2 (86%), aunque no se reportó diferencia estadísticamente significativa

($p > 0.05$), esto va de acuerdo a estudios reportados anteriormente descritos por Legro et al^{81,82}, y Franik S. et al⁸³, donde se reporta mayor porcentaje de embarazo en protocolos con IA en comparación con CC, incluso esta tendencia se observa también sobre el uso de gonadotropinas solas, cuando se compara con protocolos de IA + gonadotropinas en trabajos publicados por Healy S. et al⁶⁰ y Mitwally et al^{64,65}.

A diferencia de estos estudios, en nuestro trabajo, se observó mayor dosis de gonadotropinas y días de estimulación estadísticamente significativa en grupo 2 a comparación de grupo 1 y 3, lo cual podría estar relacionado con el IMC el cual reportó diferencia estadísticamente mayor en grupo 2 que grupo 1 y 3, sin embargo, como refieren Ahmed et al⁸⁴ y Dodson et al⁸⁵, esto no repercute en nuestro porcentaje de embarazo, solamente en el costo de los ciclos, al necesitar mayor cantidad de dosis de medicamento para alcanzar un adecuado desarrollo folicular, el cual una vez logrado, la tasa de embarazo no se ve afectada.

Un aspecto positivo en este estudio es que sólo se presentó 1 embarazo múltiple de un total de 120 ciclos, lo cual va en relación con el número promedio de folículos ≥ 15 mm (2.1 ± 0.89) reportados en nuestro estudio, esto va de acuerdo con un meta análisis realizado por Rumste et al⁸⁶, en el cual describen un 0.3% de embarazo múltiple con desarrollo monofolicular y un aumento del porcentaje de embarazo múltiple al 5, 8 y 8% con el desarrollo de 2,3 y 4 folículos respectivamente.

Al momento es difícil estandarizar el protocolo ideal para inducir la ovulación en pacientes con SOP, ya que existe controversia al respecto y aunque contamos con evidencia suficiente que respalda la superioridad de IA sobre CC, esto únicamente se reporta en pacientes con SOP,^{81,82} y de estos estudios la gran mayoría utiliza únicamente estos dos inductores de ovulación sin el uso de gonadotropinas.

Como ejemplo, en un meta-análisis realizado por Franik S. y cols⁸³, publicado en Cochrane donde incluyen 25 artículos controlados aleatorizados de los cuales se concluye que Letrozol presenta una mayor tasa de embarazo en

comparación a CC, no obstante, de estos 25 artículos, sólo tres utilizan gonadotropinas como coadyuvantes, y cabe recalcar que en estos tres estudios no se observó mayor tasa de embarazo estadísticamente significativa.

En nuestra revisión sólo encontramos un estudio⁸⁷ que compara estos mismos protocolos en pacientes con ovarios poliquísticos, sin embargo en dicho trabajo no se reporta tasa de embarazo acumulado, sino por ciclo, además no se excluyen pacientes con ≥ 4 folículos > 15 mm de diámetro y aunque tampoco se reporta diferencia en cuanto a tasa de embarazo, no es posible comparar este estudio con el nuestro.

11.0 CONCLUSIONES

Con respecto al análisis de nuestro estudio, aunque no hubo diferencia estadísticamente significativa, el protocolo de IA/gonadotropinas (Grupo 2) parece ofrecer la mayor tasa de embarazo acumulado para pacientes con infertilidad por SOP, por lo cual sugerimos que el protocolo inicial de una paciente con SOP se lleve a cabo con la combinación de IA más gonadotropinas, no obstante para poder llegar a un resultado más contundente, se necesitan más estudios como este, con un mayor número de pacientes y con un análisis prospectivo, controlado con asignación aleatorizada de los casos.

No hay que olvidar que cada paciente es diferente, que la inducción de ovulación es un arte, y para dominarlo es fundamental el conocimiento de la farmacocinética y farmacodinamia de los medicamentos, así como también la fisiopatología de los factores causantes de infertilidad, como en este caso, SOP.

