

Medicina Reproductiva

en la consulta
ginecológica



“Obra realizada por el Comité de Medicina Reproductiva 2017 - 2020”
“Federación Latinoamericana de Sociedades de Obstetricia y Ginecología”

Medicina Reproductiva en la consulta ginecológica

© FEDERACIÓN LATINOAMERICANA DE OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA, FLASOG.

Federación Latinoamericana de Obstetricia y Ginecología, FLASOG.

Comité Ejecutivo

Dr. Samuel Karchmer K., Presidente
Dr. Jorge Méndez Trujeque, Vicepresidente
Dr. Luis Hernández, Secretario
Dr. Alfonso Arias, Tesorero
Dr. Néstor Garello, Presidente Electo
Dr. Édgar Iván Ortiz, Past President
Dr. Ricardo Fescina, Director Ejecutivo
Dr. Miguel A. Mancera R., Director Científico
Dr. José de Gracia, Director Administrativo

Comité de Medicina Reproductiva

2015 - 2017 y 2018 - 2020

Dra. Ivonne Díaz Yamal, Coordinadora
Dr. Alfredo Celis
Dr. Ricardo Pommer
Dr. Roberto Epifanio
Dr. Jorge Campos
Dr. Sergio Papier
Dr. Pablo Valencia



AltaVoz Editores

María del Pilar López Patiño
Directora

Alexandra Rincón Niño
Diseño y diagramación

Bogotá, Colombia

ISBN: 978-9962-8522-0-9

Febrero 2020



FEDERACIÓN LATINOAMERICANA DE OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA, FLASOG
www.flasog.org

PAÍSES AFILIADOS

ARGENTINA
BOLIVIA
BRASIL
CHILE

COLOMBIA
COSTA RICA
CUBA
ECUADOR

SALVADOR
GUATEMALA
HONDURAS
MÉXICO

NICARAGUA
PANAMÁ
PARAGUAY
PERÚ

REP. DOMINICANA
URUGUAY
VENEZUELA

Contenido

Presentación	7
Autores	9
Agradecimientos	11
Introducción	13
Ovario andrónico: enfoque diagnóstico y tratamiento	15
Manejo médico de la miomatosis uterina	42
Enfermedad tiroidea y sus implicaciones reproductivas	53
Ultrasonido en infertilidad	73
Embarazo ectópico	81
Pérdida gestacional recurrente	100
Endometriosis e infertilidad	115
Infecciones de transmisión sexual y sus implicaciones reproductivas	126
Edad paterna y reproducción	139
Valoración de la pareja infértil	147
Inducción de ovulación en técnicas de baja complejidad	162

Presentación



Dr. Samuel Karchmer K.*
Presidente

* Director Médico, Hospital Ángeles Lomas. Director del Centro Especializado para la Atención de la Mujer, Hospital Ángeles Lomas. Profesor Titular de la Especialidad en Ginecología y Obstetricia, División de Estudios de Postgrado, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México. Maestro y Doctor en Ciencias Médicas. Maestro de la Gineco-Obstetricia Latinoamericana. Presidente fundador de la Federación Latinoamericana de Medicina Perinatal (FLAMP). Presidente de la Federación Latinoamericana de Sociedades de Obstetricia y Ginecología (FLASOG).

“Ve en busca de tu gente...vive con ellos, aprende con ellos, quiérellos, trabaja con ellos, sírvelos, empieza con lo que ellos dominen, construye con lo que ellos tengan, y cuando las tareas hayan sido cumplidas, los líderes mejor recordados propiciarán a que la gente exclame...

¡Lo hicimos juntos!”

Antiguo proverbio oriental.

Magnífica y generosa intención, ha inspirado los propósitos de programación de esta obra como producto de la colaboración prestada por varios autores que con su experiencia personal han acumulado los fines de cada capítulo. Este esfuerzo deja estampado en forma dominante su hondo sentido de hermandad dentro del ámbito científico latinoamericano.

Hoy en su mayoría de edad, se siente en condiciones de emitir opiniones en el concierto de las ciencias, al adquirir derechos naturales para abatir dogmas imperantes que esclavizaron el conocimiento, denunciando su deleznable y temporaria base de sustentación. La era contemporánea, y –en particular– este siglo luminoso, pareciera haber unido a los hombres de ciencia de todas las latitudes de nuestra Latinoamérica, a poner en plena ebullición su potencial de inteligencia y sobre todo experiencia, de fervor y de lealtad al elocuente hecho de observación.

Hemos tenido la fortuna de haber absorbido con avidez las enseñanzas de los grandes países de culturas milenarias, incorporando a sus disciplinas metodologías que lejos han estado de transplantar íntegramente por razones económicas y carencias ambientales poco propicias. No obstante esa obligada y cruenta realidad, insinúa su presencia en el escenario, reconociendo que la inteligencia y las virtudes

humanas cultivadas con fervor no tienen limitaciones de fronteras, dando por aceptado que cada individualidad posee características propias en el destino de la humanidad.

Es precisamente este siglo el que está jerarquizando ese potencial hasta hoy ignorado de las ilimitadas posibilidades del hombre, no sólo en el terreno de las ciencias objetivas, sino en la más dilatada órbita de su subjetividad.

Cada capítulo de esta obra será particularmente útil al médico práctico que tendrá en sus páginas las orientaciones vividas por cada autor, tanto en su experiencia diagnóstica, como en sus indicaciones terapéuticas y hasta en las opiniones adversas, muchas de ellas aún controvertidas y sin explicación, incitando a la meditación de acuerdo con el ritmo incesante de renovación del conocimiento y de su más perfecta interpretación. Con un dinamismo acelerado presenciando día a día, la suplantación del empirismo por la ciencia, en una lucha que no tendrá fin mientras el hombre utilice su inteligencia en su máxima evolución.

Esta visión panorámica y somera de esta obra, ilustrará al lector del sustancioso contenido del texto a través de los numerosos capítulos que él condensa y que seguramente interesarán al médico práctico en primer término, pero sobre todo inducirá a meditar al respecto a la magnitud y profundidad que ha adquirido la Gineco Obstetricia y la medicina Perinatal, en este siglo de remodelación de conceptos y de nuevas directrices, los que constituyen nuevos y sucesivos puntos de partida en nuestro quehacer diario en nuestra especialidad.

Dr. Samuel Karchmer K.
Presidente

Autores

Ávila Jaimes, Laura Susana M.D. Médica y Cirujana, Universidad del Rosario. Especialista en Ginecología y Obstetricia, Universidad Militar Nueva Granada. *Fellow* Salud Reproductiva Humana, Fundación Universitaria Sanitas.

Barrera, Saúl M.D. Doctor en Medicina y Cirugía Universidad Latina de Panamá. Especialista en Ginecología y Obstetricia Complejo Hospitalario Arnulfo Arias Madrid, Universidad de Panamá. Sub-especialidad en Endocrinología y Medicina Reproductiva, Instituto Valenciano de Infertilidad.

Campos, Jorge M.D. Especialista en Ginecología y Obstetricia, Sub-especialidad en Biología de la Reproducción Humana. Coordinador de Reproducción Asistida en el Instituto Nacional de Perinatología (INPerIER), México.

Celis L., Alfredo M.D. Vicepresidente de la Sociedad Peruana de Endometriosis. Clínica Angloamericana, Lima (Perú). Profesor Asociado de la Facultad de Medicina de la Universidad de San Marcos. *Past-President* de la Sociedad Peruana de Obstetricia y Ginecología –SPOG–.

Díaz Yamal, Ivonne M.D. FACOG. Especialista en Ginecología/Obstetricia Universidad del Cauca. Especialista en Medicina Reproductiva Universidad René Descartes, París (Francia). Directora Científica Unidad de Fertilidad P.M.A., Bogotá (Colombia). Directora del Posgrado en Medicina Reproductiva Universidad Sanitas, Bogotá (Colombia). Profesor Titular Universidad Militar Nueva Granada, Bogotá (Colombia).

Epifanio, Roberto M.D. Médico UAG, Guadalajara, México. Ginecología y Obstetricia. *Fellow* Infertilidad y Reproducción Humana en Instituto Valenciano de Infertilidad (IVI), Valencia (España). Máster en Reproducción Humana en Universidad de Valencia, España. Diplomado europeo en Endoscopia Operatoria en Universidad de Auvergne, Clermont-Ferrand, Francia.

Mendoza Angulo, Laura M.D. Médica y Ginecóloga Obstetra de la Universidad de Cartagena, *Fellow* Salud Reproductiva Humana, Fundación Universitaria Sanitas. Miembro de la Fecolsog.

Papier, Sergio M.D. Medico de la Universidad de Buenos Aires. Ginecólogo Especialista en Medicina Reproductiva. Director Médico de CEGYR. Presidente del comité ejecutivo de ALMER. Ex presidente de SAMER y ALMER.

Pineda Lechuga, Yeisman M.D. Médico Ginecólogo Obstetra y Cirujano de la Universidad Libre, Seccional Barranquilla. *Fellow* Salud Reproductiva Humana, Fundación Universitaria Sanitas.

Pommer Téllez, Ricardo M.D. Gineco Obstetra, Sub-especialista en Medicina Reproductiva, Universidad de Chile. Director Unidad Medicina Reproductiva Clínica Monteblanco. *Past President* Sociedad Chilena de Medicina Reproductiva. Presidente Sociedad Chilena de Ginecología y Obstetricia.

Valencia, Pablo M.D. Ginecólogo Especialista en Reproducción Humana. Master Internacional en Reproducción Humana Asistida y Embriología Clínica. Presidente de ALMER. Director del Centro Ecuatoriano de Reproducción Humana.

Vásquez Medrano, Elayne M.D. Médica Universidad de Cartagena. Especialista en Ginecología y Obstetricia, Universidad de Cartagena. *Fellow* Salud Reproductiva Humana, Fundación Universitaria Sanitas.

Villabona Silva, Paula Camila M.D. Especialista en Ginecología y Obstetricia de la Universidad Militar Nueva Granada. *Fellow* Salud Reproductiva Humana, Fundación Universitaria Sanitas.

Agradecimientos

Un especial agradecimiento a los *Fellows* en Salud Reproductiva Humana, Fundación Universitaria Sanitas, quienes acompañaron los siguientes capítulos:

Ovario andrónico: enfoque diagnóstico y tratamiento, Yeisman Pineda Lechuga y Laura Isabel Mendoza Angulo.

Manejo médico de la miomatosis uterina, Paula Villabona Silva y Paula Marina Niño Vargas.

Enfermedad tiroidea y sus implicaciones reproductivas, Elayne Vásquez Medrano y Paola Andrea Betancourt Álvarez.

Ultrasonido en infertilidad, Laura Susana Ávila Jaimes y Paula Marina Niño Vargas.

Embarazo ectópico, Laura Isabel Mendoza Angulo.

Pérdida gestacional recurrente, Yeisman Pineda Lechuga y Laura Isabel Mendoza Angulo.

Endometriosis e infertilidad, Paula Villabona Silva y Paola Andrea Betancourt Álvarez.

Infecciones de transmisión sexual y sus implicaciones reproductivas, Elayne Vásquez Medrano y Paola Andrea Betancourt Álvarez.

Edad paterna y reproducción, Laura Isabel Mendoza Angulo.

Valoración de la pareja infértil, Yeisman Pineda Lechuga y Paola Andrea Betancourt Álvarez.

Inducción de ovulación en técnicas de baja complejidad, Laura Ávila Jaimes y Paula Marina Niño Vargas.

Introducción

El comité de medicina reproductiva de FLASOG –pensando en la necesidad de dar herramientas a los ginecólogos de toda Latinoamérica en su ejercicio profesional–, realizó una serie de capítulos que comprenden los temas más frecuentes de consulta de endocrinología ginecológica e infertilidad.

Contamos con la colaboración de los integrantes del Comité de Medicina Reproductiva desde su creación en 2015 hasta la actualidad, constituido por los doctores Ricardo Pommer (Chile), Alfredo Celis (Perú), Roberto Epifanio (Panamá), Jorge campos (México), Pablo Valencia (Ecuador) y Sergio Papier (Argentina).

Me siento muy orgullosa de coordinar el Comité de Medicina Reproductiva tanto por sus integrantes, como por el legado que entregamos a FLASOG.

Estamos seguros de que será de gran utilidad este texto de consulta para que pueda ser utilizado en la consulta diaria del ginecólogo latinoamericano.

Dra. Ivonne Díaz Yamal

Coordinadora Comité de Medicina Reproductiva FLASOG

Ovario andrógeno

enfoque diagnóstico y tratamiento

Autor: Alfredo Celis M.D.

Coautores: Ricardo Pommer M.D., Roberto Epifanio M.D., Jorge Campos M.D. e Ivonne Díaz Yamal M.D.

Comité de Medicina Reproductiva, FLASOG 2015-2017

Introducción

El ovario androgénico o anovulación crónica hiperandrogénica, es un trastorno endocrino-metabólico de presentación clínica heterogénea. Las características descritas históricamente en 1935 por Stein y Leventhal (1), de amenorrea/oligoamenorrea, hirsutismo, obesidad, junto a una apariencia poliquística de sus ovarios, dieron lugar a lo que hoy se conoce como Síndrome de Ovario Poliquístico (SOP), descripción reconocida al menos 60 años después. Es el trastorno endocrino más frecuente de la mujer en edad reproductiva con una prevalencia global del 6% al 10% desde el establecimiento de los criterios de diagnóstico más estandarizado en 1990 NIH (2) y con la revisión en curso de dichos criterios, la incidencia de síndrome de ovario poliquístico ha ido en aumento y ahora se prevé que sea más cercana al 18% (3). Cuando se considera en presencia de trastorno menstrual, el diagnóstico de PCOS se obtiene en 30% a 40% de los pacientes con amenorrea primaria o secundaria y en 80% de los pacientes con oligomenorrea (4).

Desde su descripción inicial, el interés se ha incrementado exponencialmente, y ha pasado de ser una enfermedad ginecológica a una endocrinopatía multisistémica que involucra otras especialidades como

endocrinología, dermatología y pediatría. De igual forma su importancia aumenta, teniendo en cuenta que es un factor de riesgo a largo plazo para presentar infertilidad, síndrome metabólico, diabetes mellitus tipo 2, enfermedad cardiovascular y carcinoma de endometrio (5). Tanto su diagnóstico como su tratamiento están rodeados de controversias que hacen difícil su manejo.

Se le considera un síndrome y no una enfermedad en sí, es decir, un conjunto de signos y síntomas con múltiples etiologías potenciales y con presentaciones clínicas variables. La heterogeneidad de este trastorno no permite explicar fácilmente su patogénesis y hace que su definición sea difícil. Asimismo, un solo test no hace el diagnóstico, por lo que es necesaria una definición clara, basada en evidencias.

Definición

Desde la descripción inicial en 1935 por Stein y Leventhal, describieron una entidad clínica basada en siete casos de pacientes, caracterizada por trastornos menstruales, esterilidad, hirsutismo y obesidad; cuyos ovarios por ultrasonido pélvico transabdominal presentaban ciertas características morfológicas particulares como: aumento de tamaño, engrosamiento de la túnica albugínea y microquistes múltiples situados en la superficie de la zona subcortical ovárica.

Posteriormente, en 1990, tras la necesidad de integrar los diversos trastornos endocrinológicos encontrados en estas pacientes se realizó el primer consenso patrocinado por la National Institute of Health (NIH) de Estados Unidos, donde se acordaron los siguientes criterios diagnósticos para el SOP, y se establecieron como un diagnóstico de exclusión, después de descartar otras patologías.

Reunión de expertos del Instituto Nacional de salud de los Estados Unidos. (Criterios del NIH, 1990) (6); que propone dos criterios:

1. Hiperandrogenismo y/o hiperandrogenemia*.
2. Anovulación

* Con la exclusión de otras patologías, especialmente referido a la exclusión de hiperplasia adrenal congénita de comienzo adulto, tumores de origen ovárico o suprarrenal y síndrome de Cushing.

Años después, con la llegada de la ultrasonografía transvaginal, se pudo hacer evidente que muchas mujeres sanas, sobretodo adolescentes podían presentar las imágenes ultra-sonográficas sugerentes de ovarios poliquísticos sin tener el síndrome clínico; y por el contrario, hay pacientes con el síndrome clínico manifiesto que podían no tener las imágenes típicas a la ultrasonografía (5), todo lo cual indicaría que el clásico síndrome de Stein-Leventhal sería una de las formas de presentación (fenotipos) de un trastorno mucho más amplio y complejo que el descrito inicialmente por ellos. Además, una extensa publicación de estudios que incluían como criterio diagnóstico el hallazgo ecográfico de ovarios de aspecto micropoliquístico por parte de grupos europeos, llevó a la realización de un segundo consenso por parte de la sociedad americana de medicina reproductiva ASRM y la sociedad europea de reproducción humana y embriología ESHRE, tratando de incluir los criterios más usados para la definición y diagnóstico, señalando los siguientes:

La segunda reunión de expertos llevada a cabo por ESHRE/ASRM en Rotterdam (Criterios de Rotterdam, 2003) (7), (8) establece que el diagnóstico se debe realizar por la presencia de dos de los tres siguientes criterios:

1. Oligo o anovulación.
2. Evidencia clínica y/o bioquímica de hiperandrogenismo*: Definido como la presencia clínica de acné, hirsutismo o alopecia y/o aumento de los niveles séricos de andrógenos.
3. Presencia de ovarios poliquísticos por ecografía: Presencia de 12 o más folículos en cada ovario que midan entre 2 y 9 mm de diámetro y/o

incremento del volumen ovárico > 10 ml (cálculo usando la fórmula $0,5 \times \text{largo} \times \text{ancho} \times \text{grosor}$).

- * Con la exclusión de otra patología: Hiperplasia adrenal congénita de comienzo adulto, tumores de origen ovárico o suprarrenal y síndrome de Cushing.

Esta definición amplía el espectro de mujeres comprendidas dentro del diagnóstico de SOP, al

incluir a mujeres que tenían ovarios con morfología poliquística e hiperandrogenismo y a mujeres que con ovarios de morfología poliquística y disfunción ovulatoria. Asimismo, la presencia de los criterios de Rotterdam llevó a un incremento del número de pacientes con diagnóstico de SOP y aumento el número de fenotipos, comparado con la definición del NIH. (Figura 1).

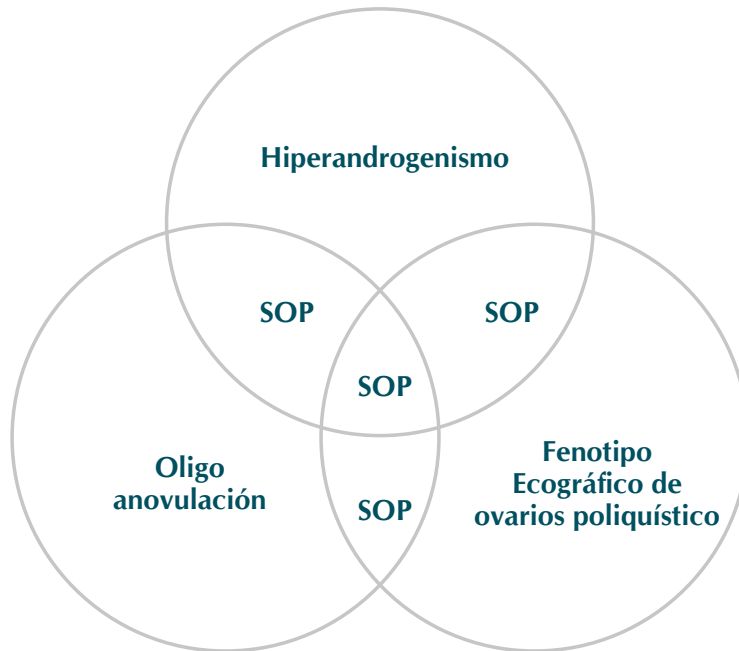


Figura 1. Diagnóstico de SOP - Según criterios de Rotterdam.

Fuente: Imagen creada por coautor.

Luego de esto, en 2006 surge una tercera reunión de expertos promovida por la Sociedad de Exceso de Andrógenos (SAE y PCO) (9) que realizó una revisión sistemática con el fin de identificar la relación entre los fenotipos y la morbilidad.

Ellos concluyeron que el SOP es un trastorno predominantemente de exceso de andrógenos y que un diagnóstico preciso de SOP debe estar basado en la presencia de hiperandrogenismo clínico o bioquímico, en combinación con disfunción ovulatoria u ovarios de morfología poliquística; por lo tanto, el diagnóstico no puede ser hecho sin la evidencia clínica y bioquímica de hiperandrogenismo.

Así se publicó la última definición que determinó los criterios siguientes:

1. Hiperandrogenismo: hirsutismo y/o hiperandrogenemia.
2. Oligo-anovulación y/o Ovarios poliquísticos por ecografía.

- * Con la exclusión de otras patologías.

De acuerdo con estos criterios, la Sociedad de Exceso de Andrógenos excluye el fenotipo no-hiperandrogénico que fuera propuesto en 2003 por la reunión de Rotterdam.

Esta definición, considera al igual que las dos anteriores (Tabla 1), la exclusión de otras patologías de andrógenos o enfermedades relacionadas que pueden imitar el SOP, como:

- Hiperplasia suprarrenal congénita.
- Tumores secretores de andrógenos.
- Hiperprolactinemia.
- Síndrome de Cushing.
- Disfunción tiroidea.
- Otras causas de oligo-anovulación.

Tabla 1. Criterios diagnósticos propuestos para el SOP: (5), (7), (9)

Consenso NIH 1990 (Todos requeridos)	Criterios de Rotterdam 2003 (Dos de 3 requeridos)	Sociedad de Exceso de Andrónos 2008 (Hiperandrogenismo más uno de los dos criterios restantes)
Oligo o Anovulación.	Oligo o Anovulación.	Signos clínicos o bioquímicos de Hiperandrogenismo.
Signos clínicos o bioquímicos de Hiperandrogenismo	Signos clínicos o bioquímicos de Hiperandrogenismo	Disfunción ovárica– Oligo o Anovulación y/o Ovarios Poliquísticos por Ultrasonografía.
Exclusión de otras patologías.	Ovarios Poliquísticos por Ultrasonografía.	Exclusión de exceso de andrógenos u otro desorden ovulatorio.

Instituto Nacional de Salud (NIH). En 2012 el NIH promovió un taller de expertos con la finalidad de evaluar los beneficios y limitaciones de los criterios diagnósticos existentes (10), como resultado el panel recomendó el uso más amplio de los criterios de Rotterdam 2003, pero acompañada de una descripción detallada de los fenotipos de SOP; llegando a plantear la siguiente clasificación de fenotipos:

- Fenotipo A: HA (clínico o bioquímico) + DO + OMPQ
- Fenotipo B: HA + DO
- Fenotipo C: HA + OMPQ
- Fenotipo D: DO + OMPQ

* HA (hiperandrogenismo)–DO (Disfunción ovulatoria)–OMPQ (Ovarios de morfología poliquística).

El enfoque de fenotipos para definir el SOP, tiene una gran aplicación práctica porque entre otras cosas, permite identificar por ejemplo a aquellas mujeres con SOP que tienen más alto riesgo de desarrollar trastornos metabólicos, como son las mujeres con SOP con fenotipo A, B (llamados SOP clásicos).

Asimismo, la clasificación fenotípica permite la caracterización de las diversas poblaciones de PCOS de acuerdo con la presencia y/o ausencia de rasgos clave, por lo cual se considera el enfoque de fenotipos de vital importancia en el manejo actual del SOP (Tablas 2 y 3).

Tabla 2. Evolución de los criterios diagnósticos de SOP.

Evolución de los criterios diagnósticos de SOP				
PARAMETRO	NIH 1990	ESHRE/ASRM 2003	EA/PCOS 2006	NIH 2012
CRITERIOS	HA OA	HA DO PCOM	HA Disfunción Ovululat. (DO y/0 PCOM)	HA DO PCOM

Evolución de los criterios diagnósticos de SOP				
LIMITACIONES	2 de 2 criterios requeridos.	2 de 3 criterios requeridos.	2 de 2 criterios requeridos.	1. Dos de tres criterios, y 2. Identificación de fenotipos específicos.
				A: HA + DO + PCOM
	Exclusión de otras patologías relacionada			B: HA + DO
	EA-PCOS. Exceso andrógenos-Sociedad PCOS, HA: hiperandrogenismo; OA: oligo-anovulación; DO: disfunción ovulatoria; NIH: OMPQ: ovarios de morfología poliquística; ASRM: sociedad americana de medicina reproductiva; ESHRE: sociedad europea reproducción humana y embriología. Lizneva: Criterios, prevalencia y fenotipos de PCOS. Fertil Steril 2012.			C: HA + PCOM
	D: DO + PCOM			

La controversia en la definición se plantea en el grupo de mujeres que tienen oligoanovulación y fenotipo ecográfico de ovarios poliquísticos pero que no tienen hiperandrogenismo. La Sociedad del Exceso de Andrógenos (AES) recomienda que este

grupo, no debe ser considerado en la definición debido a que no existen estudios que hayan demostrado que este grupo de pacientes tienen complicaciones a largo plazo. Sin embargo, el consenso de Rotterdam defiende su inclusión.