12.0 BIBLIOGRAFÍA

- 1 - ESHRE Task Force on Ethics and Law 14. Equity of access to assisted reproductive technology. *Human Reproduction*. 2008;23(4):772–774.
- 2 - Guzick DS. Polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol* 2004;103:181-193
- 3 - Speroff, L., & Fritz, M. A. (2011). *Endocrinología ginecológica clínica y esterilidad*. Wolters Kluwer.
- 4- Chéreau A. *Memoires pour servir à l'étude des maladies des ovaires*. Fortin: Masson; 1844.
- 5 - Stein IF, Leventhal ML. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol*. 1935;29:181-91.
- 6 - Rebar R, Judd HL, Yen SCC, Vandenberg G, Naftolin F. Characterization of the inappropriate gonadotropin secretion in polycystic ovary syndrome. *J Clin Invest*. 1976;57:1320-9.
- 7 - Burghen GA, Givens JR, Kitabchi AE. Correlation of hyperandrogenism with hyperinsulinism in polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 1980; 50:113-6.
- 8 - Swanson M, Sauerbrie EE, Cooperberg PL. Medical implications of ultrasonically detected polycystic ovaries. *J Clin Ultrasound*. 1981;9:219-22.
- 9 - Balen AH, Dunger D. Pubertal maturation of the internal genitalia. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1995;6:164-5.
- 10 - Adams J, Polson DW, Franks S. Prevalence of polycystic ovaries in women with anovulation and idiopathic hirsutism. *BMJ*. 1986;293:355-59.
- 11- FEMECOG. Lineamientos en infertilidad "III. Diagnóstico y tratamiento de la anovulación". *Ginecol Obstet Méx* 2011 79(11)
- 12 - The Rotterdam ES HRE /ASR M-sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod*. 2004;19:41-7.
- 13 - Elting MW, Korsen TJ, Rekers-Mombarg LT , Schoemaker J. Women with polycystic ovary syndrome gain regular menstrual cycles when ageing. *Hum Reprod*. 2000;15:24-8.

- 14 Bridges NA, Cooke A, Healy MJR, Hindmarsh PC, Brook CGD. Standards for ovarian volume in childhood and puberty. *Fertil Steril.* 1993;60:456-60.
- 15 - Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HE, Futterweit W, et al; Task Force on the Phenotype of the Polycystic Ovary Syndrome of the Androgen Excess and PCOS Society. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertil Steril* 2009;91(2):456-488.
- 16 - Apridonidze T, Essah PA, Luorno MJ, Nestler JE. Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:1929-1935.
- 17 - Morán C, Tena G, Morán S, Ruiz P, Reyna R, Duque X. Prevalence of polycystic ovary syndrome and related disorders in mexican women. *Gynecol Obstet Invest* 2010; 69(4):274-280.
- 18 - Rivera JA, Barquera S, Campirano F, Campos I, Safdie M, Tovar V. Epidemiological and nutritional transition in Mexico: rapid increase of non-communicable chronic diseases and obesity. *Public Health Nutrition* 2002;05(1A):113-122.
- 19 - Ehrman EA, Barnes RB, Rosenfield RL, Cavaghan MK, Imperial J. Prevalence of impaired glucose tolerance and diabetes mellitus in women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes Care* 1999;22:141-146
- 20 - Carmina E, Lobo RA. Polycystic ovary syndrome (PCOS): Arguably the most common endocrinopathy is associated with significant morbidity in women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84:1897-9.
- 21 -Cooper HE, Spellacy WN, Prem KA, Cohen WD. Hereditary factors in the Stein Leventhal syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 1968;100:371-87.
- 22 - Givens JR. Ovarian hyperthecosis. *N Engl J Med.* 1971;285:691-4.
- 23 - Wilroy RS Jr, Givens JR, Wiser WL, Coleman SA, Andersen RN, Summitt RL. Hyperthecosis: an inheritable form of polycystic ovarian disease. *Birth Defects Orig Artic.* 1975;11:81-5.
- 24 - Ferriman D, Purdie AW. The inheritance of polycystic ovarian disease and a possible relationship to premature balding. *Clin Endocrinol.* 1979;11:291-300.

- 25 - Govind A OM, Clayton RN. Polycystic Ovaries are Inherited as an Autosomal Dominant Trait: Analysis of 29 Polycystic Ovary Syndrome and 10 Control Families. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84:38-43.
- 26 - Hague WM, Adams J, Reeders ST, Peto TE, Jacobs HS. Familial polycystic ovaries: a genetic disease? *Clin Endocrinol (Oxf).* 1988;29:593-605.
- 27 - Norman RJ, Masters S, Hague W. Hyperinsulinemia is common in family members of women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 1996;66:942-7.
- 28 - Legro RS, Driscoll D, Strauss JF 3rd, Fox J, Dunaif A. Evidence for a genetic basis for hyperandrogenemia in polycystic ovary syndrome. *Proc Nat Acad Sci USA.* 1998;95:14 956-60.
- 29 - Tapanainen JS, Koivunen R, Fauser BC, Taylor AE, Clayton RN, Rajkova M, et al. A new contributing factor to polycystic ovary syndrome: the genetic variant of luteinizing hormone. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84:1 711-5.
- 30 - Lamminen T, Huhtaniemi I. A common genetic variant of luteinizing hormone; relation to normal and aberrant pituitary-gonadal function. *Eur J Pharmacol.* 2001;23(414):17.
- 31 - Urbanek M, Legro RS, Driscoll DA. Thirty seven genes for polycystic ovary syndrome: strongest evidence for linkage in follistatin. *Proc Nati Acad Sci USA.* 1999;96:8 573-5.
- 32 - Yen SS. The polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2000;12:177207.
- 33 - Franks S, Adams J, Mason H, Polson D. Ovulatory disorders in women with polycystic ovary syndrome. *Clin Obstet Gynecol.* 2007;12:605-32.
- 34 - Antilla L, Ding Y-Q, Ruutiainen K, Erkkola R, Irjala K, Huhtaniemi I. Clinical features and circulating gonadotropin, insulin and androgen interactions in women with polycystic ovarian disease. *Fertil Steril.* 1991;55:1057-61.
- 35 - Erickson GF, Hsueh AJ, Quigley ME, et al. Functional studies of aromatase activity in human granulosa cells from normal and polycystic ovaries. *J Clin Endocrinol Metab.* 1979;49:514-9.
- 36 - Franks S, Mason HD, Polson DW, Winston RM, Margara R, Reece MJ. Mechanism and management of ovulatory failure in women with polycystiv ovary syndrome. *Hum Reprod.* 1988;3:531-4.

- 37 - Mason HD, Margara R, Winston RM, Beard RW, Reed MJ, Franks S. Inhibition of estradiol production by epidermal growth factoring human granulose cells of normal and polycystic ovaries. Clin Endocrinol. 1990;33:511-7.
- 38 - Pigny P, Merlen E, Robert Y, CortetRudelli C, Decanter C, Jonard S, et al. Elevated serum level of anti-müllerian hormone in patients with polycystic ovary syndrome: relationship to the ovarian follicle excess and to the follicular arrest. J Clin Endocrinol Metab. 2003 Dec;88(12):5957-62.
- 39 - Givens JR, Andersen RN, Wiser WL, Fish SA. Dynamics of suppression and recovery of plasma FSH, LH, androstenedione and testosterone in polycystic ovarian disease using an oral contraceptive. J Clin Endocrinol Metab. 1974;38:727-35.
- 40 - Schachter M, Raziel A, Friedler S, Straussburger D, Bern O, Ron-El R. Insulin resistance in patients with polycystic ovary syndrome is associated with elevated plasma homocysteine. Hum Reprod. 2003 Apr;18(4):721-7.
- 41 - Perales-Puchalt, A., Varea, A. M., & Martín, A. P. (2014). Anovulación crónica. En Obstetricia y ginecología: Para el grado de Medicina (pp. 253-264).
- 42.-Abordaje Integral del Síndrome, Abordaje Integral del Síndrome de Ovarios Poliquísticos ome de Ovarios Poliquísticos. México: Instituto Mexicano del Seguro Social, 2010. Esta guía puede ser descargada de Internet en: <http://www.imss.gob.mx/profesionales/guiasclinicas/Pages/guias.aspx>
- 43.- A. Martínez Varea y C. Casanova Pedraz, Diagnóstico y Seguimiento de la Mujer con Síndrome de Ovario Poliquístico, Obstetricia y Ginecología Guía de actuación, Editorial médica Panamericana, 2014, p 192-202
- 44 - Avvad CK, Holeuwerger R, Silva VC, Bordallo MA, Breutenbach MM. Menstrual irregularity in the first postmenarchal years: an early clinical sign of polycystic ovary syndrome in adolescence. Gynecol Endocrinol. 2001;15:170-7.
- 45 - http://www.ms.gba.gov.ar/sitios/tocoginecologia/files/2014/02/Consenso-sobre-el-S%C3%ADndrome-de-Ovario-Poliqu%C3%ADstico_FASGO.pdf
- 46 - Legro R. Diagnostic Criteria in Polycystic Ovary Syndrome. Semin Reprod Med. 2003 Aug;21(3):267-75