Tabla 3. Fenotipos de SOP y su relación con riesgo metabólico a largo plazo.

La presencia de un signo “√” indica que dicha clasificación acepta a ese fenotipo como diagnóstico de SOP.

Criterio diagnóstico	Fenotipos potenciales															
	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P
Hiperandrogenismo bioquímico	+	+	+	+	-	-	+	-	+	-	+	-	-	-	+	-
Hirsutismo	+	+	-	-	+	+	+	+	-	-	+	-	-	+	-	-
Oligoanovulación	+	+	+	+	+	+	-	-	-	+	-	-	+	-	-	-
Morfología ovárica de SOP	+	-	+	-	+	-	+	+	+	+	-	+	-	-	-	-
Clasificación																
NIH 1990	√	√	√	√	√	√										
Rotterdam 2003	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√						
AES 2006	√	√	√	√	√	√	√	√	√							
Riesgo metabólico a largo plazo	√	√	√	√	√	√	¿?	¿?	¿?	-						

+ Presencia. - Ausencia. √: Si. ¿?: Controvertido.

Fuente: Imagen Modificada de “Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E., Escobar-Morreale HF., Futterweit W. et al. Criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome an Androgen Excess Society Guideline. J Clin Endocrinol Metab 2006; 91: 4237-45”.

Cuadro clínico

La presentación clínica del SOP es muy variada y tiene gran relación con la edad de la paciente. Generalmente es en la adolescencia, en el periodo

perimenárquico cuando se inician las primeras manifestaciones clínicas con la presencia de alteraciones menstruales, principalmente oligomenorrea (menstruaciones con intervalos mayores de 45 días o menos de 9 episodios de sangrado anual),

alternados con periodos de amenorrea, las cuales cursan con niveles de estrógenos elevados y responden muy bien a los tratamientos de privación hormonal post-administración de progesterona.

Las alteraciones menstruales clásicamente debutan en el periodo peripuberal. (11) Ocasionalmente se pueden presentar además episodios de hemorragia uterina disfuncional (hipermenorrea, metrorragia) las cuales pueden estar asociadas a hiperplasia endometrial, debido al permanente estímulo estrogénico producido por los ciclos menstruales alterados. De manera excepcional, las pacientes pueden ser eumenorreicas (menstruaciones regulares mensuales). Los trastornos menstruales se asocian frecuentemente a los ciclos anovulatorios característicos del SOP, también a la obesidad por lo general de tipo androide y se acompañan de manifestaciones clínicas de hiperandrogenismo, siendo el hirsutismo la expresión más clásica.

El hirsutismo generalmente es leve o moderado (entre 8 y 15 puntos en la escala de Ferriman y Galloway (12), se presenta en aproximadamente dos tercios de las pacientes, aparece después de la pubertad y progresa lentamente o se detiene una vez alcanzada la madurez sexual. Raramente se puede llegar a un cuadro de virilización y de ocurrir se debe sospechar en otras etiologías como tumor secretor de andrógenos o una hiperplasia adrenal congénita. Entre las manifestaciones clínicas de hiperandrogenismo, solamente el hirsutismo, el acné y la alopecia han sido aceptadas por los diferentes consensos como criterio diagnóstico de hiperandrogenismo.

En alrededor de la mitad de las pacientes la obesidad está presente y es típicamente de tipo androide (forma de manzana, índice cintura/cadera >0.85); la cual, por lo general se inicia en la niñez y aumenta en la pubertad. En las pacientes con resistencia a la insulina se puede presentar “acantosis nigricans” que es una pigmentación rugosa de color pardo oscura que se suele observar en la nuca y en las zonas de pliegues como consecuencia

de la hiperinsulinemia resultante de la resistencia insulínica. El síndrome HAIRAN es la forma más manifiesta de estas pacientes, el cual se caracteriza por hiperandrogenismo, resistencia a la insulina y *acantosis nigricans*.

El cuadro clínico va variando en sus manifestaciones de acuerdo a las diferentes etapas de la vida de la paciente, así en la post-menarquia y edad reproductiva temprana predominan los trastornos menstruales y reproductivos asociados a la anovulación mientras que en la etapa reproductiva tardía y en la peri-menopausia predominan las alteraciones metabólicas relacionadas con la hiperinsulinemia como la diabetes tipo 2 y el síndrome metabólico. (13)

Diagnóstico

El diagnóstico del síndrome de ovario poliquístico se basa en los criterios expuestos por los diferentes consensos que se han realizado para definirlo. Es muy importante tener en cuenta que la presentación clínica es polimorfa, y que no todas las mujeres presentan todos los signos y síntomas, y que estos no se presentan todos al mismo tiempo, ya que pueden presentarse en diferentes momentos de la enfermedad en relación con la etnia, factores ambientales y la coexistencia de otras alteraciones como obesidad e insulinoresistencia. (14)

Debido a las diferentes formas de presentación del cuadro clínico, el diagnóstico no es fácil y el especialista que la realiza tiene una gran responsabilidad, para no hacer un sobre-diagnóstico o un sub-diagnóstico que lleve a tratamientos inadecuados; por lo tanto, es importante que conozca todos los signos y síntomas de esta enfermedad y la forma de evaluarlos para hacer un diagnóstico oportuno y un tratamiento adecuado.

El diagnóstico se debe basar en la combinación de las características clínicas, bioquímicas y ultrasonográficas. El diagnóstico debe ser planteado a partir de la evaluación clínica y confirmado

bioquímicamente. La ultrasonografía tan usada y tan sugerente muchas veces, para hacer diagnóstico de síndrome de ovario poliquístico, no debe tener tanta preponderancia, ya que por sí sola no permite establecer el diagnóstico y su normalidad no lo descarta. Ninguna de las manifestaciones clínicas es patognomónica por sí sola, siendo las más frecuentemente observadas los signos de hiperandrogenismo, oligomenorrea y ovarios poliquísticos en el estudio ecográfico.

La **evaluación clínica** debe estar dirigida a la detección de manifestaciones clínicas sugestivas del síndrome, generadas por la disfunción ovárica, el hiperandrogenismo y el hiperinsulinismo y la exclusión de otros desórdenes relacionados con la sobreproducción de andrógenos y disfunción ovulatoria. La historia clínica brinda información importante sobre el inicio de la telarquía, adrenarquía y la menarquía, así como del patrón menstrual (periodicidad) y también la historia reproductiva, teniendo en cuenta la presencia de infertilidad y abortos. Se debe indagar también sobre la presencia y la progresión de los siguientes signos: acné, hirsutismo, seborrea, alopecia y, en casos más severos, de *acantosis nigricans*.

Disfunción ovulatoria. Está relacionada con el aumento de secreción de LH y una FSH normal, se ha observado un aumento de la amplitud y frecuencia de los pulsos de LH, lo que reflejaría un aumento de los pulsos del factor liberador de gonadotropinas (GnRH), todo lo cual produce anovulación y se expresa clínicamente como oligomenorrea y amenorrea.

La **exploración física** debe incluir: peso, talla, determinación del índice de masa corporal (IMC), circunferencia abdominal e índice cintura-cadera (ICC), y se debe poner especial atención a la presencia de manifestaciones cutáneas asociadas al hiperandrogenismo.

Evaluación del hiperandrogenismo. Este puede ser clínico o bioquímico. Los criterios a considerar en el hiperandrogenismo clínico son:

Hirsutismo. Es el signo más representativo del hiperandrogenismo clínico. Para su diagnóstico se utiliza el score de Ferriman-Gallwey, el cual divide la superficie corporal en 9 regiones y a cada una de ellas le asigna un valor de 0 (ausencia de vello terminal) a 4 (abundante vello terminal) en función de la severidad del crecimiento de pelo. Valores mayores a 6-8 son considerados positivos para hacer diagnóstico de hirsutismo.

Acné. Es un marcador potencial de hiperandrogenismo, aunque su sola presencia no hace diagnóstico, ya que mucha paciente con acné no tiene exceso de andrógenos. Ante la presencia de acné severo o asociado a hirsutismo el hiperandrogenismo debe ser descartado. (15) En la paciente adolescente el acné debe ser considerado como marcador temprano de hiperandrogenismo.

Alopecia androgénica. La única presencia de alopecia androgénica como indicador de hiperandrogenismo ha sido menos estudiada; sin embargo, si una paciente con alopecia androgénica presenta oligomenorrea, hirsutismo o acné, se recomienda evaluación de hiperandrogenismo bioquímico.

Cómo evaluar el hiperandrogenismo bioquímico. (Androgenemia). Los dos mejores métodos para el diagnóstico de hiperandrogenemia son el cálculo de testosterona libre y el índice de andrógenos libres.

Testosterona Total (TT). Es el más importante andrógeno circulante en la mujer, pero en el SOP sólo se encuentra elevada discretamente en el 50 % de los casos. Además, existen numerosas pruebas para medirla, por lo cual el Consenso de Rotterdam considera su medición de valor limitado dado su alto coeficiente de variación, lo que explica que haya casos de hirsutismo severo con niveles de TT dentro de límites normales, por este motivo se recomienda la medición de testosterona libre.

Testosterona Libre (TL). Es la que con mayor frecuencia se encuentra elevada en el SOP, es más predictiva y se considera como el marcador hormonal

más sensible para su diagnóstico (16), dependiendo de cuál sea el método usado en su medición. Se recomienda el uso de las pruebas de Diálisis de equilibrio (17) y Precipitación con Sulfato de Amonio. (18) No se recomienda la medición de testosterona libre por RIA directo, debido a que carece de exactitud y confiabilidad. Por lo tanto, es recomendable solicitar el Índice de andrógenos libres (IAL) que ha demostrado una razonable correlación con los resultados obtenidos por diálisis de equilibrio. (19)

Índice de andrógenos libre (IAL). Descrito inicialmente por Fox y colaboradores. (20) Se calcula mediante la fórmula que aparece en la Figura 2. El valor de testosterona total se expresa en ng/ml, mientras que el de SHBG en nmol/l, por lo que para transformar la testosterona de nanogramos por mililitro (ng/ml) a nanomoles por litro (nmol/L) debe multiplicarse por el valor de 3.467. El valor normal es menor de 4.5 y un resultado mayor es indicador de hiperandrogenemia. (21)

$$\text{IAL} = \frac{\text{Testosterona (ng/ml)} \times 3.467}{\text{Globulina ligadora de hormona sexual (SHBG en nmol/L)}} \times 100$$

Figura 2. Índice de andrógenos libre (IAL)

Fuente: Imagen creada por coautor.

Otros análisis de laboratorio

Dehidroepiandrosterona Sulfato (DHEA-S). Se origina exclusivamente en las glándulas suprarrenales por lo que se la utiliza como un marcador para descartar de hiperandrogenismo suprarrenal. En más o menos, el 40 al 70% de mujeres con SOP se evidencia exceso de andrógenos suprarrenales, por lo tanto, es importante para evaluar su participación en la enfermedad.

Androstenediona. Fundamentalmente es un andrógeno de origen ovárico y puede ser el único andrógeno elevado en una mujer con SOP. Aunque no es un andrógeno de primera línea, puede ser determinado en caso de que haya duda diagnóstica,

el Consenso de Rotterdam no recomienda su uso de rutina para el estudio de mujeres con SOP.

17 hidroxiprogesterona (17-oHP). Es el mejor metabolito para descartar de déficit de la enzima 21-hidroxilasa; su valor normal en ayunas en fase folicular temprana del ciclo menstrual es inferior a 2 ng/ml. Valores superiores a 6 son indicadores de bloqueo enzimático. Alrededor del 50% de las pacientes con SOP pueden presentar elevaciones muy discretas de esta hormona.

- * Existe una variación de los niveles de andrógenos a través del ciclo menstrual, por lo que la cuantificación de los niveles de andrógenos, se deben realizar en la fase folicular temprana, entre el 3ro y 5to día del ciclo menstrual, de preferencia en ayunas y entre las 8 a 10 am debido al ritmo circadiano que tienen. (19)

Relación LH/FSH. Durante mucho tiempo se la consideró un marcador de síndrome de ovario poliquístico, debido a que frecuentemente las pacientes con síndrome de ovario poliquístico (60%) tienen una relación LH/FSH aumentada (mayor de 2), la cual por lo general se observa en mujeres de peso corporal normal. Pero debido a que su normalidad no descarta el diagnóstico, no se la utiliza en la actualidad como parte de los criterios de SOP, pero sigue siendo un elemento orientador. El Consenso de Rotterdam considera que su medición no es necesaria para el diagnóstico de SOP; sin embargo, encuentra que es útil para el diagnóstico diferencial con falla ovárica prematura e hipogonadismo hipogonadotrófico. (22)

Hormona Antimülleriana (AMH). La AMH es una glicoproteína que es producida por las células de la granulosa, estudios recientes sugieren que los niveles elevados de AMH pueden ser predictivos de SOP. De esta manera, los valores elevados de AMH (> 4.5) pueden ser útiles como un sustituto de la evaluación ecográfica de la morfología ovárica cuando una ecografía ovárica adecuada o precisa no puede ser realizada. Ejm. mujeres vírgenes. (23)

- * Es recomendable completar el estudio hormonal con la determinación de prolactina, hormonas tiroideas y cortisol cuyas alteraciones pueden cursar con irregularidades menstruales, y se encuadran dentro del diagnóstico diferencial del SOP.

Ultrasonografía

La ecografía, inicialmente se empleó para definir la apariencia de los ovarios en aquellas mujeres con características clínicas y bioquímicas de SOP, pero no era considerada como criterio diagnóstico.

La evaluación ecográfica en el manejo del SOP ha sufrido diversas variaciones desde que en 1985 el grupo de Adams y cols. (24) propusieron los que fueron considerados como los primeros criterios ecográficos para definir el ovario poliquístico, esto consistía en la visualización por ecografía abdominal de 10 folículos antrales entre 2 y 8 mm de diámetro, ubicados en la periferia, con un estroma denso o con aumento del volumen ovárico.

Con el advenimiento de la ecografía vaginal, a partir de la década del 90 se estableció como la vía de elección, dada su mejor y más precisa visualización de los ovarios y su excelente correlación con los hallazgos por laparoscopia y anatomía patológica (25), lo cual la ha convertido en un procedimiento de mucha utilidad para detectar la morfología de los ovarios poliquísticos; de esta manera la vía abdominal sólo ha quedado reservada para mujeres vírgenes o que rechazan la vía vaginal; sin embargo, su sensibilidad para la detección de folículos antrales es menor.

Con el paso de los años y dado el avance de la tecnología, la evaluación ecográfica de los ovarios poliquísticos ha ido ganando fuerza y ha servido de apoyo al diagnóstico de las mujeres con SOP, sin constituir por sí solo un elemento diagnóstico. Se ha podido establecer que para el diagnóstico de ovario poliquístico, el tamaño de los folículos antrales y el volumen ovárico alcanzan una sensibilidad y especificidad del 92% y 97% respectivamente.

(26) Esto fue motivo para que en el Consenso de Rotterdam se haya introducido como uno de los tres criterios para el diagnóstico del SOP.

Los criterios ecográficos actualmente utilizados como diagnóstico de SOP son: la presencia de 12 o más folículos en cada ovario, que midan entre 2-9 mm de diámetro y/o aumento del volumen ovárico (>10 cm³) en fase folicular temprana. Si sólo un ovario es el afectado es suficiente para establecer el diagnóstico de ovario poliquístico. Si hay evidencia de un folículo dominante >10 mm o un cuerpo lúteo, el examen debe ser repetido durante el próximo ciclo. Actualmente el estroma ovárico ni la distribución folicular periférica están considerados en la definición ecográfica del síndrome, no obstante, cabe destacar que hasta un 94% de los casos de SOP presentan aumento de la ecogenicidad ovárica.

Es importante tener en cuenta que el SOP se suele confundir con el llamado ovario multiquístico), en el cual se identifican folículos entre 4-10 mm, en un número de 6 o más, con el estroma de ecogenicidad normal y sin incremento del volumen ovárico, y se acompaña de menstruaciones regulares. Este hallazgo es frecuente durante la etapa de desarrollo puberal, en la fase folicular temprana en algunas mujeres, en casos de hiperprolactinemia o después de la reanudación del ciclo ovárico posterior a una fase de amenorrea como la pubertad y lactancia. (24) Su detección puede provocar confusión, por esto es importante precisar el diagnóstico a través de una evaluación clínica y bioquímica adecuada para evitar el sobre diagnóstico y no realizar tratamientos innecesarios.

Otras patologías asociadas al SOP

Existen otras entidades que no siendo consideradas para el diagnóstico del SOP con frecuencia acompañan o son parte del síndrome, como la obesidad, la insulinoresistencia y el síndrome metabólico.

Obesidad. El aumento del peso corporal suele estar asociado al SOP y con frecuencia se inicia desde

la pubertad (27), se ha establecido que la obesidad participa en la fisiopatología de la anovulación y la hiperandrogenemia (28), a través de la función endocrina del tejido adiposo (29). Un índice de masa corporal (IMC) ≥ 25 mgr/m² se considera como marcador de sobrepeso y un IMC ≥ 30 mgr/m² se considera obesidad. La fórmula para el cálculo del IMC es: peso (kg)/talla m².

La obesidad en el SOP es de tipo androide (también llamada obesidad abdominal o visceral) en la cual la grasa se acumula en la cintura y se dispone en las vísceras abdominales, se considera asociada con hiperinsulinemia (30), por esta razón la circunferencia abdominal incrementada asociada a la obesidad abdominal se correlaciona con mayor riesgo, que el IMC. El diagnóstico se establece mediante el "índice cintura /cadera" (ICC) que se obtiene de la división:

$$ICC = \frac{\text{Perímetro de la cintura a la altura del ombligo}}{\text{Perímetro mayor de la cadera a la altura de los glúteos}}$$

Se considera como anormales valores mayores a 0.85, también se puede considerar la medición del "perímetro de la cintura" que tiene el mismo valor predictivo, una medida mayor a 88 cm se considera patológico. Pero hay que tener en cuenta que este índice pierde su correlación cuando el IMC es mayor a los 35 kg/m².

Resistencia a la insulina

Un gran porcentaje de pacientes con SOP tienen insulino resistencia (IR), que es definida como la disminución de la utilización de la glucosa mediada por la insulina y se acompaña de hiperinsulinemia compensatoria. Tiene una prevalencia del 10 al 15% en la población general y en las mujeres con SOP se presenta en más del 50% de los casos, tanto en mujeres obesas como no obesas. (31), (32)

Hay que destacar que la IR en el SOP es selectiva, afectando el transporte de glucosa en algunos tejidos, pero no en el ovario, no siendo conocidos los

mecanismos de esta particular insensibilidad. (33) En realidad, más que la IR, es la hiperinsulinemia compensatoria la responsable de la fisiopatología del SOP, alterando el desarrollo y crecimiento de los folículos, estimulando la síntesis ovárica de andrógenos y disminuyendo la síntesis de SHBG en el hígado. (34)

No existe una prueba absolutamente confiable ni hay test clínicos validados para detectar IR en la población general. El *gold standard* para el diagnóstico es el clamp euglicémico/hiperinsulinémico, pero debido a que es un método costoso y dificultoso para su realización no es utilizado en la práctica clínica diaria. (35)

Se recomienda realizar un test de tolerancia a la glucosa oral con medición de insulina para evaluar tolerancia a la glucosa y resistencia insulínica. Los siguientes valores son sugerentes de resistencia insulínica una insulinemia basal >de 12.5 uU/ml, una insulinemia post-carga a los 60 minutos mayor de 100 uU/ml y a los 120 minutos mayor de 60 uU/ml.

Una determinación de fácil realización es el cálculo del índice HOMA (36), en la que la IR se determina por el producto entre la glucosa de ayuno y la insulina basal sobre una constante de 405: (glucosa (mg/dl) x insulina (μ U/ml)/405). Se usa como valor de corte un resultado ≥ 2 , y los valores superiores a éste son indicadores de insulino resistencia. Sin embargo, es importante señalar que la mayor correlación se da en el subgrupo de pacientes con SOP obesas y con sobrepeso, mientras que en el subgrupo de pacientes delgadas la correlación se pierde o es contradictoria. (37) Además, es necesario tener en cuenta que la determinación aislada de insulina basal tiene escaso valor diagnóstico ya que suele ser normal.

Síndrome Metabólico (SM)

El SOP es un factor de riesgo para la presencia de este síndrome (38), el cual se caracteriza por la presencia de resistencia insulínica con hiperinsulinemia compensatoria asociados a trastornos del

metabolismo hidrocarbonado (Diabetes Mellitus II), hipertensión arterial, obesidad y dislipidemia (aumento de triglicéridos y colesterol-LDL y disminución del colesterol-HDL). Por lo que se recomienda hacer un descarte de la enfermedad metabólica en las pacientes con SOP, independiente del peso corporal, mediante un perfil lipídico para descartar una dislipidemia y un test de tolerancia a la glucosa oral con medición de insulina para evaluar tolerancia a la glucosa y resistencia insulínica.

Existen diversas clasificaciones, siendo la más frecuentemente usada para el diagnóstico, la clasificación del NCEP/ ATP III (39), la cual considera la presencia de 3 o más de los siguientes elementos:

Se considera como anormales valores mayores a 0.85, también se puede considerar la medición del “perímetro de la cintura” que tiene el mismo valor predictivo, una medida mayor a 88 cm se considera patológico. Pero hay que tener en cuenta que este índice pierde su correlación cuando el IMC es mayor a los 35 kg/m².

Resistencia a la Insulina

Un gran porcentaje de pacientes con SOP tienen insulino resistencia (IR), que es definida como la disminución de la utilización de la glucosa mediada por la insulina y se acompaña de hiperinsulinemia compensatoria. Tiene una prevalencia del 10 al 15% en la población general y en las mujeres con SOP se presenta en más del 50% de los casos, tanto en mujeres obesas como no obesas. (31) (32)

Hay que destacar que la IR en el SOP es selectiva, afectando el transporte de glucosa en algunos tejidos, pero no en el ovario, no siendo conocidos los mecanismos de esta particular insensibilidad (33). En realidad, más que la IR, es la hiperinsulinemia compensatoria la responsable de la fisiopatología del SOP, alterando el desarrollo y crecimiento de los folículos, estimulando la síntesis ovárica de andrógenos y disminuyendo la síntesis de SHBG en el hígado. (34)

No existe una prueba absolutamente confiable ni hay test clínicos validados para detectar IR en la población general. El *gold standard* para el diagnóstico es el clamp euglucémico/hiperinsulinémico, pero debido a que es un método costoso y dificultoso para su realización no es utilizado en la práctica clínica diaria. (35)

Se recomienda realizar un test de tolerancia a la glucosa oral con medición de insulina para evaluar tolerancia a la glucosa y resistencia insulínica. Los siguientes valores son sugerentes de resistencia insulínica una insulinemia basal >de 12.5 uU/ml, una insulinemia post-carga a los 60 minutos mayor de 100 uU/ml y a los 120 minutos mayor de 60 uU/ml.

Una determinación de fácil realización es el cálculo del índice HOMA (36), en la que la IR se determina por el producto entre la glucosa de ayuno y la insulina basal sobre una constante de 405: (glucosa (mg/dl) x insulina (μ U/ml)/405). Se usa como valor de corte un resultado ≥ 2 , y los valores superiores a éste son indicadores de insulino resistencia. Sin embargo, es importante señalar que la mayor correlación se da en el subgrupo de pacientes con SOP obesas y con sobrepeso, mientras que en el subgrupo de pacientes delgadas la correlación se pierde o es contradictoria. (37) Además, es necesario tener en cuenta que la determinación aislada de insulina basal tiene escaso valor diagnóstico ya que suele ser normal.

Síndrome Metabólico (SM)

El SOP es un factor de riesgo para la presencia de este síndrome (38), el cual se caracteriza por la presencia de resistencia insulínica con hiperinsulinemia compensatoria asociados a trastornos del metabolismo hidrocarbonado (Diabetes Mellitus II), hipertensión arterial, obesidad y dislipidemia (aumento de triglicéridos y colesterol-LDL y disminución del colesterol-HDL). Por lo que se recomienda hacer un descarte de la enfermedad metabólica en las pacientes con SOP, independiente del peso

corporal, mediante un perfil lipídico para descartar una dislipidemia y un test de tolerancia a la glucosa oral con medición de insulina para evaluar tolerancia a la glucosa y resistencia insulínica.

Existen diversas clasificaciones, siendo la más frecuentemente usada para el diagnóstico, la clasificación del NCEP/ATP III (39), la cual considera la presencia de 3 o más de los siguientes elementos:

- Obesidad abdominal (circunferencia abdominal ≥ 88 cm en la mujer)
- Triglicéridos séricos ≥ 150 mgr/dl, HDL-C < 50 mgr/dl
- Presión arterial sistólica ≥ 130 o diastólica ≥ 85
- Glicemia basal ≥ 105 mg/dl

Tratamiento

Teniendo en cuenta que el SOP es una enfermedad heterogénea en su presentación, el tratamiento va a depender de la sintomatología que presente la paciente. Un aspecto importante está relacionado con el hecho de que la mayoría de pacientes presentan disfunción ovulatoria (anovulación) asociado a infertilidad, lo que hace que el deseo genésico sea en muchos casos el motivo por el cual la paciente busca tratamiento y se convierte en el objetivo principal del mismo, esto ha condicionado que generalmente el tratamiento se haya establecido entre pacientes que no desean gestación y aquellas que si lo desean.

Dado que del 25% al 75% de mujeres con SOP tienen IR con hiperinsulinemia compensatoria, y que esta alteración tiene repercusión a largo plazo generando complicaciones metabólicas y cardiovasculares, ha condicionado que se considere importante su manejo precoz como prevención de estas complicaciones, dando un nuevo enfoque al tratamiento del SOP.

Debido a que el SOP es una disfunción endocrino-metabólica crónica, con un fuerte componente

genético y de etiología y fisiopatología no establecidas con claridad, su curación espontánea es dudosa, por lo que los diferentes tratamientos no tienen capacidad curativa, pero deben iniciarse precozmente y ser prolongados.

Tratamiento en pacientes sin deseo de gestación

En la paciente que no tiene expectativas reproductivas a corto o mediano plazo, los objetivos principales del tratamiento están dirigidos a la restauración de los ciclos menstruales y la corrección de los efectos hiperandrogénicos sobre la piel y el folículo pilosebáceo; asimismo es importante la prevención y manejo de las alteraciones metabólicas y cardiovasculares asociadas a la resistencia insulínica y la hiperinsulinemia.

Hay varias opciones para el manejo de las alteraciones menstruales en las mujeres con SOP. La terapia farmacológica más usada tanto para el manejo de estos trastornos como para el hirsutismo es la administración de anticonceptivos orales, ya sea en forma cíclica o combinada.

Anticonceptivos orales (AO)

Constituyen desde hace mucho tiempo la primera opción de tratamiento del SOP para pacientes en edad reproductiva, ya que brindan indudables beneficios y pueden ser usados por tiempo prolongado. (40) Los trastornos menstruales constituyen la más frecuente indicación para su uso y las pacientes que más se benefician con el uso de los anticonceptivos orales son aquellas que tienen anovulación crónica y niveles elevados de andrógenos y de LH.

La combinación de estrógenos y progesterona reduce la secreción de LH y, por lo tanto, la secreción ovárica de andrógenos, el componente estrogénico incrementa la SHBG disminuyendo la

testosterona libre, inhibe la producción adrenal de andrógenos y bloquea los receptores androgénicos, lo cual explica la mejoría de los síntomas de androgenización como acné e hirsutismo (41); y, además, permite una descamación regular del endometrio, con lo que se evita el riesgo de hiperplasia endometrial y potencialmente cáncer de endometrio.

Si bien es cierto que su uso por largo tiempo es recomendado en pacientes sin deseos de fertilidad por sus probados beneficios, los AO no demuestran efectos positivos en la IR; por el contrario, algunos estudios lo asocian con un deterioro de la resistencia insulínica y un aumento de la síntesis hepática de triglicéridos (42), (43), aunque una revisión de Cochrane concluyó que el uso de anticonceptivos no incrementa el riesgo metabólico. (44)

Hay insuficiente evidencia para determinar el AO más efectivo para el tratamiento de los trastornos menstruales y, en general, no existe evidencia de que un anticonceptivo sea mejor que otro. Por lo tanto, en la elección se debe tener en cuenta la actividad androgénica de la progestina que contenga el AO, así las progestonas que tengan mayor actividad androgénica como el norgestrel o levonorgestrel no se recomiendan ya que incrementan las manifestaciones cutáneas del hiperandrogenismo, debiendo usarse progestonas que tengan un manifiesto perfil anti androgénico. Se recomiendan las progestonas no derivadas de la testosterona; como la drospirinona que tendría un efecto beneficioso sobre la resistencia insulínica por ser un derivado de la espironolactona, y así también el dienogest y acetato de clormadinona que tienen una comprobada capacidad de reducir la actividad de la 5 alfa reductasa a nivel de la piel. (45)

Es muy importante tener siempre presente que el uso de AO no constituye una terapia curativa, y que el efecto se mantendrá mientras dure el tratamiento; de tal manera que al suspenderse, generalmente recidivarán tanto la anovulación como el hiperandrogenismo. Por esto es conveniente informar a la paciente sobre este aspecto para no crear falsas expectativas de curación.

Antiandrógenos

En las mujeres con SOP en quienes el hirsutismo tiene una marcada preocupación, el tratamiento está enfocado en la reducción de la producción de andrógenos, en la disminución de la fracción libre de testosterona y limitar la bioactividad androgénica en los folículos pilosos.

El principal enfoque terapéutico se centra en la inhibición de la producción esteroide ovárica y en su biodisponibilidad disminuida a través del aumento del nivel de la globulina transportadora de hormonas sexuales con el uso de las píldoras anticonceptivas, las cuales usualmente se usan en combinación con un antiandrógeno para bloquear la acción androgénica en los folículos pilosos.

Los antiandrógenos pueden ser de tipo esterooidal, como el componente progestacional de un anticonceptivo como es el caso del acetato de ciproterona y la espironolactona; o no esterooidal, como la flutamida (un antagonista del receptor androgénico) y el finasteride (un inhibidor tipo 2 de la 5 a reductasa), que antagonizan con el receptor de andrógenos en el folículo piloso y la glándula sebácea. Los dos primeros son muy efectivos contra la hiperandrogenemia, en tanto la flutamida y el finasteride son efectivos como bloqueadores periféricos de la acción androgénica, pero no modifican el nivel de andrógenos.

El acetato de ciproterona (ACP) es una progestina sintética con propiedades progestacionales, antigonadotróficas y antiandrogénicas, cuyo efecto está determinado por la reducción de la secreción hipofisiaria de gonadotropinas, la disminución en la síntesis y secreción ovárica de andrógenos, la inhibición competitiva en la unión de la T y DHT a sus receptores y disminución de la actividad de la 5 a reductasa. (46) En dosis de 2 mg, conjuntamente con etinil-estradiol 35 ug, ha demostrado su efectividad para el tratamiento del hirsutismo brindando adicionalmente acción anticonceptiva. (47)

La espironolactona es un agonista de la aldosterona, usado como diurético e hipotensor que tiene

efecto anti androgénico importante, actúa a nivel periférico inhibiendo la 5 α reductasa e inhibiendo competitivamente los receptores para T y DHT; en dosis más altas inhibe la actividad del citocromo P450c17a. (48) Se recomienda iniciar con dosis de 25 a 50 mg/día hasta llegar a 100 mg dos veces al día, con este régimen se minimizan los efectos secundarios como aumento de la diuresis, irregularidad menstrual y congestión mamaria. Cuando se asocia a un AO brinda mejores resultados que cuando se usa sola, además de evitar las alteraciones menstruales. (49)

La flutamida es un fármaco sintético que tiene propiedades antiandrogénicas, pero sin actividad progestacional, glucocorticoide ni androgénica, actúa bloqueando selectivamente la unión de T y/o DHT a sus receptores. También se ha encontrado que inhibe la síntesis y secreción de andrógenos por las células tecales y en las suprarrenales. (50) Como tratamiento del hirsutismo, se recomienda la dosis de 125 mg/día, con la cual se observa una mejoría importante en la disminución del crecimiento del vello; en los casos de hirsutismo leve a moderado, el uso de dosis menores como 62.5 mg/d también ha demostrado buenos resultados. Dado que se han presentado casos de hepatotoxicidad con dosis superiores a 500 mg/d, se recomienda el uso con dosis menores de 250 mg/d, sin embargo, se recomienda vigilar la función hepática aún con el uso en dosis bajas.

El finasteride es un inhibidor selectivo de la 5 α reductasa tipo II, enzima que sintetiza la DHT que es el metabolito más potente de la T, llegando a disminuir sus niveles en más del 70% durante el tratamiento, sin que se altere el metabolismo de otros andrógenos como la testosterona. (51) Se usa en dosis de 5 mg/d, con lo cual según diferentes reportes se detiene el crecimiento del vello en mujeres con hirsutismo moderado a severo. También se le emplea junto con AO, observándose buenos resultados, siendo la mejoría evidente a los seis meses.

Otros progestágenos anti androgénicos que son utilizados en combinación con un estrógeno, son el

dienogest que tiene menor actividad antiandrogénica que el ACP y la drospironona que es un derivado de la 17 α espironolactona que tiene además actividad mineralocorticoide; el ACP tiene una acción mayor en un 10% que la drospironona.

Respecto a la efectividad y cuál medicamento utilizar, existen estudios comparativos de los medicamentos descritos que no muestran diferencias significativas (52), sin embargo, se encuentran errores metodológicos como en la no homogenización de la evaluación de la respuesta a los tratamientos, que dificultan el análisis. En una revisión de Cochrane publicada en 2003 (48), se evaluó el uso de la espironolactona de 100mg reportando mejor subjetiva del crecimiento del vello corporal. Posteriormente, en 2005 (53), se realiza otro estudio sobre el uso de cirpoterona versus placebo, sin embargo, no se encontró diferencias significativas frente al uso de la flutamida, finasteride y espironolactona.

Dado que los antiandrógenos sin excepción, pueden provocar feminización de un feto masculino, deben usarse en combinación con un anticonceptivo en aquellas pacientes que tienen actividad sexual; esta asociación potencia el efecto anti androgénico.

Tratamiento en pacientes con deseo de gestación

La infertilidad es el motivo de consulta más frecuente en mujeres con SOP en edad reproductiva, su tratamiento es complejo, variado, controversial y no exento de complicaciones. Las controversias alrededor del mejor manejo en estas pacientes motivo la realización de un segundo taller internacional, el cual fue promovido por ESHRE/ ASRM y tuvo lugar en Thessaloniki–Grecia en 2007. (54)

Diversas alternativas de tratamiento han sido propuestas, que van desde cambios en el estilo de vida, tratamiento farmacológico (citrato de clomifeno, inhibidores de la aromatasas, sensibilizantes a la insulina, gonadotrofinas, análogos de GnRH),

hasta el uso del *drilling* ovárico por laparoscopia y técnicas de reproducción asistida.

Pérdida de peso y Modificaciones en el estilo de vida

El sobrepeso y la obesidad están fuertemente asociados con el SOP, y pueden estar presentes en más del 50 % de los casos (55), tienen una relación negativa con la enfermedad ya que empeoran la IR, que a su vez estimula la producción de insulina, andrógenos ováricos y adrenales, la disminución de la Globulina transportadora de hormonas sexuales y el aumento de la T libre. Las mujeres obesas con SOP tienen más probabilidad de sufrir anovulación que las mujeres delgadas con SOP (56), ya que el hiperandrogenismo intraovárico inhibe la maduración folicular.

La disminución de peso por medio del ejercicio y la dieta han probado ser efectivos en restaurar la ovulación en muchas de estas pacientes. (57) Así, en las pacientes obesas con SOP, la pérdida de peso del 5 al 10 % del peso corporal con frecuencia restaura los ciclos ovulatorios y puede inducir embarazos en estas pacientes. (58) Incluso se ha calculado que con la disminución del 10 % de peso corporal, la insulina basal disminuye hasta en un 20%, por lo que el establecimiento de ejercicios físicos y una dieta adecuada, para generar un balance energético negativo y mejorar la insulinoresistencia se considera actualmente como una medida importante y en algunos casos como la primera línea de tratamiento del SOP. (59)

La pérdida de peso corporal induce mejoría de las manifestaciones clínicas y de los parámetros endocrinos en mujeres con SOP y obesidad, debido a la disminución de los niveles de andrógenos, se incrementa la SHBG y con frecuencia se restablecen las menstruaciones. (60)

El factor clave que genera estos cambios favorables es la disminución de los niveles de insulina que está relacionado con una mejoría de la IR,

influenciada por la disminución de peso. Sin embargo, es importante resaltar que los cambios beneficiosos relacionados con la pérdida de peso se presentan de manera preferente en las mujeres con SOP y obesidad, pero no se observan, o hay muy pocos reportes en las mujeres con SOP y peso normal. (61) La disminución de peso es considerada y recomendada como la primera línea de tratamiento para mujeres obesas con SOP que buscan embarazo; se han reportado embarazos espontáneos con pérdida de peso tan baja como 5% del peso corporal inicial. (62)

Citrato de Clomifeno (CC)

El CC permanece como el tratamiento de primera elección para la inducción de ovulación en mujeres anovulatorias con SOP no obesas ($IMC < 30 \text{ kg/m}^2$) (11), su bajo costo, su fácil uso y sus escasos efectos colaterales contribuyen a esto.

Su mecanismo de acción no es totalmente conocido, pero se conoce que actúa como un antagonista estrogénico. Se une a los receptores iatrogénicos de los núcleos hipotalámicos arcuato y paraventricular, generando un mensaje de hipoestrogenismo que bloquea el mecanismo de retroalimentación negativa de los estrógenos sobre el hipotálamo provocando la liberación de la GnRH, la cual a su vez estimula a la hipófisis para la liberación de FSH y LH. (63)

La dosis de inicio es de 50 mg/d por 5 días, iniciando entre el segundo al quinto día del ciclo sin que se modifiquen sus resultados. (64) La dosis máxima recomendada es de 150 mg /d, al no haber una clara evidencia de su eficacia a mayores dosis y ser 750 mg la dosis máxima recomendada por la FDA. (65) Se recomienda durante su uso realizar seguimiento ovulatorio sobre todo en los primeros ciclos para verificar ovulación o falta de respuesta y regular así la dosis en el siguiente ciclo. El monitoreo ecográfico permite también evaluar el desarrollo folicular, el crecimiento endometrial y a las no respondedoras. (66) No hay evidencia de que la administración de gonadotrofina coriónica humana

(hCG) a mitad del ciclo aumente las chances de concepción. (67)

Con la inducción con CC se consigue la ovulación en un elevado número de pacientes con SOP (75–90%), pero la obtención de un embarazo es bastante menor (30-40%) lo cual puede mejorar hasta 60% luego de 6 ciclos y cuando se eliminan otros factores de infertilidad. (68) El número de ciclos que se deben administrara es controversial, sin embargo, según la literatura el 75% de los embarazos que se dan con el clomifeno, se presentan en los primeros tres ciclos. (69) Al tener un efecto antiestrogénico a nivel uterino, se ha encontrado la morfología endometrial de la fase lútea anormal en algunos estudios (70), (71), pero no en todos. (72) Adicionalmente, los datos sobre el efecto del clomifeno en el moco cervical son contradictorios. Si bien un estudio no encontró ningún efecto perjudicial (73), otro observó una disminución de la calidad y la cantidad de moco cervical en todas las dosis de clomifeno. (74) En un meta-análisis, un efecto perjudicial sólo se observó con dosis ≥ 100 mg/día (75), estos datos se deben tener en cuenta al momento de elegir este medicamento para inducir ovulación, para así tomar las medidas necesarias para asegurar un éxito terapéutico.

Respecto a la incidencia de abortos espontáneos y defectos de nacimiento parece ser similar a la de los embarazos espontáneos, y la tasa de embarazo ectópico probablemente no aumenta. (76) El riesgo de síndrome de hiperestimulación ovárica es inferior al 1 por ciento. El riesgo de gestaciones múltiples se incrementa según los estudios un 7%. (77)

Posterior al uso de este medicamento, la segunda línea con gonadotrofinas o *drilling* ovárico laparoscópico debe ser considerado. (78) Otra alternativa es asociar al CC otros fármacos como metformina (79) o dexametona (80), pero hay clara evidencia que la adición a la terapia con CC para inducir ovulación no tiene mayor beneficio. Respecto a los corticoides no se ha evidenciado mejoría en las tasas de embarazo y su potencial

riesgo de efectos secundarios por uso prolongado sobrepasa los beneficios. (81) La tasa de embarazo múltiple es $< 10\%$ mientras que el síndrome de hiperestimulación es bajo. (82)

Inhibidores de la aromatasa

El uso de los inhibidores de la aromatasa para la inducción de la ovulación fue introducido en 2001, y en la actualidad constituyen un tratamiento de primera línea para la inducción de la ovulación en pacientes obesas ($IMC \geq 30$ kg/m²) (11) y de segunda línea en el SOP, sobre todo en pacientes clomifeno resistentes. (83)

La capacidad que tienen para inhibir a la aromatasa, enzima que cataliza la conversión de andrógenos a estrógenos, condiciona una disminución de la producción estrogénica en los ovarios, lo que lleva a que el mecanismo de retroalimentación negativa que ejercen los estrógenos sobre el eje hipotálamo-hipofisiario no se produzca, lo cual incrementa la secreción de gonadotrofinas que a su vez estimula el crecimiento y desarrollo folicular. (84)

Por otro lado, el bloqueo de la aromatización condiciona un incremento en la concentración intraovárica de andrógenos, lo cual incrementa la sensibilidad folicular a la FSH, estimula la expresión de receptores para la FSH y la síntesis del Factor de Crecimiento semejante a la Insulina tipo 1 (IGF-1) que actúa sinérgicamente con la FSH promoviendo la foliculogénesis. (85)

El esquema más usado, es la administración de 2.5 mg/día de letrozole por 5 días a partir del tercer día del ciclo y cuando el folículo es $>$ de 18 mm se añade hCG (5000 UI) para disparar la ovulación, obteniéndose 75 % de ovulación y 25% de embarazos. (86) Si el ciclo es ovulatorio, pero el embarazo no ha ocurrido, la misma dosis se debe usar en el siguiente ciclo. Si la ovulación no ocurre, la dosis debe ser aumentada a 5 mg/día, los días 3 a 7, con una dosis máxima de 7,5 mg/día.

El escalamiento de dosis secuencial de 2,5, 5,0 y 7,5 mg si la ovulación no se produce en dosis más bajas es ampliamente utilizado. (77), (87) Las dosis más altas (7,5 mg) parecen estar asociadas con un adelgazamiento del endometrio similar al observado con citrato de clomifeno. (88)

Estudios realizados indican que en pacientes obesas se obtienen mejores tasas acumulativas de nacidos vivos con el uso de letrozole en comparación con el citrato de clomifeno. (89)

En un ensayo de 750 mujeres con PCOS sometidas a inducción de ovulación con citrato de clomifeno o letrozole, la concepción por ciclo y las tasas de nacidos vivos con citrato de clomifeno fueron de 7,2 y 5,1 por ciento, respectivamente (77); sin embargo, las tasas de nacidos vivos fueron más altas con letrozole, principalmente en mujeres obesas. Un metaanálisis de seis ensayos en mujeres anovulatorias con síndrome de ovario poliquístico (90) sugiere que el tratamiento con letrozole da lugar a mayores tasas de ovulación y nacidos vivos en comparación con la terapia con clomifeno, sin encontrar diferencias entre tasas de aborto.

Por el contrario, otros estudios no encuentran superioridad del letrozole frente al CC, tanto en la inducción de la ovulación y en la obtención del embarazo, aunque muestran mejores condiciones del endometrio, la monovulación y la seguridad con el letrozole. (84), (91)

Si bien es cierto, la seguridad biológica del letrozole ha sido cuestionada, y la FDA lo clasifica como un fármaco de categoría D y su uso como inductor de la ovulación no se encuentra aprobado, existe información reciente acerca de su seguridad como inductor de ovulación. (92)

Agentes Sensibilizantes a la Insulina

El reconocimiento de una asociación entre el SOP y la hiperinsulinemia ha motivado el uso de

agentes sensibilizantes a la insulina, estos incluyen a la metformina y a las tiazolidinedionas (poliglitazone y rosiglitazone).

La metformina es el agente más extensamente estudiado usado en SOP, es una biguanida que actúa inhibiendo la producción hepática de glucosa e incrementando la absorción de glucosa periférica. En mujeres con SOP, parece bajar el nivel de insulina de ayuno pero al parecer no llega a producir cambios significativos en el IMC ni en la relación cintura-cadera. (93) Aunque en algunas mujeres la oligomenorrea mejora, muchas permanecen anovulatorias y con riesgo de menorragia e hiperplasia endometrial.

Con respecto al uso de la metformina en inducción de ovulación, dos estudios randomizados mostraron que la metformina no incrementa las tasas de nacidos vivos por encima de las obtenidas por el citrato de clomifeno solo, tanto en las mujeres obesas como en las mujeres con peso normal (79), (94), el citrato de clomifeno demostró tasas de ovulación, concepción, embarazo y recién nacido más altas comparadas con metformina; de igual manera, la combinación de ambos no mostró beneficios significativos, salvo tal vez en las mujeres con IMC >35 Kg/m² o en aquellas resistentes al citrato de clomifeno. (95) En 2003 y 2004, se publicaron dos metaanálisis (93), (96), que confirmaron su eficiencia en las pacientes resistentes al clomifeno, con un OR para inducción de ovulación de 3.88 (CI:2.25-6.69) comparando con el placebo, y un OR de 4.41 (CI:2.37-8.22) comparando el clomifeno más metformina con el clomifeno solo. Adicionalmente mostró un OR de 4.4 (CI:1.96-9.85) en las tasas de embarazo, lo que sugiere un incremento de las mismas en el uso de clomifeno-metformina, comparado con el uso del clomifeno solo.

Posterior al 2006, se publican estudios prospectivos aleatorizados, que comparan la unión clomifeno-metformina vs clomifeno-placebo sin encontrar diferencias estadísticamente significativas respecto a las tasas de ovulación, tasas de embarazo, o de aborto espontáneo. (94)

Por otro lado, la adición de metformina no disminuye la incidencia de abortos, siendo por el contrario más alta. Así, los sensibilizantes a la insulina no deben ser usados como tratamiento de primera línea para la inducción de ovulación en mujeres con SOP. Aunque hay estudios que sugieren que la metformina es segura en el embarazo, se recomienda discontinuar su uso cuando el embarazo es confirmado.

Gonadotrofinas

La inducción de ovulación con gonadotrofinas se usa cuando las pacientes con SOP presentan falla para ovular o concebir luego del tratamiento no exitoso con citrato de clomifeno o letrozole. Su uso se inició en la década del 60 a partir de la orina de mujeres postmenopáusicas, pero con la aparición hace un poco más de una década de la forma recombinante, esta pasó a ser la principal forma de uso, en preparaciones de 75 UI tanto de FSH como de LH.

El uso de gonadotrofinas se basa en el concepto fisiológico del “umbral de FSH”, que es el nivel de FSH necesario para el inicio y mantenimiento del desarrollo folicular, una dosis por encima de este umbral por un tiempo determinado puede generar el crecimiento de un número limitado de folículos, es importante tener en cuenta este concepto en la inducción de ovulación en las pacientes con SOP porque ellas tienen mayor riesgo de desarrollo folicular múltiple. (97)

El esquema tradicional inicial para anovulación utilizó dosis de 150 UI/d, en las pacientes con SOP este esquema convencional produjo una alta tasa de desarrollo folicular múltiple y mayor riesgo de síndrome de hiperestimulación ovárica. (98) La prevención de esto ha llevado al desarrollo de protocolos de bajas dosis con FSH (37.5 - 75 UI/día), los cuales han desplazado al protocolo original convencional. (99)

Actualmente, hay dos esquemas de baja dosis utilizados: el régimen *step-up*, la cual se inicia con una dosis baja (37.5 UI/d) entre el 3-5 día del ciclo, esta

dosis se mantiene hasta que se observa el desarrollo folicular, si en 7-14 días no hay respuesta se va incrementando la dosis escalonadamente en 25 UI cada 7 días hasta que un folículo sea seleccionado (100); el régimen *step-down* de dosis descendente, el cual se inicia entre el 2-3 día con una dosis inicial de 150 UI de FSH, la cual se va disminuyendo en 37.5 UI cada dos a tres días hasta que se observa el crecimiento folicular (101), luego de esto se mantiene la dosis hasta que un folículo alcance los 18 mm de diámetro en que se coloca 5000 UI de gonadotrofina coriónica humana para la maduración final del ovocito.

El uso de gonadotrofinas es costoso y requiere frecuentemente del monitoreo concomitante de estradiol sérico y seguimiento ecográfico para evitar el riesgo de crecimiento folicular excesivo; por esto no es infrecuente que en mujeres con SOP la estimulación ovárica sea cancelada para minimizar la ocurrencia de síndrome de hiperestimulación ovárica o embarazo múltiple.