- 47 - Reaven G. The metabolic syndrome or the insulin resistance syndrome? Different names, different concepts, and different goals. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2004 Jun;33(2):283-303.
- 48 - Franks S. Morphology of the polycystic ovary in polycystic ovary syndrome. En: *Polycystic ovary syndrome*, ed. Por Dunaif A, Given JR Haseltine FP, Merriam G R, Boston: Blackwell; 1992; 19-28.
- 49 - Ibáñez L, Valls C, Potau N, Marcus MV, de Zegher F. Sensitization to insulin in adolescent girls to normalize hirsutism, hyperandrogenism, oligomenorrhea, dyslipidemia and hyperinsulinism after precocious pubarche. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 3526-30.
- 50 - Farquhar C, Lee O, Toomath R, Jepson R. Spironolactone versus placebo or in combination with steroids for hirsutism and/or acne. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(4).
- 51 - ESHRE Capri Workshop Group. (2009). Intrauterine insemination. *Human Reproduction Update.*
- 52 - Servicio Andaluz de Salud. (2015). Guía de Reproducción Humana Asistida en el Sistema Sanitario Público de Andalucía. Edición 2015. http://www.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud/library/plantillas/externa.asp?pag=../publicaciones/datos/622/pdf/GuiaResproduccionHumanaAsistida_SSPA_2015.pdf
- 53 - Messinis IE. Ovulation induction: a mini review. *Hum Reprod* 2005;20:268897.
- 54 - Homburg R. Clomiphene citrate--end of an era? A mini review. *Hum Reprod* 2005;20:2043-51.
- 55 - Buzdar AU, Robertson JF, Eiermann W, Nabholz JM. An over view of the pharmacology and pharmacokinetics of the newer generation aromatase inhibitors anastrozole, letrozole, and exemestane. *Cancer* 2002;95:2006-16.
- 56 - Santen RJ. Inhibition of aromatase: insights from recent studies. *Steroids* 2003;68:559-67.
- 57 - Haynes BP, Dowsett M, Miller WR, Dixon JM, Bhatnagar AS. The pharmacology of letrozole. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2003;87:35-45.
- 58 - Holzer H, Casper R, Tulandi T. A new era in ovulation induction. *Fertil Steril* 2006;85:277-84.
- 59 - Elnashar A, Fouad H, Eldosoky M, Saeid N. Letrozole induction of ovulation in women with clomiphene citrate-resistant polycystic ovary syndrome may not depend on the period of infertility,

the body mass index, or the luteinizing hormone/follicle-stimulating hormone ratio. *Fertil Steril* 2006;85:511-3.

60 - Healey S, Tan SL, Tulandi T, Biljan MM. Effects of letrozole on superovulation with gonadotropins in women undergoing intrauterine insemination. *Fertil Steril* 2003;80:1325-9.

61 - Fisher SA, Reid RL, Van Vugt DA, Casper RF. A randomized double-blind comparison of the effects of clomiphene citrate and the aromatase inhibitor letrozole on ovulatory function in normal women. *Fertil Steril* 2002;78:280-5.

62 - Mitwally MF, Casper RF. Aromatase inhibitors for the treatment of infertility. *Expert Opin Investig Drugs* 2003;12:353-71.

63 - Al-Fozan H, Al-Khadouri M, Tan SL, Tulandi T. A randomized trial of letrozole versus clomiphene citrate in women undergoing superovulation. *Fertil Steril* 2004;82:1561-3.

64 - Mitwally MF, Casper RF. Aromatase inhibition reduces gonadotrophin dose required for controlled ovarian stimulation in women with unexplained infertility. *Hum Reprod* 2003;18:1588-97.

65 - Mitwally MF, Casper RF. Aromatase inhibition reduces the dose of gonadotrophin required for controlled ovarian hyperstimulation. *J Soc Gynecol Investig* 2004;11:406-15.

66 - Garcia-Velasco JA, Moreno L, Pacheco A, Guillen A, Duque L, Requena A, et al. The aromatase inhibitor letrozole increases the concentration of intraovarian androgens and improves in vitro fertilization outcome in low responder patients: a pilot study. *Fertil Steril* 2005;84:82-7.

67 - Revelli A, Poso F, Gennarelli G, Grassi F, Massobrio M. 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

68 - Van Wely M, Andersen CY, Bayram N, van der Veen F. Urofollitropin and ovulation induction. *Treat Endocrinol* 2005; 4(3); 155-165.

69 - Nugent D, Vandekerckhove P, Hughes E, Arnot M, Lilford R. Gonadotrophin therapy for ovulation induction in subfertility associated with polycystic ovary syndrome (Review). *The Cochrane Collaboration* 2006.

70 - López –Villaverde y cols. Desarrollo mono-bifolicular en la inducción de la ovulación en condiciones asistenciales habituales con folitropina alfa dosificada en masa. Estudio multicéntrico, observacional, prospectivo. *Rev Iberoamericana de Fertilidad* 2007; 24:5-9.