Drilling ovárico laparoscópico

La resección en cuña de los ovarios por laparotomía fue uno de los primeros tratamientos para la anovulación de las mujeres con SOP. La razón de su uso se basaba en el hecho de que al reducir la teca, esto disminuía la producción de andrógenos y se inducía la ovulación. Debido a la morbilidad asociada al procedimiento (formación de adherencias e incluso falla ovárica) su uso fue abandonado cuando el CC apareció para la inducción de ovulación en pacientes con SOP. (102) Con el paso de los años y el advenimiento de la cirugía de acceso mínimo, el manejo quirúrgico para la inducción de la ovulación ha devenido en la realización de un procedimiento menos destructivo para el ovario y con menos riesgo de adherencias, en el cual se realizan múltiples punciones en el ovario por laparoscopia, conocido como “*drilling ovárico*”. (103)

La principal indicación para el *drilling ovárico* es la resistencia al CC en pacientes con SOP. Además

puede ser útil en mujeres anovulatorias con SOP que requieran una evaluación laparoscópica de la pelvis o en aquellas mujeres que viven en zonas alejadas y no es posible realizar el seguimiento ovulatorio necesario en el tratamiento con gonadotropinas.

El *drilling* ovárico laparoscópico puede ser realizado con cauterio monopolar o laser; se realizan de 6-10 perforaciones perpendiculares al ovario, de 3-4 mm de diámetro y 4-5 mm de profundidad, con electrodo monopolar de punta cónica de 1.5-2 mm de diámetro y con corriente de coagulación de 30 watts x 4 seg.

Una revisión de Cochrane 2007 (104) evaluó la respuesta al *drilling* en pacientes con SOP resistentes al CC encontrando que aproximadamente el 80% llegó a ovular. No hubo diferencias en cuanto a las tasas de aborto, embarazo evolutivo o nacido vivo entre las pacientes con *drilling* y las pacientes tratadas con gonadotropinas. Asimismo, hubo menos embarazos múltiples con el *drilling*, que con el tratamiento con gonadotropinas.

Las complicaciones inmediatas son raras y en cuanto a la probabilidad de falla ovárica prematura que es una preocupación con el *drilling*, sobre todo cuando se realizan muchas punciones, los seguimientos por largo tiempo han mostrado resultados tranquilizadores. (105), (106) En aproximadamente 50% de las pacientes en que se realiza *drilling*, necesitaran tratamientos adyuvantes. En estos casos, la adición de CC puede ser considerada a las doce semanas y la adición de gonadotropinas a los seis meses. (107) El *drilling*, actuaría sensibilizando a los ovarios a la acción de estos fármacos.

La principal ventaja del *drilling* ovárico sobre las gonadotropinas está en la baja tasa de síndrome de hiperestimulación ovárica y embarazo múltiple, además de su menor costo, no requiere de seguimiento ovulatorio y de la posibilidad de que con un solo procedimiento se puedan lograr múltiples

ciclos ovulatorios aumentando la probabilidad de embarazos espontáneos. Por lo cual ha llegado a ser considerado como tratamiento de segunda línea por encima de las gonadotropinas para las pacientes con SOP resistentes al CC.

Fertilización *In Vitro* (FIV)

La FIV es considerada como la última opción de tratamiento en pacientes con SOP, y debe ser tomada en cuenta en pacientes quienes no han conseguido obtener un embarazo con las gonadotropinas o luego del "*drilling* ovárico" o en aquellas que tienen alguna otra indicación para fertilización asistida de alta complejidad.

Este procedimiento requiere de la utilización de gonadotropinas con la finalidad de obtener desarrollo folicular múltiple que permita la transferencia de embriones de buena calidad. La FIV no esta exenta de riesgos, como la hiperestimulación ovárica ya que las pacientes con SOP son consideradas "altas respondedoras" y el embarazo múltiple, sin embargo este es menos frecuente con la FIV que con la estimulación ovárica con gonadotropinas para inseminación intrauterina ya que en los casos de FIV se puede controlar el número de embriones a transferir.

Para disminuir el riesgo de hiperestimulación ovárica se usan esquemas de inducción de ovulación con antagonistas de GnRH (108), así como agonistas de GnRH para gatillar la maduración final de los ovocitos. Otra alternativa que en los últimos años ha sido considerada para disminuir el riesgo en pacientes hiperrespondedoras es la técnica de "Maduración *in vitro* de ovocitos" (109) en la cual se capturan los ovocitos inmaduros sin estímulo previo o con un mínimo estímulo para completar su maduración *in vitro* y posterior fecundación para luego transferirse los embriones, las pacientes con SOP constituyen la principal indicación para esta técnica.

ABREVIATURAS

ACP:	Acetato de ciproterona
AES:	Sociedad del Exceso de Andrónos
AMH:	Hormona Antimulleriana
AO:	Anticonceptivos orales
ASRM:	Sociedad Americana de Medicina Reproductiva
CC:	Citrato de Clomifeno
DHEA-S:	Dehidroepiandrosterona Sulfato
DHT:	Dihidrotestosterona
DO:	Disfunción ovulatoria
ESHRE	Sociedad Europea de Reproducción Humana y Embriología
FDA:	Food and Drugs Administration
HA:	Hiperandrogenismo
HOMA:	Homeostatic model assesment- Insuline resistance
IAL:	Índice de Andrónos Libre
ICC:	Índice Cintura/cadera
IGF-1:	Insulina tipo 1
NIH:	National Institutes of Health
OMPQ:	Ovarios de morfología poliquística
PCOS:	Síndrome de Ovarios Poliquísticos
SHBG:	Globulina fijadora de hormonas sexuales
SOP:	Síndrome de Ovarios Poliquísticos
T:	Testosterona Libre
TT:	Testosterona Total

BIBLIOGRAFÍA

3. L. M. Stein I, "Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries", *Am J Obs. Gynecol*, vol. 29, pp. 181–91, 1935.
4. W. K. March WA, Moore VM, "The prevalence of polycystic ovary syndrome in community sample assessed under contrasting diagnostic criteria", *Hum Reprod*, vol. 25, p. 544, 2010.
5. Meier RK. Polycystic Ovary Syndrome. *Nurs Clin North Am*. 018;53 (3):407-420. doi:10.1016/j.cnur.2018.04.008.
6. Barbosa G, Bianca L, Cunha P. Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) and Fertility. 2016 (January). doi:10.4236/ojemd.2016.61008.
7. W. J. Polson DW, Adams J, "Polycystic ovaries: a common finding in normal woman", *Lancet*, vol. 1, pp. 870–872, 1988.
8. M. G. (eds.). Zawadski JK, Dunaif A. En: Dunaif A, Givens JR, Haseltine FP, "Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: towards a rational approach. Polycystic ovary syndrome", *Bost. Blackwell Sci. Publ.*, pp. 377–384, 1992.
9. ESHRE/ASRM, "ESHRE/ASRM Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome", *Fertil Steril*, vol. 81, pp. 19–25, 2004.
10. ESHRE/ASRM, "The Rotterdam ESHRE/ASRM-sponsored PCOS Consensus Workshop Group Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS)", *Hum Reprod*, vol. 19, pp. 41–47, 2004.
11. D. D. y cols. Azziz R, Carmina E, "Criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an androgen excess society guideline", *J Clin Endoc Metab*, vol. 91, p. 4237-4245-, 2006.
12. "No Title7. National Institutes of Health. Evidence-based methodology workshop on polycystic ovary syndrome, December 3-5, 2012. Executive summary. Available at: <https://prevention.nih.gov/docs/programs/pcos/FinalReport.pdf>. Accessed March 1," 2016..
13. E. D. Legro RS, Arslanian SA, "Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline", *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 98, p. 4565, 2013.
14. G. J. Ferriman D, "Clinical assessment of body hair growth in women", *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 21, pp. 1440–1447, 1961.
15. G. A. Pasquali R, "Polycystic ovary syndrome: a multifaceted disease from adolescence to adult age", *Ann N Y Acad Sci*, vol. 1092, pp. 158–174, 2006.
16. V. AG., *Resistencia a la insulina y obesidad. En: Rubio GA, Ed. Resistencia a la insulina*. 2004.
17. S. J. W. Slayden SM, Moran C, "Hyperandrogenemia in patients presenting with acne", *Fertil. Steril.*, vol. 75, no. 5, pp. 889–892, 2001.
18. R. H. Rosner W, Auchus RJ, Azzis R, Sluss PM, "Position statement: utility, limitations, and pitfalls in measuring testosterona: an Endocrine Society Position statement", *J Clin. Endocrinol-Metab*, vol. 92, no. 2, pp. 405–13, 2007.
19. K. J. Vermeulen A, Verdonck L, "A critical evaluation of simple methods for the estimation of free testosterone in serum", *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 84, pp. 3666–3672, 1999.

20. O'Connor S., "The measurement of sex steroid binding globulin by differential ammonium sulphate precipitation", *J Steroid Biochem.*, vol. 4, pp. 331–339, 1973.
21. S. D. Miller D, Rosner W, Lee H, Hier J, Sesmillo G, "Measurement of free testosterone in normal women and women with androgen deficiency: comparison of methods", *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 89, no. 2, pp. 525–533, 2004.
22. T. P. Fox R, Corrigan E, "The diagnosis of polycystic ovaries in women with oligo-amenorrhoea: predictive power of endocrine tests", *Clin Endocrinol*, vol. 34, pp. 127–131, 1991.
23. W. P. Carter GD, Holland SM, Alaghband-Zadeh J, Rayman G, Dorrington-Ward P, "Investigation of hirsutism: testosterone is not enough", *Ann Clin Biochem*, vol. 20, pp. 262–263, 1983.
24. R. T. Geithövel F, "The ESHRE/ASRM consensus on polycystic ovary syndrome (PCOS) an extended critical analysis", *Reprod Biomed Online*, vol. 14, no. 4, pp. 522–35, 2007.
25. C. E. Dewailly D, Lujan ME, "Definition and significance of polycystic ovarian morphology: a task force report from the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society", *Hum Reprod Updat.*, vol. 20, pp. 334–352, 2014.
26. J. H. Adams J, Franks S, Polson DW, Mason HD, Abdulwahid N, Tucker M, Morris DB, Pric J, "Multifollicular ovaries: clinical and endocrine features and response to pulsatile gonadotropin releasin hormone", *Lancet*.
27. G. G., "Incorporating endovaginal ultrasonography into the overall gynecologic examination", *Am J Obs. Gynecol*, vol. 160, pp. 625–32, 1990.
28. D. D. Balen AH, Laven JSE, Tan S-L, "Ultrasound assessment of the polycystic ovary: international consensusdefinitions", *Hum Reprod Updat.*, vol. 9, no. 6, pp. 505–14, 2003.
29. E. Apter D. Puberal development in PCOS. En: Azzis R, Nestler JE, Dewailly D, "Androgen excess disorders in women. Philadelphia: Lippincot," *Raven Pub 1*, pp. 327–38, 1997.
30. V. V Gambierini A, Pelusi C, "Obesity and the polycystic ovary syndrome", *Int J Obes Relat Metab Disord*, vol. 26, pp. 883–96, 2002.
31. P. S. Carmina E, Orio F, "Evidence for altered adipocyte function in polycystic ovary syndrome", *Eur J Endocrinol*, vol. 152, pp. 389–94, 2005.
32. G. M. Ehrmann DA, Liljenquist DR, Kasza K, Azzis R, Legro RS, "PCOS/Troglitazone Study Group. Prevalence and predictors of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome", *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 91, no. 1, pp. 48–53, 2006.
33. L. N. and M. G. Ferrannini E, Natali A, Bell P, Cavallo Perin P, "Insulin resistance and hypersecretion in obesity", *J Clin Invest 1997*, vol. 30, pp. 1166–1173, 1997.
34. D. A. Dunaif A, Segal KR, Futterweit W, "Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity, in polycystic ovary syndrome", *Diabetes*, vol. 38, pp. 1165–1174, 1989.
35. K. R. Legro RS, Castracane VD, "Detecting insulin resistance in polycystic ovary syndrome: purposes and pitfalls", *Obs. Gynecol Surv*, vol. 59, pp. 141–54, 2004.
36. E. DA., "Polycystic ovary syndrome", *N Engl J Med*, vol. 352, pp. 1223–36, 2005.
37. A. R. DeFronzo RA, Tobin JD, "Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance", *Am J Physiol*, vol. 237, pp. E214–23, 1979.

38. N. B. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, "Homestasis model assessment: insuline resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insuline concentrations in man", *Diabetology*, vol. 28, pp. 412–9, 1985.
39. P. E. Fulghesu AM, Angionis S, "Failure of the homeostatic model assessment calculation score for detecting metabolic deterioration in young patients with polycystic ovary syndrome", *Fertil Steril*, vol. 86, no. 2, pp. 396–404, 2006.
40. N. J. Apridonidze T, Essah PA, Luomo MJ, "Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome", *J Clin. Endocrinol Metab*, vol. 90, pp. 1929–35, 2005.
41. "Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult treatment Panel III) final report", *Circulation* 2002, vol. 106, no. 25, pp. 3143–51, 2002.
42. P. J. Hamilton-Farley D, "Polycystic Ovary Syndrome, En Asch R, Studd JWW. Eds. Anual Progress in Reproduction Medicine", *Parthenon Publ. Group, New York*, pp. 71–81, 1993.
43. C. D. Vrbikoba J, "Combined oral contraceptives in the treatment of polycystic ovary syndrome", *Hum Reprod Updat.*, vol. 11, no. 3, pp. 277– 91, 2005.
44. B. E. Soares JM Jr, "The use of combined oral contraceptives in the polycystic ovary syndrome", *Rev Bras Ginecol Obs.*, vol. 32, no. 11, pp. 523–4, 2010.
45. B. S. Korytkowski MT, Mogan M, Horwitz MJ, "Metabolic effects of oral contraceptives in women with polycystic ovary syndrome," *J Clin Endocrin Metab*, vol. 80, pp. 3327–34, 1995.
46. S. P. Costello MF, Shrestha B, Eden J, Johnson NP, "Metformin versus oral contraceptive pill in polycystic ovary syndrome: a Cochrane review", *Hum Reprod* 2007, vol. 22, pp. 1200–1209, 2007.
47. R. T. Raudrant D, "Progestogens with antiandrogenic properties", *Drugs*, vol. 63, pp. 463–492, 2003.
48. M. L. Hammerstein J, Mickies J, Leo-Rosberg I, "Use of cyproterone acetate (CPA) in the treatment of acne, hirsutism and virilism", *J Steroid Biochem*, vol. 6, pp. 827–36, 1975.
49. M. T. Kokaly W, "Relapse of hirsutism following long-term successful treatment with oestrogen-progestogen combination," *Clin Endocrinol*, vol. 52, pp. 379–82, 2000.
50. T. R. Fahrquar C, Lee O, "Spironolactone versus placebo or in combination with steroids for hirsutism and/or acne", *Cochrane database Syst. Rev.*, vol. 4, p. CD000194, 20003.
51. A.-B. D. Wild RA, Demers LM, "Hirsutism metabolic effects of two commonly used contraceptive and spironolactone", *Contraception*, vol. 44, pp. 113–24, 1991.
52. D. D. de Leo V, Lanzetta D, "Hormonal effects of flutamide in young women with polycystic ovary syndrome", *J. Clin. Endocrinol Metab*, vol. 49, pp. 85–89, 1998.
53. C. A. Ciotta L, Cianci A, "Clinical and endocrine effects of finasteride, a 5 alpha reductase inhibitor, in women with idiopathic hirsutism", *Fertil Steril*, vol. 64, pp. 299–306, 1995.
54. C. F. Venturoli S, Marescalchi O, "A prospective randomized trial comparing low dose flutamide, finasteride, ketoconazole, and cyproterone acetate-estrogen regimens in the treatment of hirsutism", *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 84, pp. 1304–1310, 1999.
55. L. R. P. Van der Spuy ZM, "Ciproterone acetate for hirsutism", *Cochrane database Syst. Rev.*, vol. 1CD001125, 2005.

56. ESHRE/ASRM, "Thessaloniki ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome", *Hum Reprod*, vol. 23, no. 3, pp. 462–77, 2008.
57. "Pasquali R, Gambineri A, Pagotto U. The impact of obesity on reproduction in women with polycystic ovary syndrome", *BJOG*, vol. 113, p. 1148–59, 2006.
58. O. A. Al-Azemi M, Omu FE, "The effect of obesity on the outcome of infertility management in women with polycystic ovary syndrome", *Arch Gynecol Obs.*, vol. 270, pp. 205–10, 2004.
59. D. V Tolino A, Gambardella V, Caccavale C, D'Ettore A, Giannotti F, "Evaluation of ovarian functionality after a dietary treatment in obese women with polycystic ovary syndrome", *Eur J Obs. Gynecol Reprod Biol*, vol. 119, pp. 87–93, 2005.
60. N. R. Clark AM, Thornley B, Tomlinson L, Galletley C, "Weight loss in obese infertile women results in improvement in reproductive outcome for all forms of fertility treatment", *Hum Reprod*, vol. 13, pp. 1502–5, 1998.
61. B. F. Lefebvre P, Bringer J, Renard D, "Influences of weight, body fat patterning and nutrition on the management of PCOS", *Hum Reprod*, vol. 12, no. 1, pp. 72–81, 1997.
62. W. S. Guzick DS, Wing R, Smith D, Berga SL, "Endocrine consequences of weight loss in obese, hiperandrogenic, anovulatory women", *Fertil Steril*, vol. 61, pp. 598–604, 1994.
63. P. R. Gambineri A, Vicennati V, Pelusi C, "Weight loss and insuline- sensitizers in the treatment of polycystic ovary syndrome. En: Genazanni AR, Petraglia F, Artini PG, Eds", *Adv. Gynecol. Endocrinol. Parthenon Publ. Group, London*, pp. 45–55, 2002.
64. F. S. Kiddy DS, Hamilton-Fairley D, Bush A, Short F, Anyaoku V, Reed MJ, "Improvement in endocrine and ovarian function during dietary treatment of obese women with polycystic ovary syndrome", *Clin Endocrinol*, vol. 36, pp. 105–111, 1992.
65. M. IE., "Ovulation induction: a mini review", *Hum Reprod*, vol. 20, no. 10, pp. 2688–97, 2005.
66. W. C. Wu CH, "The effect of therapy initiation day on clomiphene citrate therapy", *Fertil anf Steril*, vol. 52, pp. 564–68, 1989.
67. P. R. Dickey RP, Taylor SN, Lu PY, Sartor BM, Rye PH, "Risk factors for high-order multiple pregnancy and multiple birth after controlled ovarian hyperstimulation: results of 4,062 intra-uterine insemination cycles", *Fertil Steril*, vol. 83, pp. 671–683, 2005.
68. P. C. Shoham Z, Borenstein R, Lunenfield B, "Hormonal profiles following clomiphene citrate therapy in conception and nonconception cycles", *Clin Endocrinol*, vol. 33, pp. 271–78, 1990.
69. D. P. Kosmas IP, Tatsioni A, Fatemi HM, Kolibianakis EM, Tournaye H, "Human chorionic gonadotropin administration vs. luteinizing monitoring for intrauterine insemination timing, after administration of clomiphene citrate: a meta-analysis", *Fertil Steril*, vol. 87, p. 607–612., 2007.
70. M. S. Messinis IE, "Current and future status of ovulation induction in polycystic ovary syndrome", *Hum Reprod Updat.*, vol. 3, pp. 235–53, 1997.
71. B. E. Gysler M, March CM, Mishell Jr DR, "A decade's experience with an individualized clomiphene treatment regimen including its effect on the postcoital test", *Fertil Steril.*, vol. 37, pp. 161–167, 1982.
72. J. E. Bonhoff AJ, Naether OG, "Effects of clomiphene citrate stimulation on endometrial structure in infertile women", *Hum Reprod*, vol. 11, p. 844, 1996.

73. T. S. Sereepapong W, Suwajanakorn S, "Effects of clomiphene citrate on the endometrium of regularly cycling women", *Fertil Steril*, vol. 73, p. 287, 2000.
74. M. C. Li TC, Warren MA, "A prospective, randomised, cross-over study comparing the effects of clomiphene citrate and cyclofenil on endometrial morphology in the luteal phase of normal, fertile women", *Br J Obs. Gynaecol*, vol. 99, p. 1008., 1992.
75. T. S. Thompson LA, Barratt CL, "The effects of clomiphene citrate and cyclofenil on cervical mucus volume and receptivity over the periovulatory period", *Fertil Steril*, vol. 59, p. 125, 1993.
76. B. R. Gelety TJ, "The effect of clomiphene citrate and menopausal gonadotropins on cervical mucus in ovulatory cycles", *Fertil Steril*, vol. 60, p. 471, 1993.
77. Roumen FJ., "Decreased quality of cervix mucus under the influence of clomiphene: a meta-analysis]", *Ned Tijdschr Geneesk*, vol. 141, p. 2401, 1997.
78. O. T. Dickey RP, Matis R, "The occurrence of ectopic pregnancy with and without clomiphene citrate use in assisted and nonassisted reproductive technology" *J Vitro. Fert Embryo Transf*, vol. 6, p. 294., 1989.
79. D. M. Legro RS, Brzyski RG, "Letrozol versus clomiphene for infertility in the polycystic ovary syndrome", *N. Engl J Med*, vol. 371, p. 119, 2014.
80. F. B. Eijkemans MJ, Polinder S, Mulders AG, Laven JS, Habbema JD, "Individualized cost-effective conventional ovulation induction treatment in normogonadotrophic anovulatory infertility (WHO group 2)", *Hum Reprod*, vol. 20, pp. 2830–2837, 2005.
81. C. N. Legro RS, Barnhart HX, Schlaff WD, Carr BR, Diamond MP, Carson SA, Steinkampf MP, Coutifaris C, McGovern PG, "Clomiphene, metformin, or both for infertility in the polycystic ovary syndrome", *N Engl J Med*, vol. 356, p. 551–566., 2007.
82. R. D. Daly DC, Walters CA, Soto-Albors CE, Tohan N, "A randomized study of dexamethasone in ovulation induction with clomiphene citrate", *Fertil Steril*, vol. 41, pp. 844–848, 1984.
83. I. V. Homburg R, "Ovulation induction in perspective", *Hum Rep Upd*, vol. 8, pp. 449–462, 2002.
84. F. B. Eijkemans MJ, Imani B, Mulders AG, Habbema JD, "High singleton live birth rate following classical ovulation induction in normogonadotrophic anovulatory infertility (WHO 2)", *Hum Reprod*, vol. 18, p. 2357–2362, 2003.
85. C. R. Mitwally MFM, "Use of aromatase inhibitor for induction of ovulation in patients with an inadequate response to clomiphene citrate", *Fertil Steril*, p. 305–9, 3567.
86. G. S. Bayar U, Basaran M, Kiran S, Coskun A, "Use of an aromatase inhibitor in patients with polycystic ovary syndrome: a prospective randomized trial", *Fertil Steril*, vol. 86, p. 1447–51., 2006.
87. B. C. Vendola K, Zhou J, Wang J, Famuyiwa OA, Bievre M, "Androgens promote oocyte insulin-like growth factor 1 expression and initiation of follicle development in the primate ovary", *Biol Reprod*, vol. 61, pp. 353– 57, 1999.
88. C. R. Mitwally MFM, "Aromatase Inhibition: a novel method of ovulation induction in women with polycystic ovarian syndrome", *Reprod Technol*, vol. 10, p. 244–47, 2000.
89. B. W. Al-Fadhli R, Sylvestre C, "A randomized trial of superovulation with two different doses of letrozol", *Fertil Steril*, vol. 85, p. 161, 2006.
90. T. T. Al-Fozan H, Al-Khadouri M, Tan SL, "A randomized trial of letrozol versus clomiphene citrate in women undergoing superovulation", *Fertil Steril*, vol. 82, p. 1561., 2004.

91. S. S. Vause TD, Cheung AP, "Ovulation induction in polycystic ovary syndrome", *J Obs. Gynaecol Can*, vol. 32, p. 495, 2010.
92. F. C. Franik S, Kremer JA, Nelen WL, "Aromatase inhibitors for subfertile women with polycystic ovary syndrome", *Cochrane Database Syst Rev*, p. CD010287, 2014.
93. A. M. Badawy A, AbdelAal I, "Clomiphene citrate or letrozol for ovulation induction in women with polycystic ovarian syndrome: a prospective randomized trial", *F6ertil Steril*, vol. 92, no. 3849–52, 2009.
94. C. R. Tulandy T, Martin J, Al- Fadhli R, Kabli N, Forman R, Hitkari J, Librach C, Grennblatt T, "Congenital malformations among 911 newborns conceived after infertility treatment with letrozol or clomiphene citrate", *Fertil Steril*, vol. 85, no. 6, pp. 1761–5, 2006.
95. N. R. Lord JM, Flight IH, "Insulin-sensitising drugs (metformin, troglitazone, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for polycystic ovary syndrome", *Cochrane Database Syst Rev*, vol. CD003053., 2003.
96. V. van der F. Moll E, Bossuyt PM, Korevaar JC, Lambalk CB, "Effect of clomifene citrate plus metformin and clomifene citrate plus placebo on induction of ovulation in women with newly diagnosed polycystic ovary syndrome: randomised double blind clinical trial", *BMJ*, vol. 332, p. 1485., 2006.
97. N. S. Siebert TI, Kruger TF, Steyn DW, "Is the addition of metformin efficacious in the treatment of clomiphene citrate-resistant patients with polycystic ovary syndrome? A structured literature review", *Fertil Steril*, vol. 86, pp. 1432–7, 2006.
98. R. Z. Kashyap S, Wells GA, "Insulin-sensitizing agents as primary therapy for patients with polycystic ovarian syndrome", *Hum Reprod*, vol. 19, pp. 2474–2483, 2004.
99. B. DT., "A model for follicular selection and ovulation: lessons from superovulation", *J Steroid Biochem*, vol. 27, p. 15–23, 1987.
100. G. C. Wang CF, "The use of human gonadotropins for the induction of ovulation in women with polycystic ovarian disease", *Fertil Steril*, vol. 33, p. 479–486, 1980.
101. V. J. Balasch J, Fabregues F, Creus M, Casamitjana R, Puerto B, "Recombinant human follicle-stimulating hormone for ovulation induction in polycystic ovary syndrome: a prospective, randomized trial of two starting doses in a chronic low-dose step-up protocol", *J Assist Reprod Genet*, vol. 17, pp. 561–565, 2000.
102. F. S. Polson DW, Mason HD, Saldahna MB, "Ovulation of a single dominant follicle during treatment with low-dose pulsatile follicle stimulating hormone in women with polycystic ovary syndrome", *Clin Endocrinol*, vol. 26, p. 205–212., 1987.
103. U. M. Hugues JN, Cedrin-Durnerin I, Avril C, Bulwa S, Herve F, "Sequential step-up and step-down dose regimen: an alternative method for ovulation induction with follicle-stimulating hormone in polycystic ovarian syndrome", *Hum Reprod*, vol. 11, p. 2581–2584., 1996.
104. V. C. Buttram VC Jr, "Post-ovarian wedge resection adhesive disease", *Fertil Steril*, vol. 26, p. 874–6., 1975.
105. G. H., "Polycystic ovarian syndrome treated by ovarian electrocautery through the laparoscope". *Fertil Steril*, vol. 41, p. 20–25, 1984.

106. V. P. Farquhar C, Lilford RJ, Marjoribanks J, "Laparoscopic 'drilling' by diathermy or laser for ovulation induction in anovulatory polycystic ovary syndrome", *Cochrane Database Syst Rev*, vol. 3, p. CD001122., 2007.
107. V. van der F. Kaaijk EM, Hamerlynck JV, Beek JF, "Clinical outcome after unilateral oophorectomy in patients with polycystic ovary syndrome", *Hum Reprod*, vol. 14, p. 889–892, 1999.
108. C. I. Amer SA, Banu Z, Li TC, "Long-term follow-up of patients with polycystic ovary syndrome after laparoscopic ovarian *drilling*: endocrine and ultrasonographic outcomes", *Hum Reprod*, vol. 17, pp. 2851–2857.
109. V. van der F. Bayram N, van Wely M, Kaaijk EM, Bossuyt PM, "Using an electrocautery strategy or recombinant follicle stimulating hormone to induce ovulation in polycystic ovary syndrome: randomised controlled trial", *BMJ*, vol. 328, p. 1, 2004.
110. B. P. Tarlatzis BC, Fauser BC, Kolibianakis EM, Diedrich K, Rombauts L, "GnRH antagonists in ovarian stimulation for IVF", *Hum Reprod Updat.*, vol. 12, no. 4333–40, 2006.
111. J. Mwn. D., "In vitro maturation of human oocytes for assisted reproduction," *Fertil Steril*, vol. 86, no. 5, pp. 1277–91, 2006.

Manejo médico de la miomatosis uterina

Autora: Ivonne Díaz Yamal M.D.

Coautores: Alfredo Celis M.D., Ricardo Pommer M.D.,
Roberto Epifanio M.D. y Jorge Campos M.D.

Comité de Medicina Reproductiva FLASOG 2015-2017

Introducción

Los miomas uterinos son los tumores más comunes del tracto reproductivo femenino. Si bien pueden ser asintomáticos pueden causar sangrado anormal, síntomas por compresión pélvica e infertilidad. Los miomas tienden a crecer durante los años reproductivos del paciente y regresar después de la menopausia. La tasa de prevalencia es variable según la edad, se calcula que va desde 20 al 50% en las mujeres en edad reproductiva. (1) La mayoría se diagnostica entre los 35-54 años y llega hasta el 70 % por encima de los 50 años. (1) La mayoría de los miomas son asintomáticos, sin embargo según el tamaño y la ubicación pueden causar hemorragia uterina anormal, sensación de presión en la pelvis, infertilidad y dolor lo que obliga a la búsqueda de un tratamiento médico o quirúrgico. (2)

También son un hallazgo frecuente en la población de mujeres que consultan por infertilidad. Los primeros estudios observacionales identificaron que las mujeres que tuvieron hijos tienen una prevalencia significativamente menor de miomas, además que las mujeres nulíparas tienen riesgo relativo bajo de miomas y que este aumenta

con la paridad. (3) La mejor evidencia sobre el impacto de los miomas en la fecundidad ha venido de estudios de fertilización *in vitro*, donde se pueden controlar la mayoría de las variables de infertilidad. (1) Cinco metaanálisis han analizado el tema desde diferentes perspectivas y cada uno ha llegado a la conclusión de que los miomas submucosos tienen un impacto negativo sobre la fecundidad. (1), (4–6) Por otra parte, el tratamiento de los miomas submucosos es beneficioso. Los miomas intramurales también pueden tener un impacto negativo sobre la fecundidad, pero los estudios de la miomectomía no han sido publicados. (7)

También son un hallazgo frecuente en la población de mujeres que consultan por infertilidad. Los primeros estudios observacionales identificaron que las mujeres que tuvieron hijos tienen una prevalencia significativamente menor de miomas, además que las mujeres nulíparas tienen riesgo relativo bajo de miomas y que este aumenta con la paridad. (3) La mejor evidencia sobre el impacto de los miomas en la fecundidad ha venido de estudios de fertilización *in vitro*, donde se pueden controlar la mayoría de las variables de infertilidad. Cinco metaanálisis han analizado el tema desde diferentes perspectivas y cada uno ha llegado a la conclusión de que los miomas submucosos tienen un impacto negativo sobre la fecundidad. (1), (4–6), (8) Respecto al tratamiento, está descrito que el manejo quirúrgico de los miomas submucosos es beneficioso. Por otro lado los miomas intramurales también pueden tener un impacto negativo sobre la fecundidad, sin embargo los resultados de ensayos clínicos no han sido concluyentes. (9)

En términos generales, la magnitud del efecto perjudicial de los miomas submucosos en las tasas de implantación por embrión transferido es casi una caída de 3 veces desde el 11,5% al 3%. Por otra parte, las tasas de aborto se duplicó del 22% al 47% con la presencia de los miomas submucosos y las tasas de embarazo en curso se redujo a la mitad del 30% al 14%. (9) Después de la miomectomía exitosa de los miomas submucosos, las

tasas de embarazo regresan a las tasas esperadas de edad. Además, 4 estudios han reportado tasas de abortos espontáneos entre las mujeres con miomas submucosos en el rango de 41% a 73%, mientras que todos los estudios indican disminuciones postquirúrgicas hasta el rango 13% a 26%. (10)

El interés de abordar este tema es dar a conocer las nuevas modalidades de tratamiento médico en aquellas pacientes que no desean ser sometidas a tratamiento quirúrgico de manera inmediata.

Tratamiento médico

Pocos tratamientos médicos han sido aprobados para el manejo de los miomas; en 1995 se aprobó el uso de los análogos de la GnRH (acetato de leuprolide) para el tratamiento preoperatorio. En la década pasada se introdujo la embolización de las arterias uterinas y la cirugía mediante ultrasonido.

Los tratamientos se pueden plantear en tres situaciones:

- Como tratamiento para mejorar los síntomas de la paciente. Por ejemplo, en pacientes perimenopáusicas o mujeres candidatas a cirugía, pero contra-indicada ésta por motivos médico.
- Como terapia preoperatoria para reducir el tamaño de los miomas, mejorar la anemia y los niveles de hemoglobina. Se podrían utilizar tanto en casos de miomectomías abiertas o laparoscópicas, como de resecciones histeroscópicas o de histerectomías.
- En mujeres que desean embarazo posterior y buscan preservar su fertilidad.

Múltiples tratamientos se han utilizado para el manejo médico de los miomas. A continuación, reseñamos los medicamentos más usados con la evidencia disponible que sustenta su uso.

Progestinas. Las progestinas oral o intramuscular podrían ser usadas para hemorragia uterina

disfuncional asociado a miomatosis. Sin embargo, los datos en la literatura son limitados y la reducción de volumen tumoral no ha sido confirmada. Es probable sea la consecuencia de múltiples efectos de las progestinas. Algunos de estos beneficios, tales como atrofia endometrial secundaria a su efecto en suprimir la secreción de gonadotrofinas. Las progestinas son factores de crecimiento para los miomas. El adelgazamiento endometrial antes de cirugía histeroscópica puede ser obtenido con el uso de danazol, sin embargo los aGnRH análogos han mostrado ser más efectivos. Las progestinas intrauterinas como el dispositivo intrauterino con levonorgestrel (LNG-IUS) han sido aprobadas en 2009 por FDA para el manejo del sangrado uterino abundante. En mujeres con sangrado uterino relacionado con miomas, el LNG-IUD ha mostrado reducir sangrado y mejorar la anemia. En estudios observacionales y en revisiones sistemáticas sí se demuestra una reducción en el volumen uterino y en el sangrado, así como un incremento en el hematocrito en estas pacientes. Sin embargo, el volumen tumoral no se redujo. (11) En adición, la inserción de un IUS puede ser difícil en mujeres con miomas submucoso, y la posibilidad de expulsión del dispositivo es más frecuente, la cual está alrededor de 15,4%. (12) Sin embargo, el uso de LNG-IUD puede reducir la tasa de histerectomía y mejorar la satisfacción de las pacientes. Si bien está ampliamente aceptado su uso para el tratamiento de la hemorragia uterina anormal, debemos considerar siempre que la presencia de miomas intracavitarios subsidiarios a resección histeroscópica es una contraindicación relativa para su implantación. (7), (8), (9)

Bajas dosis de anticonceptivos orales como una estrategia terapéutica

Combinar estrógenos con progestinas es también una estrategia para manejo de la hemorragia uterina anormal, esta terapia puede inducir atrofia endometrial y estabiliza el endometrio. Sin embargo, el tamaño del mioma no cambia. Además, evidencia muestra que los estrógenos además que

las progestinas actúan como estimuladores de crecimiento para miomas uterinos. (10)

Moduladores selectivos de los receptores de estrógenos (SERM)

Los SERM son ligandos no esteroideos de los receptores estrogénicos con efectos agonistas o antagonistas dependiendo del tejido blanco. En contraste al tamoxifeno, el SERM más ampliamente usado en cáncer de mama, el raloxifeno ejerce efectos antiestrogénicos en los miomas. El raloxifeno reduce la proliferación celular y no tiene actividad agonista endometrial. Tres ensayos controlados randomizados han evaluado el raloxifeno en mujeres premenopáusicas con miomas confirmados, dos de estos ensayos incluyen 215 mujeres, mostraron eficacia terapéutica del raloxifeno, pero el tercero no. Esto puede deberse a la elevación en la secreción de estradiol observado en mujeres premenopáusicas tras el tratamiento con un SERM. Por lo que se considera que su eficacia clínica es limitada. El tamoxifeno no parece ser una opción dado su efecto agonista en endometrio. (11), (12), (13), (14), (15)

Inhibidores de aromatasa. La aromatasa es una enzima P450 (CYP19) que permite la transformación de andrógenos en estrógenos. Es así como los inhibidores de aromatasa tanto esteroideos (exemestane) como no esteroideos (anastrozol, letrozole) compiten con el sitio de unión a la molécula (exemestane) o con su subunidad catalítica (anastrozole, letrozole). En la premenopausia, su uso resulta en una elevación de los niveles plasmáticos de estradiol, por lo que no son convenientes para el manejo de los miomas. Sin embargo pueden contribuir al decremento local de los niveles de estradiol dentro de los miomas. Un ensayo clínico comparó el letrozole con triptorelina, lo que evidenció que el letrozole reduce el volumen del mioma en un 46% vs. 32% en el grupo de análogos de (GnRH). (13), (14) Sin embargo, datos no significativos muestran su impacto en sangrado uterino, aunque un estudio

piloto ha sugerido que los inhibidores de aromatasa pudieran controlar el sangrado. A la fecha los datos clínicos son limitados como para usarlos como tratamiento médico para los miomas (13), (14).

Análogos de GNRH

Son compuestos sintéticos estrechamente relacionados con la molécula natural, los análogos agonistas inducen subsecuentemente estimulación de la secreción de gonadotrofinas después de ocupar sus receptores, seguido por una desensibilización bloqueando el eje de gonadotrofinas. En contraste los antagonistas inducen bloqueo inmediato y un decremento de niveles de LH y FSH. Como consecuencia, tanto los niveles de estrógeno como de progesterona alcanzan niveles posmenopáusicos. Esta propiedad ha sido usada para manejo de los miomas, en parte por su capacidad de inducir amenorrea. La reducción del mioma se ha visto que es inversamente proporcional al número de células que son ER positivas. Los análogos de GNRH han mostrado disminuir la expresión de factores angiogénicos y mitogénicos, como el factor de crecimiento endotelial vascular. *In vitro* inhiben la proliferación celular e inducen apoptosis. Los estudios de muestras quirúrgicas de miomas han contribuido al entendimiento de las vías involucradas en la activación de la apoptosis, tales como regulación a la baja de la protein-quinasa PI3.

Ensayos clínicos randomizados han mostrado que el uso durante al menos 3 meses de preoperatorio puede lograr varios objetivos: reducción de volumen uterino, control de sangrado intraoperatorio, así corrigen la anemia, y reducen el volumen de los miomas en un 50%, lo que facilita los procedimientos quirúrgicos subsecuentes. (11) El tratamiento con análogos ha sido evaluado, solo o en combinación con una terapia *add-back* para limitar sus efectos colaterales, particularmente la consecuencia de la baja secreción de estrógenos, tales como las oleadas de calor y la disminución de la densidad mineral ósea. La complicación más importante sería

la osteoporosis tras tratamientos prolongados (12 meses o más) y suele ser el factor limitante de estos tratamientos. En pacientes con endometriosis se objetivó una pérdida ósea del 6% en 12 meses, con una recuperación del 3% tras terminar el tratamiento. El tratamiento *add-back* incluye progestinas, combinación de estrógenos y progestinas y raloxifeno. Sin embargo el uso de progestinas como una terapia *add-back* parece reducir el efecto de los análogos sobre el volumen de los miomas. Alternativamente, el tratamiento con raloxifeno pudiera reducir el volumen de los miomas pero es incapaz de disminuir la intensidad y frecuencia de las oleadas de calor.

Finalmente el efecto de los análogos sobre los miomas es limitado y corresponde al tiempo que dure el tratamiento y la supresión de estradiol, Una vez que se termina el efecto de la última dosis, hay una rápida recuperación de la regla y del volumen uterino. El volumen de los miomas incrementa tras la suspensión del tratamiento y el promedio de cambios a 38 semanas (25 semanas, o 6 meses, después de discontinuar el tratamiento) fue de 16,5% en el grupo tratado con leuprorelina comparado con 44,8% y 54,8% en 5 mg/día y 10 mg/día de acetato de ulipristal, respectivamente, como lo demuestra el estudio PEARL II. Este tratamiento se ha asociado con la hialinización del mioma, que puede dificultar la cirugía por no facilitar la disección del miometrio sano, además de disminuir el diámetro arterial y el flujo arterial en el útero y en el mioma. La hialinización y la dificultad de encontrar adecuadamente los planos de clivaje son uno de los problemas de este tratamiento para la cirugía. Si bien no está bien demostrado en los artículos publicados, sí es un problema clínico práctico y probablemente esté relacionado con la mayor tasa de conversiones de laparoscopias en laparotomías en las pacientes sometidas a este tratamiento, comportándose como factor estadísticamente significativo independiente. Además, el reblandecimiento del miometrio sano también puede influenciar en este aspecto. Debido a los efectos secundarios y a la rápida reaparición de los síntomas, los agonistas GnRH se utilizan como

tratamientos preoperatorios. Están aprobados para administración preoperatoria durante tres a seis meses, junto con suplementos de hierro, para facilitar la cirugía y mejorar la anemia antes de la cirugía. Usos adicionales en mujeres con grandes miomas submucosos (mayores 4-5 cm) en los que el acceso histeroscópico a la cavidad puede estar comprometido, sin embargo un metanálisis sugiere que puede mejorar algunos resultados, pero no hay pruebas suficientes que apoyen su uso rutinario. (15–17), (17–19)

Moduladores de los receptores selectivos de progesterona: (SPRM)

Como ya hemos comentado previamente, la progesterona se ha demostrado como capaz de estimular el crecimiento de los miomas. Por ello, se planteó la posibilidad de utilizar los antiprogestágenos y los moduladores selectivos del receptor de progesterona (SPRM). Se trata de una nueva forma de tratamiento médico que agrupa una familia de ligandos del receptor de la progesterona con propiedades mixtas agonistas-antagonistas dependiendo del contexto celular y molecular. Los resultados de pequeños estudios controlados con SPRM (asoprisnil, mifepristona, telapristona, acetato de ulipristal) sugirieron que estos agentes podían resultar adecuados para el tratamiento de los miomas.

Las células de miomas cultivadas *in vitro* tratadas con SPRM como acetato de ulipristal, acetato de telapristona, o asoprisnil mostraron un decremento en la proliferación celular así como una inducción de vías de apoptosis. En contraste, estos agentes no tienen efecto en la proliferación o apoptosis de células miometriales normales. El asoprisnil y el acetato de ulipristal también pueden reducir la producción de matriz extracelular en cultivo por regulación al alza de la actividad de las metaloproteinasas. Recientemente Engman et al. Sugieren que la sobreexpresión de la enzima glutatión-S transferasa mu 1 está asociada con una respuesta significativa al tratamiento. Un número de ensayos clínicos ha investigado la eficacia y seguridad de SPRM como tratamiento de los

miomas, mostrando que la mifepristona, el acetato de ulipristal son tan efectivos en reducir los miomas como el volumen uterino.

El volumen de los miomas se redujo en 17 a 57% y el volumen uterino en 9 a 53% tras el manejo con SPRM comparado con placebo. (20), (21) En contraste a los análogos de GNRH, los SPRM controlan el volumen uterino por un periodo prolongado de más de 6 meses después de discontinuar el tratamiento. Los SPRM son también capaces de suprimir el sangrado más rápidamente que los análogos en mujeres con miomas. En un ensayo randomizado, el control del sangrado ocurrió dentro de 7 días en el grupo de ulipristal comparado con 21 días en el grupo con leuprorelina. La mayoría de las mujeres tratadas con acetato de ulipristal, asoprisnil, o mifepristona experimentaron amenorrea durante todo el tratamiento. De manera importante el control de sangrado después de tratamiento con un SPRM no está asociado con signos de hipoestrogenismo y los niveles de estradiol se mantienen en 60 pg/ml. En contraste, los análogos de GNRH inducen niveles posmenopausicos de estradiol, y causan subsecuentemente oleadas de calor y pérdida en la densidad ósea. Todos los estudios con SPRM han reportado una mejoría en la calidad de vida en sujetos tratados con acetato de ulipristal, asoprisnil o mifepristona. El acetato de ulipristal administrado por 3 meses al día a dosis de 5 mg es actualmente usado en la práctica clínica para tratar los miomas en el periodo preoperatorio en mujeres elegibles para tratamiento quirúrgico. Los datos de estudio PEARL III demostró mejoría en la extensión del tratamiento por un segundo ciclo de 3 meses en Europa.

En este estudio las mujeres recibieron un curso inicial de 3 meses con 10 mg/día de acetato de ulipristal. Posteriormente fueron enroladas en un brazo de extensión de tratamiento y randomizadas para recibir acetato de noretindrona o placebo por 10 días. Un tratamiento subsecuente de 3 meses con acetato de ulipristal fue iniciado al cuarto día de sangrado, seguido por 10 días de acetato de noretindrona (periodo placebo) al final de los cuatro

cursos de acetato de ulipristal. El estudio mostro que la amenorrea fue obtenida después de 3,5 días en el primer periodo de tratamiento, y 2 a 3 días en los cursos subsecuentes. 90% de las mujeres fueron amenorreicas después del primer curso y 93 a 94% de ellas tuvieron spotting o no tuvieron sangrado durante todos los cursos subsecuentes. La reducción del volumen alcanzo un 45% después del primer curso y continuo la disminución en tratamientos subsecuentes con un 72% después del cuarto curso.

Finalmente el estudio PEARL IV se realizó para investigar el perfil de eficacia y seguridad del uso repetido de acetato de ulipristal en el tratamiento intermitente a largo plazo de los miomas uterinos comparando el uso de 5mg vs 10mg en 4 cursos de manejo intermitente, evidenciando resultados similares sin diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos de tratamiento, por lo que la dosis aprobada de 5 mg de UPA (cuatro cursos) surgió como tratamiento médico viable a largo plazo para pacientes miomas sintomáticos. (12)

Varios estudios han evidenciado efectos a nivel endometrial por parte de los SPRM, son bien conocidos los efectos de mifepristona generando una imagen ecográfica similar a la hiperplasia y con resultados anatomopatológicos que corroboraban este diagnóstico. Debido al efecto antagonista en el endometrio, también el acetato de ulipristal mostraba imágenes tanto ecográficas como anatomopatológicas similares a la hiperplasia. Los cambios habitualmente observados se caracterizan por la aparición de glándulas endometriales dilatadas, débilmente secretorias, tapizadas por una única capa de epitelio sin pseudoestratificación nuclear. El índice mitótico es escaso, tanto en glándulas como estroma, y este presenta efectos que van desde la compactación hasta edemas no uniformes sin apreciarse ruptura ni aglutinación celular.

Es frecuente la aparición de fenómenos de apoptosis celular. Debido a este efecto, se desarrolló el concepto de PAEC: cambios endometriales asociados con los moduladores del receptor de la progesterona

para los cambios asociados a SPRM, y llegaron a la conclusión de que no ponen en entredicho la seguridad de estos tratamientos. Los PAEC tienen carácter transitorio y desaparecen en su mayoría tras abandonar el tratamiento, como se ha refrendado en posteriores estudios clínicos, sin llegar a constituir una amenaza para la salud ni tener continuidad con los fenómenos de hiperplasia endometrial. No obstante, es necesaria una buena formación de los patólogos para distinguir ambas entidades, así como el desarrollo de nuevos criterios diagnósticos, especialmente ecográficos, que permitan diferenciarlas.

En febrero de 2018 el Comité para la evaluación del Riesgo de Farmacovigilancia de Europa emite una recomendación restrictiva respecto al uso de acetato de ulipristal tras la notificación de cuatro casos graves de daño hepático en mujeres tratadas con dicho medicamento, de las cuales cuatro terminaron en trasplante hepático. (22) Finalmente, después del estudio de dichos casos la EMA (Agencia Europea de Medicamentos) recomienda la implementación de las siguientes medidas para minimizar el riesgo de lesión hepática grave pero rara en las pacientes en que se considere se benefician de esta terapia.

- Contraindicación en mujeres con problemas hepáticos conocidos.
- Realizar pruebas funcionales hepáticas antes, durante y después de suspender el tratamiento.
- Inclusión de una tarjeta informativa para pacientes acerca de la necesidad de monitorizar la función hepática y de contactar a su médico si se desarrollan síntomas de daño hepático.
- El uso intermitente del medicamento en más de un ciclo de tratamiento se ha limitado para pacientes que no son elegibles a cirugía.

Respecto al uso de AU y embarazo, se han reportado varios casos desde 2014 donde se realizó el primer reporte 18 embarazos posterior a tratamiento médico de leiomiomas con acetato de ulipristal sugiriendo que es segura para intentos reproductivos posteriores. (17), (19), (20), (23–35)

Otras opciones terapéuticas

Un número importante de potenciales opciones terapéuticas están actualmente en fase II. Estudios adicionales son necesarios en mujeres con miomas, particularmente aquellas que desean concebir. La terapia herbal está siendo investigada en ensayos clínicos de fase II. Por ejemplo, la epigalocatequina, encontrada en el té verde, ha mostrado inhibir la proliferación de células miomatosas e inducen apoptosis *in vitro* y en modelos animales. Los inhibidores de la formación de fibrosis tales como la pirfenidona, también ha sido evaluado. La corrección de la deficiencia de vitamina D pudiera ser un tema importante. El decremento de niveles de vitamina D ha sido evaluado como factor de riesgo para desarrollar miomas (riesgo relativo 2,4) y suficientes niveles de vitamina D (mayor de 20 mg/dl) están asociados con decremento en el riesgo de desarrollar miomas independientemente del origen étnico (OR 0,68 IC98% 0,48-0.96). *In vitro*, la vitamina D reduce la producción de matriz extracelular y la proliferación celular en las células del mioma también como en las células miometriales normales. En adición, el impacto de los análogos de la GNRH usado para el tratamiento de los miomas puede ser revertido por la suplementación de vitamina D. Finalmente, las moléculas que controlan la proliferación celular del mioma *in vitro* o *in vivo* pueden ser objeto en un futuro de evaluación clínica. Antagonista de los receptores de factores de crecimiento, tales como AG 1478 y TKSO50, bloquea señales de factor de crecimiento endotelial, o SB525334 el cual es un bloqueador de señales del factor de crecimiento transformador B, ha mostrado control de la proliferación celular de los miomas. La rosiglitazona y la ciglitazona también han sido evaluados *in vitro*

y muestran reducción de la proliferación tisular. (36–41)

Conclusiones

Existen diferentes opciones de manejo para la miomatosis uterina en mujeres que deseen conservar su útero o que tienen contraindicaciones para tratamiento quirúrgico. Los análogos de la GnRh siguen siendo una opción terapéutica válida considerando el tiempo de tratamiento, efectos adversos y la necesidad de terapia *add-back* con estrógenos, considerando los síntomas de hemorragia uterina anormal los SPRMs parecen ser la mejor terapia para las mujeres sintomáticas con miomas que prefieren no someterse a cirugía, especialmente cuando se administra después de un patrón discontinuo a largo plazo.