71 - Bayram N, van Wely M, van der Veen F. FSH recombinante versus gonadotropinas urinarias o FSH recombinante para la inducción de la ovulación en la subfertilidad asociada a síndrome de ovario poliquístico (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, número 3, 2008. Oxford, Update Software Ltd.

72 - Messinis. Ovulation induction: a mini review. *Hum Rep*, 20 (2005), pp. 2688–2697.

73 - W. Sereepapong, et al. Effects of clomiphene citrate on the endometrium of regular cycling women. *Fertil Steril*, 73 (2000), pp. 287–291.

75 - C.C. Hsu, et al. Interference with uterine blood flow by clomiphene citrate in women with unexplained infertility. *Obstet Gynecol*, 866 (1995), pp. 917–921

76 - Homburg R. The management of infertility associated with polycystic ovary syndrome. *Reprod Biol Endocrinol*. 2003;1:109. Review.

77 - Eijkemans MJ, Imani B, Mulders AG, Habbema JD, Fauser BC. High singleton live birth rate following classical ovulation induction in normogonadotrophic anovulatory infertility (WHO 2). *Hum Reprod*. 2003;18:2357-66.

78 - Balen AH, Braat DD, West C, Patel A, Jacobs HS. Cumulative conception and live birth rates after treatment of anovulatory infertility: Safety and efficacy of ovulation induction in 200 patients. *Human Reprod*. 1994;9:1563-70.

79 - Nasser S, Ledger WL. Clomiphene Citrate in the twenty-first century. *Human Fertil (Camb)*. 2014:145-51.

80 – Bu fang, Guang-yan, Wei-min, Qian Chen, Ai-jun Zhang, Which is the best protocol of ovarian stimulation prior to artificial insemination by donor, *Journal of Reproduction and contraception*, 2014, Mar; 25(1): 41-48

81 - Richard S. Legro, Allen R. Kunselman , Robert G. Brzyski , Peter R. Casson, Michael P. Diamond , William D. Schlaff, Gregory M. Christman, Christos Coutifaris, Hugh S. Taylor, Esther Eisenberg, Nanette Santoro, Heping Zhang, *The Pregnancy in Polycystic Ovary Syndrome II*

(PPCOS II) trial: Rationale and design of a double blind randomized trial of clomiphene citrate and letrozole for the treatment of infertility in women with polycystic ovary syndrome, Contemporary Clinical Trials 33 (2012) 470–481.

82 - Richard S. Legro, Allen R. Kunselman , Robert G. Brzyski , Peter R. Casson, Michael P. Diamond , William D. Schlaff, Gregory M. Christman, Christos Coutifaris, Hugh S. Taylor, Esther Eisenberg, Nanette Santoro, Heping Zhang, Letrozole versus Clomiphene for Infertility in the Polycystic Ovary Syndrome, The New England Journal of medicine, Julio 2014, 371;2

83 - Franik S, Kremer JAM, Nelen WLDM, Farquhar C. Aromatase inhibitors for subfertile women with polycystic ovary syndrome. Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, Issue 2. Art. No.: CD010287. DOI: 10.1002/14651858.CD010287.pub2

84 – Ahmed M. Isa, Basim Abu-Rafea, Saleh A. Alasiri, Saleh Binsaleh, Kareema H. Ismail , George A. Vilos Age, Body Mass Index, and Number of Previous Trials: Are They Prognosticators of Intra-Uterine-Insemination for Infertility Treatment? International Journal of Fertility and Sterility Vol 8, No 3, Oct-Dec 2014, Pages: 255-260

85 - Dodson WC, Kunselman AR, Legro RS. The effect of obesity on treatment outcomes for infertile ovulatory women undergoing superovulation and intrauterine insemination. Fertil Steril. 2005;84(Supple1):S72-73.

86 – Rumste, Custers, F. van der Veen, M. van Wely, J.L.H. Evers, B.W.J. Mol, The influence of the number of follicles on pregnancy rates in intrauterine insemination with ovarian stimulation: a meta-analysis, Human Reproduction, Vol 14, No 6, pp 563-570, 2008

87 - S. Sharma, Goswami¹, S. Rajani, S. Mukherjee, R. Modi, A. Sarkar. Chakravarty, Efficacy of letrozole-gonadotropin, clomiphene-gonadotropin and only gonadotropin in clomiphene and letrozole resistant PCOS women undergoing IUI Abstracts of the 26th Annual Meeting of ESHRE, Rome, Italy, 27 June – 30 June, 2010