Pueden facilitar el procedimiento quirúrgico en espera del análisis de revisión de la experiencia quirúrgica en todo el mundo. Además de proporcionar una opción para las mujeres que desean preservar el potencial de tener hijos, también puede ser ventajoso para las mujeres en sus 40 años de edad para retrasar los procedimientos invasivos hasta la menopausia, cuando los miomas pueden regresar de forma natural. Esta nueva opción terapéutica parece ser segura y contribuye a una rápida mejora de la calidad de vida en las mujeres que sufren de miomas, pero se debe realizar una selección adecuada y seguimiento de las pacientes. Es posible que, en el futuro, SPRM pueden combinarse con otras opciones terapéuticas más recientes, como moduladores del factor de crecimiento. Es necesario contar con más estudios que soporten una recomendación y verificar los efectos a largo plazo.

ABREVIATURAS

LNG- IUD: Dispositivo intrauterino liberador de levonorgestrel

FDA: Food and Drug Agency

SERMS: Moduladores selectivos de los receptores de estrógenos

GNRH: Hormona liberadora de gonadotropinas

LH: Hormona luteinizante

FSH: Hormona folículo estimulante

ER: Receptores de estrógenos

SPRM: Moduladores selectivos de receptores de progesterona

PAEC: Cambios endometriales asociados a moduladores del receptor de progesterona

BIBLIOGRAFÍA

1. Stewart E, Cookson C, Gandolfo R, Schulze-Rath R. Epidemiology of uterine fibroids: a systematic review. *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. Septiembre de 2017;124(10):1501-12.
2. Daniel W. Cramer. Epidemiology of myomas. *Semin Reprod Endocrinol*. 1992;10(4).
3. Day Baird D, Dunson DB, Hill MC, Cousins D, Schectman JM. High cumulative incidence of uterine leiomyoma in black and white women: Ultrasound evidence. *Am J Obstet Gynecol*. Enero de 2003;188(1):100-7.
4. Pritts EA, Parker WH, Olive DL. Fibroids and infertility: an updated systematic review of the evidence. *Fertil Steril*. Abril de 2009;91(4):1215-23.
5. Whynott R, Vaught K, Segars J. The Effect of Uterine Fibroids on Infertility: A Systematic Review. *Semin Reprod Med*. Noviembre de 2017;35(06):523-32.
6. Wang X, Chen L, Wang H, Li Q, Liu X, Qi H. The Impact of Noncavity-Distorting Intramural Fibroids on the Efficacy of In Vitro Fertilization-Embryo Transfer: An Updated Meta-Analysis. *BioMed Res Int*. 4 de septiembre de 2018;2018:1-13.
7. Marshall L. Variation in the Incidence of Uterine Leiomyoma Among Premenopausal Women by Age and Race. *Obstet Gynecol*. Diciembre de 1997;90(6):967-73.
8. Bosteels J, Kasius J, Weyers S, Broekmans FJ, Mol BWJ, D'Hooghe TM. Hysteroscopy for treating subfertility associated with suspected major uterine cavity abnormalities. En: The Cochrane Collaboration, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2011 [citado 5 de septiembre de 2019]. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD009461>
9. Penzias A, Bendikson K, Butts S, Coutifaris C, Falcone T, Fossum G, et al. Removal of myomas in asymptomatic patients to improve fertility and/or reduce miscarriage rate: a guideline. *Fertil Steril*. Septiembre de 2017;108(3):416-25.
10. Cardozo ER, Clark AD, Banks NK, Henne MB, Stegmann BJ, Segars JH. The estimated annual cost of uterine leiomyomata in the United States. *Am J Obstet Gynecol*. Marzo de 2012;206(3):211.e1-211.e9.
11. Kashani BN, Centini G, Morelli SS, Weiss G, Petraglia F. Role of Medical Management for Uterine Leiomyomas. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. Julio de 2016;34:85-103.
12. Faustino F, Martinho M, Reis J, Águas F. Update on medical treatment of uterine fibroids. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. Septiembre de 2017; 216:61-8.
13. Song H, Lu D, Navaratnam K, Shi G. Aromatase inhibitors for uterine fibroids. *Cochrane Gynaecology and Fertility Group*, editor. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 23 de octubre de 2013 [citado 5 de septiembre de 2019]; Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD009505.pub2>
14. Hilário SG, Bozzini N, Borsari R, Baracat EC. Action of aromatase inhibitor for treatment of uterine leiomyoma in perimenopausal patients. *Fertil Steril*. Enero de 2009; 91(1):240-3.
15. Chegini N, Kornberg L. Gonadotropin releasing hormone analogue therapy alters signal transduction pathways involving mitogen-activated protein and focal adhesion kinases in leiomyoma. *J Soc Gynecol Investig*. Enero de 2003;10(1):21-6.

16. Di Lieto A, De Falco M, Pollio F, Mansueto G, Salvatore G, Somma P, et al. Clinical Response, Vascular Change, and Angiogenesis in Gonadotropin-Releasing Hormone Analogue-Treated Women with Uterine Myomas. *J Soc Gynecol Investig.* Febrero de 2005;12(2):123-8.
17. Kamath MS, Kalampokas EE, Kalampokas TE. Use of GnRH analogues pre-operatively for hysteroscopic resection of submucous fibroids: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* Junio de 2014;177:11-8.
18. Luo X, Ding L, Xu J, Williams RS, Chegini N. Leiomyoma and Myometrial Gene Expression Profiles and Their Responses to Gonadotropin-Releasing Hormone Analog Therapy. *Endocrinology.* Marzo de 2005;146(3):1074-96.
19. Donnez J, Tomaszewski J, Vázquez F, Bouchard P, Lemieszczuk B, Baró F, et al. Ulipristal Acetate versus Leuprolide Acetate for Uterine Fibroids. *N Engl J Med.* 2 de febrero de 2012;366(5):421-32.
20. Eisinger SH, Fiscella J, Bonfiglio T, Meldrum S, Fiscella K. Open-label study of ultra low-dose mifepristone for the treatment of uterine leiomyomata. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* Octubre de 2009;146(2):215-8.
21. Fiscella K, Eisinger SH, Meldrum S, Feng C, Fisher SG, Guzick DS. Effect of Mifepristone for Symptomatic Leiomyomata on Quality of Life and Uterine Size: A Randomized Controlled Trial. *Obstet Gynecol.* Diciembre de 2006;108(6):1381-7.
22. Donnez J. Liver injury and ulipristal acetate: an overstated tragedy? *Fertil Steril.* Septiembre de 2018;110(4):593-5.
23. Chabbert-Buffet N, Meduri G, Bouchard P, Spitz IM. Selective progesterone receptor modulators and progesterone antagonists: mechanisms of action and clinical applications. *Hum Reprod Update.* 1º de mayo de 2005;11(3):293-307.
24. Sasaki H, Ohara N, Xu Q, Wang J, DeManno DA, Chwalisz K, et al. A Novel Selective Progesterone Receptor Modulator Asoprisnil Activates Tumor Necrosis Factor-Related Apoptosis-Inducing Ligand (TRAIL)-Mediated Signaling Pathway in Cultured Human Uterine Leiomyoma Cells in the Absence of Comparable Effects on Myometrial Cells. *J Clin Endocrinol Metab.* Febrero de 2007;92(2):616-23.
25. Wilkens J, Chwalisz K, Han C, Walker J, Cameron IT, Ingamells S, et al. Effects of the Selective Progesterone Receptor Modulator Asoprisnil on Uterine Artery Blood Flow, Ovarian Activity, and Clinical Symptoms in Patients with Uterine Leiomyomata Scheduled for Hysterectomy. *J Clin Endocrinol Metab.* Diciembre de 2008;93(12):4664-71.
26. Levens ED, Potlog-Nahari C, Armstrong AY, Wesley R, Premkumar A, Blithe DL, et al. CDB-2914 for Uterine Leiomyomata Treatment: A Randomized Controlled Trial. *Obstet Gynecol.* Mayo de 2008;111(5):1129-36.
27. Feng C, Meldrum S, Fiscella K. Improved quality of life is partly explained by fewer symptoms after treatment of fibroids with mifepristone. *Int J Gynecol Obstet.* Mayo de 2010;109(2):121-4.
28. Background document for meeting of advisory committee for reproductive health drugs. NDA 22-474 UlipristalAcetate (Proposed tradename Ella). 2010.
29. Eisinger SH, Bonfiglio T, Fiscella K, Meldrum S, Guzick DS. Twelve-month safety and efficacy of low-dose mifepristone for uterine myomas. *J Minim Invasive Gynecol.* Junio de 2005;12(3):227-33.

30. Spitz IM. Clinical utility of progesterone receptor modulators and their effect on the endometrium: *Curr Opin Obstet Gynecol*. Agosto de 2009;21(4):318-24.
31. Mutter GL, Bergeron C, Deligdisch L, Ferenczy A, Glant M, Merino M, et al. The spectrum of endometrial pathology induced by progesterone receptor modulators. *Mod Pathol*. Mayo de 2008;21(5):591-8.
32. Donnez J, Donnez O, Matule D, Ahrendt H-J, Hudecek R, Zatik J, et al. Long-term medical management of uterine fibroids with ulipristal acetate. *Fertil Steril*. Enero de 2016;105(1):165-173.e4.
33. Donnez J, Tatarchuk TF, Bouchard P, Puscasiu L, Zakharenko NF, Ivanova T, et al. Ulipristal Acetate versus Placebo for Fibroid Treatment before Surgery. *N Engl J Med*. 2 de febrero de 2012;366(5):409-20.
34. Donnez J, Hudecek R, Donnez O, Matule D, Arhendt H-J, Zatik J, et al. Efficacy and safety of repeated use of ulipristal acetate in uterine fibroids. *Fertil Steril*. Febrero de 2015;103(2):519-527.e3.
35. Donnez J, Vázquez F, Tomaszewski J, Nouri K, Bouchard P, Fauser BCJM, et al. Long-term treatment of uterine fibroids with ulipristal acetate. *Fertil Steril*. Junio de 2014;101(6):1565-1573.e18.
36. Baird DD, Hill MC, Schectman JM, Hollis BW. Vitamin D and the Risk of Uterine Fibroids: *Epidemiology*. Mayo de 2013;24(3):447-53.
37. Bläuer M, Rovio PH, Ylikomi T, Heinonen PK. Vitamin D inhibits myometrial and leiomyoma cell proliferation in vitro. *Fertil Steril*. Mayo de 2009;91(5):1919-25.
38. Halder SK, Goodwin JS, Al-Hendy A. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ Reduces TGF- β 3-Induced Fibrosis-Related Gene Expression in Human Uterine Leiomyoma Cells. *J Clin Endocrinol Metab*. Abril de 2011;96(4):E754-62.
39. Halder SK, Sharan C, Al-Hendy A. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ Treatment Shrinks Uterine Leiomyoma Tumors in the Eker Rat Model. *Biol Reprod* [Internet]. 1 de abril de 2012 [citado 5 de septiembre de 2019];86(4). Disponible en: <https://academic.oup.com/biolreprod/article-lookup/doi/10.1095/biolreprod.111.098145>
40. Scharla SH, Minne HW, Waibel-Treber S, Schaible A, Lempert UG, Wüster C, et al. Bone Mass Reduction after Estrogen Deprivation by Long-Acting Gonadotropin-Releasing Hormone Agonists and Its Relation to Pretreatment Serum Concentrations of 1,25-Dihydroxyvitamin D₃. *J Clin Endocrinol Metab*. Abril de 1990;70(4):1055-61.
41. Waibel-Treber S, Minne HW, Scharla SH, Bremen Th, Ziegler R, Leyendecker G. Reversible bone loss in women treated with GnRH-agonists for endometriosis and uterine leiomyoma. *Hum Reprod*. Mayo de 1989;4(4):384-8.

Enfermedad tiroidea

y sus implicaciones reproductivas

Autores: Alfredo Celis M.D., Ivonne Díaz Yamal M.D.

Coautores: Ricardo Pommer M.D.,
Roberto Epifanio M.D., Jorge Campos M.D.

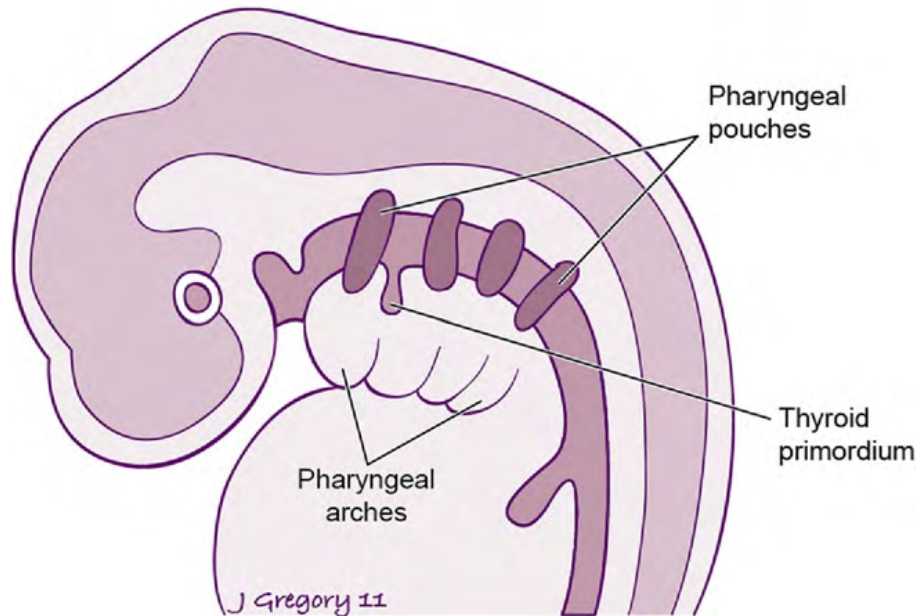
Comité de Medicina Reproductiva, FLASOG 2015-2017

La tiroides es la primera glándula perteneciente al sistema endocrino que se desarrolla en el embrión. En la segunda semana de gestación, se da la expresión de los genes específicos para la síntesis de proteínas esenciales en la secreción hormonal tiroidea. Entre tercera y cuarta semana se presenta un engrosamiento endodérmico medial en el piso de la faringe primitiva, a partir de donde se origina. Posteriormente se forma un divertículo denominada vesícula tiroidea, que desciende adherido a la faringe por el conducto tirogloso, penetrando en el mesénquima subyacente mesobranquial en sentido caudal; haciéndose bilobular delante de la cuarta bolsa faríngea. A la séptima semana se ubica entre el tercero y sexto anillo traqueal, alcanzando su localización definitiva. Cerca de la semana 12 inicia la secreción de TSH, y a mitad de la gestación se hace funcional el eje Hipotálamo hipófisis tiroides. (1), (2)

Alrededor de cuarta semana de desarrollo, aparece un engrosamiento endodérmico en el piso de la línea media de la faringe primitiva entre la primera y la segunda bolsa faríngea, dorsal al saco aórtico (Figura 1). La tiroides primitiva se deriva de este divertículo, que es primero esférico y luego se lobula. Durante las próximas tres semanas, el tejido tiroideo primitivo penetra el tejido mesenquimatoso subyacente

y desciende por delante del hioides y los cartílagos laríngeos para llegar a la parte inferior del cuello. La vía del divertículo se retrae para formar el conducto tirogloso, que luego involuciona.

De las células de la cresta neural se forman las células C parafoliculares que producen calcitonina. La glándula tiroides puede funcionar al final del tercer mes de gestación.



Fuente: Tomado de Anatomía y Embriología de la glándula tiroides y paratiroides (2). Seminarios en ultrasonido TC y RNM. 33:104-114. 2012.

Bruno A.PoliceniMD* Wendy R.K.SmokerMD, FACR* Deborah L.ReedeMD†

La glándula tiene un peso de 15 a 20 gramos; está formada por dos lóbulos situados a ambos lados de la tráquea superior, los cuales están unidos por el istmo, una banda delgada de tejido que en ocasiones presenta un tercer lóbulo denominado piramidal. Su irrigación está dada por la arteria tiroidea superior, rama de la arteria carótida externa y la arteria tiroidea inferior que proviene de la arteria subclavia (2).

Histológicamente, la glándula tiroides está formada por estructuras esféricas denominadas folículos, que se constituyen como unidad funcional tiroidea; constituidos por una cavidad central llena de sustancia coloide y rodeada de una monocapa de células epiteliales cuboides, llamadas tirocitos. También contiene células parafoliculares o células C productoras de calcitonina que derivan de las últimas bolsas faríngeas. Los folículos están recubiertos por una cápsula de tejido conectivo fibroso y separado entre sí por tejido conectivo interfolicular ricamente

vascularizado. (3) Las células foliculares producen dos hormonas: la tiroxina, que también se llaman tetrayodotironina o T4 por que contienen 4 átomos de yodo y la triyodotironina o T3, que contienen tres átomos de yodo, denominadas hormonas tiroideas.

La tiroides es la única glándula endocrina que almacena grandes cantidades de hormonas. Este aspecto tiene gran importancia en la homeostasis hormonal, ya que brinda gran protección contra la carencia hormonal en casos en que la síntesis se encuentre comprometida.

Fisiología de la Tiroides

Bajo la regulación del eje hipotálamo-hipófisis. La TRH, secretada por el hipotálamo, actúa sobre la glándula pituitaria, uniéndose a los receptores de TRH acoplados a la proteína G en el tirotrópo, dando

como resultado un aumento en el AMPc intracelular y la posterior liberación de tiotropina (TSH) (4). Las señales hormonales que tienen efectos moduladores sobre la secreción de TSH incluyen dopamina, somatostatina, y leptina (5), que funcionan como un punto de regulación central de la liberación de hormona tiroidea. La secreción de TSH y su sensibilidad a la estimulación de TRH se ven afectadas por la insuficiencia renal, el hambre, la privación del sueño, la depresión y las hormonas, incluido el cortisol, la hormona del crecimiento y los esteroides sexuales.

La TSH se une a un receptor de TSH acoplado a proteína G en la célula folicular tiroidea, estimulando la producción y liberación de TH. La T4 es una prohormona, y es el principal producto secretor de la glándula tiroidea. La conversión local de T4 a T3 mediante desyodinasas 2, proporciona retroalimentación negativa a nivel de ambos tiotropos en la hipófisis y los tanicitos en el hipotálamo. (6) Esto da como resultado una reducción en la secreción de TRH y TSH en respuesta a niveles adecuados de TH en el tejido. (4) (Figura 2)

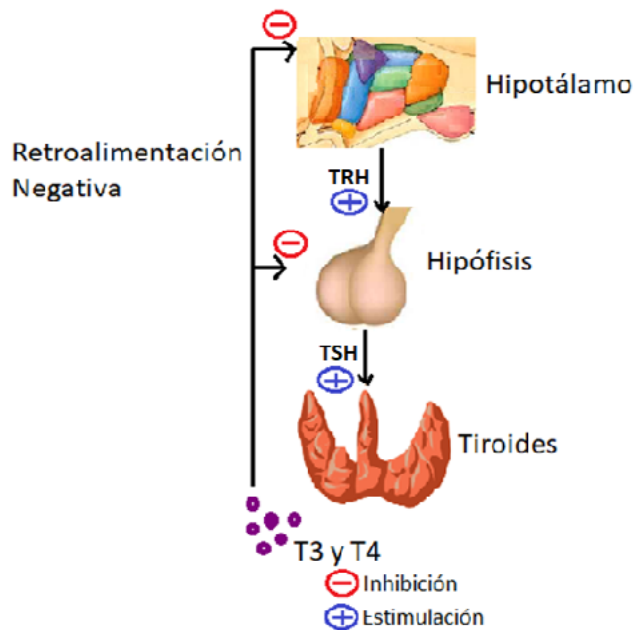


Figura 2. Eje Hipotálamo - Hipófisis - Tiroides

Fuente: Elaborado por coautor.

Con la secreción de la TSH: 1. Se eleva la proteólisis de la tiroglobulina, liberándose hormonas

tiroideas a sangre, 2. Incrementa la actividad de la bomba de yoduro, que aumenta la captación de yoduro en las células glandulares y su concentración en el coloide, 3. Intensifica la yodación de la tirosina para formar hormonas tiroideas, 4. Aumenta el tamaño y la actividad secretora de las células tiroideas, 5. Eleva el número de células tiroideas.

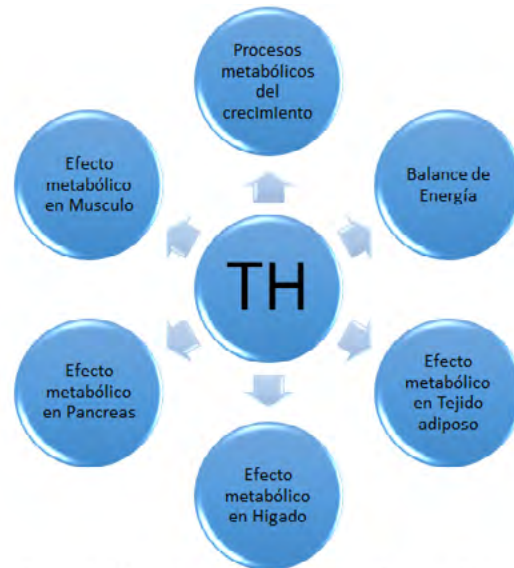


Figura 3. Efecto de hormonas tiroideas en el metabolismo.

Fuente: Elaborado por coautor.

Con niveles elevados de hormonas tiroideas, se da una retroalimentación negativa en la adenohipófisis, con reducción de la secreción de TSH (Figura 2).

Las hormonas tiroideas (TH) regulan los procesos metabólicos esenciales para el crecimiento y desarrollo normal, así como para regular el metabolismo en el adulto. TH influye en las vías metabólicas clave que controlan el balance de energía regulando el almacenamiento y el gasto de energía y regula el metabolismo principalmente a través de acciones en el cerebro, tejido adiposo, músculo esquelético, hígado y páncreas. (7) (Figura 3).

Una serie de revisiones recientes se han centrado en acciones específicas de TH en la regulación metabólica. Estos incluyen los mecanismos moleculares de la acción TH, regulación de lípidos, acción sobre receptores nucleares, interacciones

adrenérgicas, termogénesis (4), y las influencias metabólicas en la regulación central de TH.

Hormonas tiroideas y reproducción femenina

Los ejes hipotálamo-hipófisis-tiroides e hipotálamo-hipófisis-ovario son dependientes entre sí para su adecuado funcionamiento y las alteraciones en uno de ellos puede afectar al otro.

Las hormonas tiroideas son vitales para el correcto funcionamiento del sistema reproductor femenino, ya que modulan el metabolismo y el desarrollo de los tejidos ovárico, uterino y placentario; mediante receptores específicos en estos órganos.

Además, actúan indirectamente a través de interacciones múltiples con otras hormonas y factores de crecimiento, como estrógenos, la prolactina y el factor de crecimiento similar a la insulina (IGF), y al influir en la liberación de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) en el eje hipotalámico-hipófisis-ovario. Por lo tanto, los cambios en los niveles séricos de TH, pueden generar infertilidad en la mujer. (8)

Otras secuelas bien documentadas son las irregularidades menstruales, anovulación, aborto, parto prematuro, preeclampsia, restricción del crecimiento intrauterino, tiroiditis posparto y alteraciones en el desarrollo neurológico en los niños.

HIPOTIROIDISMO

Hipotiroidismo y anovulación

El hipotiroidismo es el resultado de la producción inadecuada de las hormonas tiroideas o de la falta de acción de las mismas en los órganos blanco. La disfunción tiroidea generalmente se adquiere y puede ocurrir en cualquier momento de la vida. La prevalencia de hipotiroidismo clínico y subclínico

en mujeres en edad reproductiva 0.3% y 4.3%, respectivamente.

El hipotiroidismo generalmente es el resultado de la tiroiditis autoinmune, presentándose entre el 5 a 15% de mujeres en edad reproductiva (16), con generación de anticuerpos en contra de la tiroperoxidasa (TPO) y / o tiroglobulina (Tg), con posterior destrucción y pérdida de la función de la glándula. (9)

La autoinmunidad tiroidea tiene una mayor prevalencia en mujeres con infertilidad comparadas con la población general; con una frecuencia de 5,8% en hipotiroidismo primario y 21,7% en el subclínico. Además esta población presenta ciclos anovulatorios e irregularidades menstruales hasta en 57% de los casos, siendo lo más frecuente ciclos infrecuentes (23,5%) y menstruaciones abundantes (17,6%).

En las pacientes con hipotiroidismo, se presentan cambios que desencadenan ciclos anovulatorios y causa importante de infertilidad:

1. El hipotiroidismo también ha demostrado causar un retraso en la madurez sexual. Sin embargo, en algunos casos, se ha informado que el hipotiroidismo puede estar asociado con pubertad precoz y galactorrea. (10) (Figura 4)
2. TH afectan la producción hepática de la SHBG (Proteína transportadora de hormonas sexuales) a través del factor nuclear hepatocito-4 α (HNF4 α). En pacientes hipotiroideas, el nivel sérico de SHBG es menor, lo que provoca una reducción de los niveles totales de esteroides circulantes y un aumento en la fracción libre. (11); así mismo aumento de aromatización periférica de andrógenos libres hacia estrona. Con el aumento de estrógenos séricos, se presenta un feedback negativo hipofisiario, con disminución de liberación de FSH y las consecuencias en la foliculogénesis (Figura 4).
3. La elevación de los niveles séricos de PRL se ha observado en 22% a 57% de las mujeres con hipotiroidismo clínico o subclínico, y estos niveles se normalizan después del tratamiento con

L-tiroxina. La elevación de la PRL activa el sistema dopaminérgico, que a su vez genera una disminución de la secreción pulsátil GnRH y posterior ausencia de pico LH preovulatorio (Figura 4).

El aumento de la PRL en condiciones hipotiroideas se debe a:

- a. Estimulación de TRH, ya que las células lactotropas, análogas a las células tirotrópicas, expresan receptores de membrana para esta hormona liberadora. Por lo tanto, la hiperprolactinemia generalmente se revierte cuando se restablece el eutiroidismo después del tratamiento con L-tiroxina.
- b. Aumento en el péptido intestinal vasoactivo hipofisario (VIP), que afecta la secreción de PRL al actuar como un regulador paracrino o autocrino. (12)

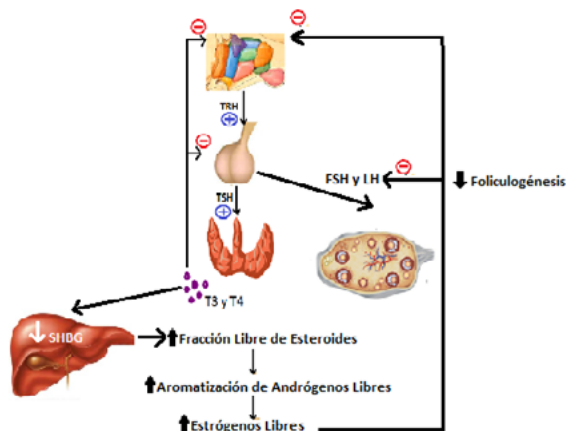


Figura 4. Relación Eje HH-Tiroides e HH-Ovario

Fuente: Elaborado por coautor.

4. Se ha demostrado que la kisspeptina es un neuropéptido clave en el control de la reproducción humana, por su unión en receptores específicos en las neuronas de GnRH, regulando su secreción pulsátil. Las neuronas kisspeptina tienen receptores para la PRL, y se ha considerado que esta es la vía por la cual la PRL influye en la actividad de las neuronas GnRH.

Aunque el papel de TH en la regulación neuroendocrina de kisspeptina es poco conocido, algunos estudios han demostrado que existe una interrelación entre TH y kisspeptina. (13)

5. Disminución de la liberación de LH en respuesta de la GnRH, lo cual compromete la secreción de progesterona por el cuerpo lúteo.
6. Se han identificado receptores de TH en los ovocitos y la granulosa, el estroma ovárico y las células del cumulus, lo que demuestra que T3 y T4 actúan directamente sobre el tejido ovárico. En estudios *in vitro*, se ha mostrado que junto con FSH, T3 es capaz de aumentar la proliferación y reducir la apoptosis en las células de la granulosa, así como inhibir la producción excesiva de andrógenos por las células de teca y estimula la aromatización, con la producción de estrógenos por las células de la granulosa.

En la población de mujeres infértiles, se identifican anticuerpos antitiroideos con mayor frecuencia que en las mujeres con fertilidad adecuada, 13% Vs 19%. Esta población tiene niveles de TSH mayores que las mujeres sin autoinmunidad 1,9 Vs 1,47 mUI/L, con una diferencia estadísticamente significativa, $p < 0,001$. Lo cual aumenta el riesgo de desarrollar hipotiroidismo primario y subclínico.

En estas pacientes también se han identificado los siguientes componentes inmunológicos: (30)

1. Las células Th1 secretan INF γ y otras citoquinas asociadas a inflamación; las células Th2 induce la respuesta inmune humoral e inhibe la respuesta Th1 mediada por IL-1, 4 y 10.

Las pacientes con diagnóstico de infertilidad y anticuerpos positivos tienen una mayor proporción de células T endometriales, aumento de la secreción de INF γ y menor secreción de IL4 y 10.

2. Se ha identificado un aumento en la activación de las células B, con niveles de anticuerpos anticardiolipinas y antiDNA 2 a 3 veces más altos que en las pacientes con anticuerpos antitiroideos negativos, 27.8% Vs 17.5% y 3.4 Vs 11.5% respectivamente.

Esto genera reacción cruzada con el tejido placentario trofoblástico, con inducción de un

estado protrombótico, alteración de la homeostasis hormonal y activación del complemento.

3. La activación *in vitro* de las células CD4 con receptores para vitamina D3 promueven un fenotipo de Th2, con producción de IL-4 y 5 y supresión de actividad Th1.

Estas mujeres tienen disminución de 2 a 2,5 veces menor en niveles de Vitamina D al compararse con las pacientes con inmunidad tiroidea negativa.

Así mismo ocurre en las pacientes con SOP y endometriosis, en quienes se explica el mayor riesgo de trastornos tiroideos autoinmunes por la predominancia estrogénica sobre la progesterona. Otros aspectos inmunológicos importantes son:

Efecto de las hormonas tiroideas en el útero y las trompas

TH actúan en el útero y las trompas uterinas a través de sus receptores intracelulares, y regulan la capacidad de respuesta de estos órganos al estrógeno.

Los receptores de T3 y T4 en el epitelio uterino alcanzan su máxima expresión en la mitad de la fase secretora, mientras que la expresión de desyodinasas disminuye; inversamente proporcional a los niveles de progesterona. Por lo tanto, es posible que los cambios en los niveles séricos de THs afecten la morfofisiología de las trompas uterinas y el útero al no activar adecuadamente sus receptores durante el ciclo menstrual, y al influir en las concentraciones plasmáticas de esteroides sexuales, afectando la acción trófica de estas hormonas en el tracto genital.

En 1981, Kirkland demostró que en las mujeres hipotiroideas se disminuye la tasa proliferativa de las células epiteliales, estromales y de la musculatura uterina, debido a una reducción de la respuesta de las células uterinas al estrógeno. En las trompas uterinas se reduce la altura de las vellosidades del infundíbulo, así como el número y tamaño de las células que las revisten, reduciendo significativamente la altura epitelial de ese segmento. (14)

Todas estas alteraciones pueden comprometer la fertilización, la diferenciación, la nutrición y la implantación del embrión, lo que explica la pérdida embrionaria y la tasa de implantación reducida observada en mujeres con hipotiroidismo.

Alteraciones tiroideas durante la gestación

Las enfermedades tiroideas son frecuentes durante la gestación. El hipotiroidismo clínico se encuentra entre el 0,3 y el 0,5%, el hipotiroidismo subclínico entre el 2 a 3% y el hipertiroidismo entre el 0,1 a 0,4%. (9)

La transferencia de TH de la madre al feto durante el embarazo depende del tipo de placenta, lo que influirá en la expresión de moléculas transportadoras, proteínas de unión y actividad de la desyodinasas tipo 3 (D3). Esta isoforma tiene su mayor expresión en el útero, la placenta y la membrana amniótica, donde juega un papel importante como una barrera enzimática a la transferencia excesiva de TH materna al feto en desarrollo. (21) Además, D2 se expresa en la placenta hemocorial, el cerebro, la glándula pituitaria y el tejido adiposo marrón y genera concentraciones locales de T3 que son esenciales para el desarrollo y la función del tejido normal.

La placenta es libremente permeable a TRH pero no a TSH. Por lo que la TRH materna juega un papel importante en el control de la función tiroidea fetal antes de la maduración completa del eje HHT fetal, lo cual ocurre en semana 16 a 18 de gestación. (15)

Todos estos cambios adaptativos durante la gestación que favorecen el paso de las hormonas tiroideas a través de la circulación uteroplacentaria (19), permiten que el embarazo afecte la regulación tiroidea, y las enfermedades tiroideas afectan el curso de una gestación, generando impacto en la madre y el feto. (20) Los principales son:

1. Los requerimientos de yodo durante el embarazo y lactancia son de 250 mcg/día, y es importante asegurar una ingesta adecuada para suplir este aumento. (26)

2. El volumen de la tiroides aumenta de manera fisiológica entre 10 a 20% durante la gestación, conocido como tiromegalia gestacional. (16)
3. Los niveles elevados de estrógeno durante el primer trimestre, induce un incremento en la globulina transportadora de las hormonas tiroideas, por aumento de sus residuos de ácido siálico e incremento en la síntesis; aumentando la concentración sérica de las hormonas tiroideas totales (T3 y T4). (17)
4. La subunidad α de la hCG es idéntica a la de la TSH, por esta razón su incremento tiene un efecto tirotrópico, incrementando la síntesis de hormonas tiroideas. El incremento de T3 y en menor proporción de T4 produce feedback negativo, con disminución transitoria de la síntesis de TSH en las últimas semanas del primer trimestre. A diferencia de la T3, el incremento de la T4 es ligero, y permanece en rango normal, lo cual la hace el mejor indicador de la función tiroidea durante la gestación.
5. En los dos últimos trimestres de gestación, los niveles maternos de hormonas tiroideas duplican a los encontrados en sangre del cordón fetal. Esta razón permite que el recién nacido con agenesia tiroidea o alguna otra alteración en la síntesis hormonal, tengan concentraciones de hasta un 50% a las que presentan recién nacidos sin estos defectos, mitigando el hipotiroidismo. Además se aumenta la disponibilidad de t4 a nivel cerebral, con mayor conversión a T3 y disminuyendo su degradación.

Todas estas adaptaciones fisiológicas son fundamentales en el desarrollo cerebral temprano fetal. Se ha demostrado la presencia de receptores tiroideos ocupados parcialmente por T3 en el tejido cerebral embrionario; y buscan proteger al feto del hipotiroidismo.

Deficiencia de Yodo

El trastorno por deficiencia de yodo es la causa individual más frecuente de retraso mental y daño cerebral prevenibles en el mundo. El yodo es

necesario para la síntesis de la hormona tiroidea, que a su vez regula los aspectos del desarrollo neuronal.

En todo el mundo 1.6 mil millones de personas están en riesgo de presentar déficit de yodo; y afecta a 50 millones de niños. En áreas de deficiencia endémica, donde el suelo y, por lo tanto, los cultivos y los animales de pastoreo no proporcionan suficiente yodo dietético a la población, el enriquecimiento de los alimentos y la suplementación han demostrado ser intervenciones altamente exitosas y sostenibles. Siendo los programas de sal yodada y los suplementos de aceite yodado son las herramientas más comunes para prevenirlo. (21)

La Organización Mundial de la Salud (OMS) aumentó recientemente su ingesta recomendada de yodo durante el embarazo de 200 a 250 microgramos/día y sugirió que una concentración media de yodo urinario de 150-249 mcg/l indica un consumo adecuado de yodo en mujeres embarazadas. (27)

Las concentraciones de tirotrópina en la sangre extraída de los recién nacidos 3-4 días después del nacimiento pueden ser un indicador sensible incluso de una deficiencia leve de yodo durante el final del embarazo; valores de tirotrópina > 5 mU/L indica suficiencia de yodo. Los nuevos datos de referencia y un sistema de recolección simple pueden facilitar el uso de la concentración de IU media como un indicador del estado de yodo en los recién nacidos. En áreas con deficiencia severa de yodo, la hipotiroxinemia materna y fetal puede causar cretinismo y afectar adversamente el desarrollo cognitivo en los niños; por lo cual debe administrarse antes o desde la primera etapa de la gestación.

Efectos sobre el desarrollo y función neurológica

La hormona tiroidea es necesaria para la migración neuronal normal, mielinización, transmisión sináptica y plasticidad durante la vida fetal y postnatal temprana (22), y la hipotiroxinemia durante estos períodos críticos podría generar daño cerebral

irreversible, con déficit cognitivo y anomalías neurológicas (23, 25). Las consecuencias dependen del momento y severidad de la hipotiroxinemia.

Sin embargo, se considera que estas implicaciones en la función cognitiva y/o neurológica son inciertas cuando la madre presenta deficiencia en niveles leves a moderados, ya que ningún estudio midió resultados clínicos a largo plazo. Solo 2 estudios prospectivos de casos y controles que utilizan diferentes medidas del deterioro de la función tiroidea materna han informado de deterioro en el desarrollo en la descendencia de las madres afectadas (23, 24) incluso si el hipotiroidismo materno es leve y asintomático.

Los estudios transversales han informado, con pocas excepciones, que la función intelectual deteriorada y las habilidades motoras en niños de áreas con deficiencia de yodo, pero muchos de estos estudios probablemente fueron confundidos por otros factores que afectan el desarrollo del niño. En países o regiones donde <90% de los hogares usan sal yodada y la mediana de concentración de IU en niños en edad escolar es <100 microg/L, la OMS recomienda la administración de suplementos de yodo durante el embarazo y la lactancia.

La siguiente tabla muestra las recomendaciones de suplementación de yodo durante el embarazo y la infancia en áreas endémicas (26):

Recomendaciones para suplementación de Yodo en el embarazo e infancia en áreas donde <90% de los hogares usan sal yodada y la concentración media del yodo urinario en escolares.	
Mujer en edad reproductiva	Dosis única anual de 400 mg como aceite yodado ○ Dosis diaria oral como yoduro de potasio para alcanzar la Ingesta Nutricional Recomendada de 150 mcg l/día
Mujer embarazada o en periodo de lactancia	Dosis única anual de 400 mg como aceite yodado ○ Dosis diaria oral como yoduro de potasio para alcanzar la Ingesta Nutricional Recomendada de 250 mcg l/día Suplementos de yodo no debe ser dados a mujeres quienes ya han recibido aceite yodado durante el embarazo actual o 3 meses previos al embarazo.

Fuente: Elaborado por coautor.

Tamizaje de Hipotiroidismo durante la gestación

Los trastornos tiroideos son más frecuentes en las mujeres, con una relación 5-10:1, y la mayoría son de origen autoinmune, con una mayor incidencia en la edad reproductiva. Estos pueden estar presentes y solo ponerse de manifiesto durante la gestación, sin embargo, los cambios fisiológicos del embarazo pueden sobreponerse a las manifestaciones del hipotiroidismo, haciendo más difícil su diagnóstico. El hipotiroidismo y la gestación se asocian a ganancia de peso, retención de líquidos, constipación, disminución de la concentración y fatiga.

Cuando existe sospecha clínica de hipotiroidismo, la TSH nos permite confirmarla, con una sensibilidad

de 98% y Especificidad del 92%. La Asociación americana de endocrinología clínica (AAEC) recomienda realizar tamizaje preconcepcional rutinario, sin embargo el Colegio Americano de Ginecología y Obstetricia (ACOG), la Asociación Británica Tiroidea (BTA) y United States Preventive Services Task Force (USPTF) recomiendan realizar un tamizaje basado en los factores de riesgo.

Se han establecido los principales factores de riesgo, en los cuales se debe basar el tamizaje. Pero se ha encontrado falta de diagnóstico hasta el un tercio de las pacientes cuando solo se realiza en presencia de factores de riesgo y no de manera universal. (18)

Factores de Riesgo	RR	IC 95%
Historia personal de enfermedad tiroidea	12,2	6,8 – 22
Anticuerpos anti peroxidasa	8,4	4,6 – 15,3
Enfermedades autoinmunes	4,8	1,3 – 18,2
Historia familiar	3,4	1,8 – 6,2
Raza surasiática	2,8	1,6 - 4,6
Historia de abortos	1,3	1,1 – 1,6

Fuente: Elaborado por coautor.

Hipotiroidismo subclínico

El hipotiroidismo subclínico se ha asociado a efectos adversos en la madre y el feto. Estudios de seguimiento postnatal han mostrado asociación con efectos cognitivos a largo plazo.

Aunque el hipotiroidismo disminuye la fertilidad, por lo mecanismos endocrinológicos antes mencionados, la tercera parte de las pacientes con hipotiroidismo subclínico logran su embarazo sin tratamiento; con menores complicaciones obstétricas que las mujeres con hipotiroidismo clínico.

El tratamiento con levotiroxina muestra mejoría en el resultado obstétrico pero no ha mostrado impacto positivo en el neurodesarrollo a largo plazo, sin embargo los beneficios superan los riesgos, por lo que se recomienda tratarlo en las mujeres con deseos de gestación o gestación en curso. (27)

Control y ajuste de manejo del hipotiroidismo en mujer infértil y durante la gestación

En el estudio de mujeres con pérdida gestacional recurrente o con diagnóstico de infertilidad, se deben medir la TSH y los anticuerpos antitiroideos. Y aquellas con hipotiroidismo deben recibir tratamiento. Se considera la dosis según los niveles de TSH: (30)

TSH	Levotiroxina
≥10 mUI/L	1.6 µg/kg/día
<10 mUI / L	25-75 µg/día

Fuente: Elaborado por coautor.

El hipotiroidismo clínico y subclínico tiene impacto negativo en la gestación y el desarrollo fetal, aun en pacientes eutiroideos con anticuerpos tiroideos positivos. Esta población tiene mayor incidencia de abortos, pérdida recurrente gestacional, óbito fetal, alteraciones en la placentación, abrupcio de placenta, trastornos hipertensivos del embarazo, parto prematuro e incremento en la mortalidad perinatal. A largo plazo se ha asociado disminución de crecimiento neonatal y en su neurodesarrollo, con impacto en su función cognitiva al compararse con controles nacidos de mujeres sanas. Es por esto que debe corregirse el hipotiroidismo antes de la gestación.

El 80% de las hipotiroideas requieren ajustar la dosis, con un incremento de 25–50% en el primer trimestre, el cual debe ser individualizado a cada paciente; y necesidad de disminución de la dosis en el postparto. El control se realiza con medición de TSH después de un intervalo de 6 a 8 semanas de iniciar el tratamiento, o el reajuste de la dosis. La T4L tiene poca variación, lo que la hace un adecuado indicador metabólico. En caso de hipotiroidismo central, el control se hace solo con T4L. (29)

Los valores de la TSH al final del primer trimestre se influyen por los niveles de hCG. Los niveles de TSH varían según el trimestre: (31)

Trimestre	Limite Ref Inferior	Limite Ref Superior
No embarazo	0,4mU/L	4,12 mU/L
I	0,13mU/L	2,5 mU/L
II	0,13mU/L	3 mU/L
III	0.13mU/L	3, 5mU/L

Una vez se normalizan los niveles de TSH, se realizara controles cada 8 semanas.

En las pacientes con hiperémesis gravídica, se puede administrar en la tarde o la noche, guardando una hora de distancia con la siguiente ingesta.

Es importante tener en cuenta las interacciones con medicamentos que se usan de manera común durante el embarazo, tales como el sucralfate, hidróxido de aluminio, carbonato de calcio y sulfato ferroso; los cuales disminuyen la absorción de la tiroxina. En el caso de fenobarbital, aumenta su aclaramiento; y los anticonceptivos orales, la fenitoina

y salicilatos aumentan los niveles de tiroxina libre al disminuir la unión de ésta a la globulina transportadora y a la albúmina. (28)

En las pacientes con anticuerpos antitiroideos positivos solo requerirán tratamiento en caso de tener TSH en rango hipotiroideo. Un solo estudio muestra que la suplementación con levotiroxina podría tener efecto positivo en la disminución de la tasa de aborto en mujeres eutiroideas y anticuerpos positivos.

La siguiente tabla resume las opiniones de las principales organizaciones sobre el tamizaje y manejo del hipotiroidismo durante el embarazo: (31)

Opiniones de las organizaciones profesionales con respecto a la tamización de la Enfermedad Tiroidea y su tratamiento durante el embarazo			
Organización	Tamización tiroidea con TSH	Objetivo TSH durante el tratamiento (mU/L)	Tratamiento de hipotiroidismo subclínico
ACOG	Factores de riesgo	No especificado	No recomendado
USPSTF	Factores de riesgo	No especificado	No especificado
TES	Factores de riesgo	I Trimestre: 2,5 II y III Trimestre: 3.0	Recomendado
AACE	Rutinario	0.3 – 3.0	Recomendado
BTA	Factores de Riesgo	0.4 – 2.0	Recomendado

Fuente: Elaborado por coautor.

Hipotiroidismo y Estimulación Ovárica Controlada

En las pacientes sometidas a Estimulación ovárica controlada se presenta un aumento rápido de las concentraciones plasmáticas de estradiol, lo que induce una tensión adicional en la glándula tiroides, similar al embarazo. Alexander et al. (32) señalaron la necesidad de aumentar la dosis de L-tiroxina antes y en mayor medida en pacientes sometidos a Estimulación ovárica controlada que en embarazos espontáneos. Las concentraciones séricas de estradiol a las 7 semanas de gestación fueron significativamente más altas en mujeres que habían quedado embarazadas por estimulación ovárica (1.506 ± 460 pg / ml) que en mujeres que quedaron embarazadas espontáneamente (484 ± 265 pg / ml) ($p < 0.01$).

Por lo anterior es importante evaluar la función tiroidea en mujeres infértiles antes de la estimulación ovárica. Teniendo como límite superior del rango de referencia normal de TSH de 2.5 mUI/L, como en el primer trimestre.

Las mujeres en edad fértil a quienes se realizará estimulación ovárica controlada, que presentan anticuerpos antitiroideos positivos pero eutiroideas, se deben controlar cada 4 semanas en las primeras 20 semanas de embarazo por el riesgo de desarrollo de hipotiroidismo. (33)

HIPERTIROIDISMO

El hipertiroidismo es una condición clínica provocada por hiperactividad de la glándula tiroides

con la elaboración producción y la secreción excesiva de las hormonas tiroideas, con una prevalencia en mujeres del 2% y del 0.2% en hombres.

La evidencia de la asociación de hipertiroidismo con infertilidad es escasa y a veces contradictoria. Se considera que la función hormonal de la glándula tiroidea influye en la reproducción humana a través de una variedad de mecanismos tanto a nivel central como periférico, actúa a nivel de los ovocitos, espermatozoides y embriones durante la fertilización, implantación y placentación y tiene un papel especial en el desarrollo del cerebral fetal. (34)

Definición y patogénesis

El hipertiroidismo se debe a una síntesis y secreción inadecuadamente alta de la hormona tiroidea (TH) por parte de la tiroides, que lleva a un aumento de la termogénesis tisular y la tasa metabólica basal, y reduce los niveles de colesterol sérico y la resistencia vascular sistémica. (35)

La prevalencia de hipertiroidismo es 1.2-1.6% y del 0.7-1.0% en su forma subclínica, las causas más frecuentes son la enfermedad de Graves (GD), enfermedad nodular tiroidea, adenomas tóxicos. (36)

La GD es un trastorno autoinmune en el cual los anticuerpos del receptor de tirotropina (TRAb) estimulan el receptor de TSH, aumentando la producción y liberación de la hormona tiroidea. El desarrollo de la enfermedad tiroidea nodular incluye el crecimiento de nódulos establecidos, la formación de nódulos nuevos y el desarrollo de la autonomía en el tiempo, En los adenomas tóxicos (AT), la producción autónoma de hormonas puede ser causada por la activación de genes que regulan el crecimiento tiroideo y la síntesis de hormonas. (37)

El hipertiroidismo puede ocurrir si la tiroides está excesivamente estimulada por factores tróficos, hay activación constitutiva de la síntesis y secreción que conduce a liberación excesiva de hormona tiroidea; las reservas tiroideas de la hormona preformada se liberan pasivamente en cantidades excesivas

debido a procesos infecciosos, químicos, mecánicos o exógenos.

El hipertiroidismo cursa con una TSH en suero bajo o indetectable, con valores dentro del rango de referencia normal tanto para T3 como para T4 libre; el nivel de TSH disminuido indica una causa del hipertiroidismo primario (de origen tiroideo), mientras que un nivel elevado indica una causa secundaria (de origen hipofisario). (36).

Enfermedad de graves

Es la causa más común de hipertiroidismo, considerado un trastorno autoinmune, la respuesta inmune anormal se caracteriza por la presencia de anticuerpos dirigidos contra los antígenos del tejido tiroideo, que estimulan el crecimiento de la glándula tiroidea y la síntesis y liberación anormal de la hormona tiroidea.

Comienza gradualmente en mujeres adultas de forma progresiva, los cambios endocrinos pueden incluir T3 aumentado, TSH reducido, prolactina normal, supresión de la hormona paratiroidea, cortisol normal. En casos severos, el ciclo menstrual puede acortarse o prolongarse, y finalmente se desarrolla amenorrea. (35)

La importancia de una acción directa del exceso de hormona tiroidea en el ovario o el útero y la disfunción hipofisaria no están claras.

Se han atribuido varios factores de riesgo al desarrollo de DG, incluida la predisposición genética, el embarazo, el estrés y la infección, se diagnostica por la presencia de bocio tóxico difuso, evidencia bioquímica de hipertiroidismo primario, y la presencia de anticuerpos estimulantes del receptor de TSH. (38)

Enfermedad Tiroidea Nodular

Se trata de una o varias lesiones localizadas dentro de la tiroides y que se distinguen del resto del parénquima. Éstas pueden ser detectadas por

palpación o estudios de imagen se ha encontrado que pueden estar presentes en el 5,3% de las mujeres y en el 0,8% de los hombres.

La etiología de la enfermedad nodular tiroidea es multifactorial. El factor de mayor importancia es la hormona estimulante de tiroides (TSH). Otros factores ambientales relacionados son: deficiencia de yodo, embarazo, historia de tabaquismo, historia de exposición a radiación ionizante o ingestión de bociógenos naturales.

Adenoma Tóxico

El adenoma tóxico es el resultado de una hiperplasia focal y/o difusa de las células foliculares tiroideas, cuya capacidad funcional es independiente de la regulación de la hormona estimulante de la tiroides (TSH).

Es un solo nódulo tiroideo grande casi siempre benigno de funcionamiento autónomo que causa hipertiroidismo y, en general, no remite. Es más común en pacientes jóvenes (20-40 años). La deficiencia de yodo es un factor de riesgo fuerte (y también es la causa más común de bocio nodular).

Manifestaciones clínicas

Síntomas

Las pacientes con hipertiroidismo pueden cursar con ansiedad, labilidad emocional, debilidad, temblor, palpitaciones, intolerancia al calor, aumento de la transpiración y pérdida de peso a pesar de un apetito normal o aumentado, la combinación de pérdida de peso y aumento del apetito es un hallazgo característico de las pacientes jóvenes que cursan con esta patología, también se pueden observar aumento de la frecuencia urinaria, alteraciones del ciclo menstrual, amenorrea. Otras condiciones que deberían sugerir la posibilidad de hipertiroidismo incluyen osteoporosis, hipercalcemia, insuficiencia cardíaca.(38)

En el embarazo complicado por un hipertiroidismo mal controlado se ha asociado con mayores tasas de aborto espontáneo, trabajo de parto prematuro, preclamsia e insuficiencia cardíaca. (39)

Diagnóstico

El diagnóstico tanto para hombres, mujeres y gestantes se basa en pruebas de función tiroidea, inicialmente se debe realizar TSH sérica, todos los pacientes con hipertiroidismo primario tienen una TSH baja (valores de $<0,05$ mU/L) por si sola esta no puede determinar el grado de hipertiroidismo, se requieren niveles de T4 libre (tiroxina valor normal 4.6 a 11.2 mcg / dL) y T3 libre (triyodotironina valor normal 75 a 195 ng / dL) en suero para confirmar el diagnóstico. (40)928 individuals free of thyroid disease (without previous thyroid disease, no interfering medications, TSH <10 μ UI/mL and thyroid peroxidase antibodies [TPO Abs] <50 IU/mL

- **Hipertiroidismo.** El diagnóstico del hipertiroidismo manifiesto suele ser sencillo: todos los pacientes con niveles séricos bajos de TSH y concentraciones altas libres de T4 y/o T3 tienen hipertiroidismo primario.
- **Hipertiroidismo subclínico.** Pacientes con concentraciones séricas bajas de TSH ($<0,4$ mU/L) pero concentraciones normales de T4, y T3 libres en suero.

Debido a los cambios fisiológicos de la glándula tiroides durante el embarazo, las pruebas de función tiroidea pueden ser difíciles de interpretar. Se debe utilizar rangos de referencia de TSH y T4 específicos, basados en la edad, para mujeres embarazadas. (41)

En varios estudios de población, el límite inferior del rango de referencia para TSH en mujeres embarazadas sanas durante el primer trimestre varía de 0,03 a 0,1 mU/L, los niveles totales de T4 y T3 son 1.5 veces más altos que en las mujeres no embarazadas debido al exceso de globulina fijadora de hormona tiroidea (TBG). (42)

Hipertiroidismo e Infertilidad

La infertilidad definida como la incapacidad de concebir después de 1 año de relaciones sexuales regulares en mujeres que no usan métodos anti-conceptivos, es un problema frecuente que afecta a las mujeres entre 15 -34 años y muy a menudo conduce a una carga psicológica importante en las parejas. (43)

Factores masculinos en 26%, factores femeninos en 44% (21% por disfunción ovulatoria, 14% daño tubárico, 6% endometriosis y 3% con un factor cervical), problemas coitales en 6%, infertilidad inexplicada en el 28% y con un 1-2 % pacientes con hipertiroidismo son tal vez algunos de los factores identificados cuando de infertilidad se trata. (43)

Los estudios sobre la prevalencia de la infertilidad primaria o secundaria en mujeres con hipertiroidismo son limitados, se ha descrito que es del 0,9% al 5,8% aproximadamente (44). El hipertiroidismo clínico y subclínico se encuentra en el 2,1% de las mujeres, el síntoma más común en esta entidad son las irregularidades menstruales que pueden llegar a presentarse en un 21,5% en comparación con lo descrito en estudios anteriores donde las irregularidades llegaban a encontrarse hasta en un 50%, esto gracias a la detección y el tratamiento temprano y oportuno de esta patología. (44)

Se han propuesto diferentes mecanismos fisiopatológicos para explicar la infertilidad en mujeres con hipertiroidismo y se ha demostrado que la hormona tiroidea (TH) influye en la fisiología ovárica, endometrial y placentaria, la acción de receptores que se expresan ampliamente en la unidad fetal y materna pueden influir directa o indirectamente sobre la síntesis y actividad de las moléculas mediadoras de la implantación. (34)

Hipertiroidismo-Patrón Hormonal

En el estado hipertiroidico, el perfil hormonal está alterado: los niveles séricos de SHBG (hormona transportadora de hormonas sexuales) andrógenos

(testosterona y androstenediona) y sus tasas de conversión (androstenediona a estrona, testosterona a estradiol) se incrementan y se ha encontrado niveles de estradiol dos a tres veces mayor, es importante destacar que la respuesta de la hormona luteinizante (LH) a la hormona liberadora de gonadotropina (GNRH) también se ve incrementada. (45)

Los niveles de LH en la fase folicular y lútea del ciclo son significativamente más altos en mujeres hipertiroidicas, estos cambios conducen a irregularidades que incluyen amenorrea, hemorragias disfuncionales e incluso anovulación los cuales logran normalizarse luego de algunas semanas de tratamiento. (46)

Otros estudios han propuesto que adicional a estos cambios hormonales se pueden incluir mecanismos hemostáticos, tales como las alteraciones del factor VIII de la coagulación. (47)

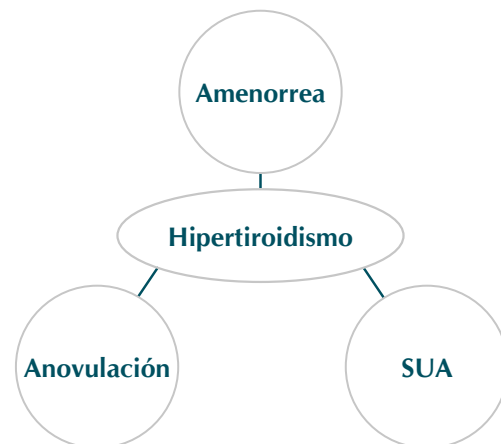


Figura 5. Implicaciones del hipertiroidismo en el ciclo menstrual

Fuente: Elaborado por coautor.

Hipertiroidismo y Endometrio

En el endometrio humano se expresan receptores TR α 1 y TR β 1 para la hormona tiroidea a lo largo del ciclo normal, el nivel más alto se observa en el endometrio receptivo.

Existen varios factores paracrinos que son importantes para la implantación: el factor inhibidor de

leucemia (LIF) y la leptina. En condiciones normales la TSH aumenta la expresión del receptor LIF del epitelio endometrial y en células tiroideas, adicionalmente la TSH libera leptina en el tejido adiposo y es posible que este efecto esté presente también en el endometrio para permitir la implantación. (48)

Las hormonas tiroideas se han sugerido como moduladores de la respuesta inmune, con influencia sobre las citoquinas y las células NK, pero aún se desconoce si las TH participan en la regulación de los mediadores de la inflamación a nivel endometrial. (49)

En conclusión, las hormonas tiroideas influyen en el endometrio, mediante la expresión de receptores, deiodinasas y transportadores de hormonas tiroideas, junto con la TSH y el factor inhibidor de la leucemia (LIF), ya que juegan un papel clave durante la ventana de implantación. (50) Figura 6.

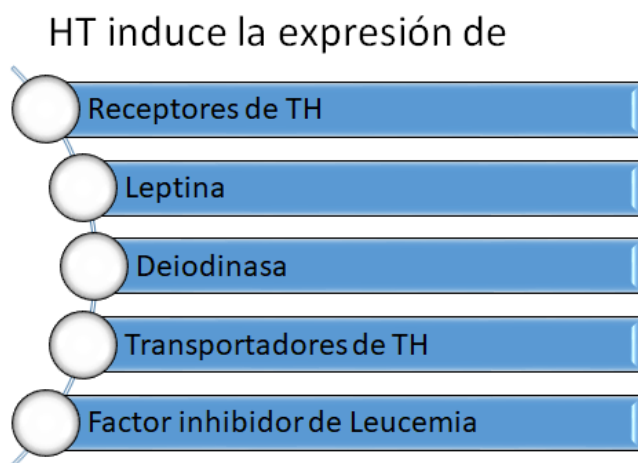


Figura 6. Hipertiroidismo y Endometrio

Fuente: Elaborado por coautor.

Por otro lado, se ha considerado que la leptina influye en el eje tiroideo regulando la expresión de TSH, estas dos (leptina y TSH) comparten el mismo patrón pulsátil alcanzando los niveles más altos durante las horas de la mañana. (38)

Otra teoría interesante es la del impacto de la leptina en la reproducción, ya que se ha informado que las concentraciones de esta aumentan en el estado de hipertiroidismo, afectando la fertilidad

mediante acciones directas e indirectas, principalmente durante la ventana de implantación. (38)

Hipertiroidismo y Ovario

A nivel del ovario las hormonas tiroideas están presentes en el líquido folicular y los receptores se encuentran en células de la granulosa, folículos primordiales, primarios, y secundarios; se ha encontrado en ovocitos maduros de mujeres sometidas a fertilización *in vitro* la presencia de receptores TR α 1, TR α 2, TR β 1, y mRNA TR β 2, apoyando la hipótesis de que T3 tiene un efecto directo sobre el ovocito humano. (51)

La conversión periférica de T4 en el tejido ovárico se ha considerado que está dada por la activación del cAMP por parte de la TSH en combinación con los receptores TR α 1 y TR β 1 y deiodinasas tipos 2 y 3. (48)

Al igual que en el endometrio, los receptores para TSH se encuentran en las células de la granulosa durante el folículo desarrollo, la hormona tiroidea inhibe la actividad de la aromatasas en células de la granulosa y, junto con la FSH, mejora su proliferación. La Triyodotironina (T3) modula la acción de FSH y LH sobre la síntesis de esteroides ováricos y mejora la acción de los estrógenos. (52)

Se ha considerado que el hipertiroidismo induce a una falla progresiva en la secreción preovulatoria de LH generando un estado de anovulación, de igual manera se ha encontrado que la apariencia ecográfica de los ovarios puede mostrar folículos de tamaño, forma y número de anormales. (34)

Tratamiento

Para el tratamiento del hipertiroidismo se busca mejorar los síntomas pretendiendo disminuir la síntesis de hormona tiroidea; de esta manera existen tres opciones de tratamiento: medicamentos anti-tiroideos (tionamidas), yodo radioactivo o cirugía.

Las guías de ATA enfatizan la importancia de discutir completamente las opciones con los pacientes y considerar sus valores y preferencias antes de decidir sobre un plan de tratamiento.

Tionamidas: metimazol se usa casi exclusivamente debido a su mayor tiempo de acción lo

que permite una dosificación una vez al día, tiene una eficacia más rápida una menor incidencia de efectos secundarios. Se prefiere el propiltiouracilo durante el primer trimestre del embarazo, por menores efectos teratogénicos.

Grado	Nivel de T4 (Límite Superior)	Metimazol Dosis
Leve	1 – 1,5 veces el LS	5 – 10 mg
Moderado	1,5 – 2 veces el LS	10 – 20 mg
Severo	2 – 3 veces el LS	20 – 40 mg

Dosificación: la dosis inicial de metimazol varía según la gravedad del hipertiroidismo

Fuente: Elaborado por coautor.

Ablación con yodo radiactivo

El yodo radiactivo es menos costoso y tiene una tasa de complicaciones menor que la cirugía y se prefiere como tratamiento definitivo del hipertiroidismo en pacientes no embarazadas. El yodo radiactivo se administra como una cápsula o, una solución oral de yodo-131 de sodio (I-131), que se absorbe rápidamente desde el tracto GI y se concentra en el tejido tiroideo. El yodo radiactivo induce daño tisular extenso, lo que resulta en la ablación de la tiroides en 6 a 18 semanas. (53)

Cirugía

Está indicada principalmente en pacientes que tienen un bocio obstructivo o un bocio muy grande; en mujeres embarazadas que son alérgicas a los medicamentos antitiroideos; y en pacientes que tienen alergias o rechazan la ablación con yodo.

Embarazo

Aconsejamos a las mujeres que desean quedar embarazadas en un futuro próximo que consideren el uso de yodo radiactivo o cirugía seis meses antes de un embarazo planificado, para evitar la necesidad de una tionamida durante el embarazo. Sin embargo, si no se desea el uso de yodo radiactivo o cirugía, la terapia con PTU sería el medicamento

preferido durante el primer trimestre del embarazo (y puede continuarse durante todo el embarazo). El tratamiento del hipertiroidismo durante el embarazo se revisa por separado

Conclusión

La disfunción tiroidea es una causa común de infertilidad que se puede tratar fácilmente al corregir los niveles apropiados de hormonas tiroideas. (11), (13)

La recomendación en caso de TSH elevada junto con niveles PRL elevada es corregir el hipotiroidismo antes de evaluar otras causas de hiperprolactinemia. La terapia hormonal con tiroxina es la elección del tratamiento en el hipotiroidismo establecido, con regularización del ciclo menstrual, los niveles de PRL y mejora la tasa de fertilidad. Por lo tanto, con el tratamiento oral simple para el hipotiroidismo, hasta un 75% de las mujeres infértiles con hipotiroidismo logran un embarazo.

Se debe mantener el nivel normal de TSH; realizando controles de TSH después de un intervalo de 6 a 8 semanas de iniciar el tratamiento, o el reajuste de la dosis del mismo. Por lo tanto, los niveles normales de TSH son un requisito previo para iniciar técnicas de reproducción asistida.

En el caso del hipotiroidismo subclínico, se justifica su tratamiento en mujeres infértiles o con deseos de gestación. Se ha mostrado que ligeras elevaciones de la TSH en mujeres infértiles que de otra manera son asintomáticas, es decir, 4-5, 5-6

y > 6.0 $\mu\text{UI/ml}$, tiene impacto en sus tasas de embarazo espontáneo. Este grupo de mujeres infértiles se benefician mucho en lugar de recurrir a una batería innecesaria de análisis hormonales y costosos procedimientos invasivos. (29)

ABREVIATURAS

TRH:	hormona hipotalámica liberadora de tirotropina
AMPC:	Adenosín monofosfato cíclico
TSH:	Hormona hipofisaria estimulante del tiroides
T3:	Tetrayodotironina
T4:	Triyodotironina
TH:	Hormonas tiroideas
IGF:	Factor de Crecimiento Similar a la Insulina
GnRH:	Hormona liberadora de gonadotropina
TPO:	Anticuerpos antiperoxidasa
Tg:	Tiroglobulina
SHBG:	Proteína transportadora de hormonas sexuales
HNF4α:	Factor nuclear hepatocito-4 α
FSH:	Hormona folículo estimulante
LH:	Hormona luteinizante
PRL:	Prolactina
VIP:	Péptido intestinal vasoactivo
IFNγ:	Interferón gamma
IL:	Interlukinas
TH1γ2:	Linfocitos ayudadores
SOP:	Síndrome de Ovario Poliquístico
Eje HHT:	Hipotálamo- hipófisis-tiroides
AACE:	Asociación Americana de Endocrinología Clínica
ACOG:	Colegio Americano de Ginecología y Obstetricia
BTA:	Asociación Británica Tiroidea
GD:	Enfermedad de Graves
TRAb:	Receptor de tirotropina
AT:	Adenomas Tóxicos
LIF:	Factor inhibidor de leucemia
Células NK:	Natural Killer (asesina natural)
PTU:	Propiltiouracilo

BIBLIOGRAFÍA

1. Nilsson M & Fagman H. Development of the thyroid gland. *Development*, 144, 2123-2140. 2017 PMID: 28634271 DOI.
2. Policeni B, MD, Smoker W, Reede D. Anatomy and Embryology of the Thyroid and Parathyroid Glands. *Seminars in Ultrasound CT and MRI*. 33:104-114. 2012
3. Tortora G., Derrickson B. Principios de Anatomía y Fisiología, Tema: Glándula Tiroides, Pág.: 638- 642, Edición 11, Editorial Panamericana
4. Lopez M, Alvarez CV, Nogueiras R, Dieguez C. Energy balance regulation by thyroid hormones at central level. *Trends Mol Med* 19: 418–427, 2013 [PubMed: 23707189].
5. Seoane LM, Carro E, Tovar S, Casanueva FF, Dieguez C. Regulation of in vivo TSH secretion by leptin. *Regul Pept* 92: 25–29, 2000 [PubMed: 11024561].
6. Fonseca TL, Correa-Medina M, Campos MP, Wittmann G, Werneck-de-Castro JP, Arrojo e Drigo R, Mora-Garzon M, Ueta CB, Caicedo A, Fekete C, Gereben B, Lechan RM, Bianco AC. Coordination of hypothalamic and pituitary T₃ production regulates TSH expression. *J Clin Invest* 123: 1492–1500, 2013 [PMCID: PMC3613903] [PubMed: 23524969]
7. Mullur R, Liu Y, Brent G. Thyroid Hormone Regulation of Metabolism. *Physiol Rev*. 2014 Apr; 94(2): 355–382. doi: 10.1152/physrev.00030.2013
8. Mintziori G, Kita M, Duntas L, Goulis DG. Consequences of hyperthyroidism in male and female fertility: pathophysiology and current management. *J Endocrinol Invest* 2016;39:849-853.
9. Thangaratnam S, Tan A, Knox E, Kilby MD, Franklyn J, Coomarasamy A. Association between thyroid autoantibodies and miscarriage and preterm birth: meta-analysis of evidence. *Brit Med J* 2011;342:d2616.
10. Krassas GE, Poppe K, Glinoe D. Thyroid function and human reproductive health. *Endocr Rev* 2010;31:702-755.
11. Silva J; Ocarino N. Serakides R. Thyroid hormones and female reproduction. <https://academic.oup.com/biolreprod/advance-article-abstract/doi/10.1093/biolre/i0y115/4995900> by University of California Santa Barbara
12. Hekimsoy Z, Kafesçiler S, Güçlü F, Ozmen B. The prevalence of hyperprolactinaemia in overt and subclinical hypothyroidism. *Endocr J* 2010;57:1011-1015.
13. Kokay IC, Petersen SL, Grattan DR. Identification of prolactin-sensitive GABA and kisspeptin neurons in regions of the rat hypothalamus involved in the control of fertility. *Endocrinology* 2011;152:526-535.
14. Aghajanova L, Stavreus-Evers A, Lindeberg M, Landgren BM, Sparre LS, Hovatta O. Thyroid-stimulating hormone receptor and thyroid hormone receptors are involved in human endometrial physiology. *Fertil Steril* 2011;95:230-237.
15. Forhead AJ, Fowden AL. Thyroid hormones in fetal growth and prepartum maturation. *J Endocrinol* 2014;221:R87-R103.
16. Abalovich M, Amino N, Barbour LA, Cobin RH, De Groot LJ, Glinoe D, Mandel SJ, and Stagnaro-Green A. Management of Thyroid Dysfunction during Pregnancy and Postpartum: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:S1–S47

17. Toldy E, Lócsei Z, Rigó E, Kneffel P, Szaboles I and Kovacs GL. Comparative analytical evaluation of thyroid hormone levels in pregnancy and in women taking oral contraceptives: a study from an iodine deficient area. *Gynecol Endocrinol* 2004;18:219-26
18. Vaidya B, Anthony S, Bilous M, Shields B, Drury J, Hutchison S and Bilous R. Detection of Thyroid Dysfunction in Early Pregnancy: Universal Screening or Targeted High-Risk Case Finding?. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:203-7
19. Balthazar U & Steiner AZ. Periconceptional changes in thyroid function: a longitudinal study. *Reprod. Biol. Endocrinol.*, 10, 20. 2012 PMID: 22436200
20. James SR, Franklyn JA & Kilby MD. (2007). Placental transport of thyroid hormone. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.*, 21, 253-64. PMID: 17574007.
21. Zimmermann MB. Iodine deficiency in pregnancy and the effects of maternal iodine supplementation on the offspring: a review. *Am. J. Clin. Nutr.*, 89, 668S-72S 2009.PMID: 19088150.
22. Morreale de Escobar G, Obregon MJ, Escobar del Rey F. Role of thyroid hormone during early brain development. *Eur J Endocrinol* 2004; 151(suppl 3):U25-37
23. Dong J, Yin H, Liu W, Wang P, Jiang Y, Chen J. Congenital iodine deficiency and hypothyroidism impair LTP and decrease C-fos and C-jun expression in rat hippocampus. *Neurotoxicology* 2005;26:417-26
24. Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, et al. 1999 Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Engl J Med* 1999;341:549-55. 14.
25. Pop VJ, Kuijpers JL, van Baar AL, et al. Low maternal free thyroxine concentrations during early pregnancy are associated with impaired psychomotor development in infancy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999;50:149-55
26. WHO/UNICEF. Reaching optimal iodine nutrition in pregnant and lactating women and young children. Joint Statement of the World Health Organization and the United Nations Children's Fund. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2007
27. Fatourechi V. Subclinical Hypothyroidism: An Update for Primary Care Physicians. *Mayo Clin Proc* 2009;84:65-71
28. Trifiro G. Drug interactions with levothyroxine therapy in patients with hypothyroidism: observational study in general practice. *Clin Drug Investig.* 2015 Mar;35(3):187-95. doi: 10.1007/s40261-015-0271-0.
29. Verma I, Sood R, Juneja S, Kaur S. Prevalence of hypothyroidism in infertile women and evaluation of response of treatment for hypothyroidism on infertility. *Int J App Basic Med Res* 2012;2:17-9.
30. Moon K. Thyroid dysfunction and subfertility. *The Korean Society for Reproductive Medicine Clin Exp Reprod Med* 2015;42(4):131-135
31. Fitzpatrick DL and Russell MA. Diagnosis and Management of Thyroid Disease in Pregnancy. *Obstet Gynecol Clin N Am* 2010;37:173-93
32. Alexander EK, Marqusee E, Lawrence J, Jarolim P, Fischer GA, Larsen PR. Timing and magnitude of increases in levothyroxine requirements during pregnancy in women with hypothyroidism. *N Engl J Med* 2004;351:241-9.

33. Garber JR, Cobin RH, Gharib H, Hennessey JV, Klein I, Mechanick JL, et al. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Endocr Pract* 2012;18:988-1028
34. Colicchia M, Campagnolo L, Baldini E, Ulisse S, Valensise H, Moretti C. Molecular basis of thyrotropin and thyroid hormone action during implantation and early development. 2014;0(0):1-21
35. Unit ET, Unit E. 2018 European Thyroid Association Guideline for the Management of Graves' Hyperthyroidism. 2018;1-20
36. Ross DS, Burch HB, Cooper DS, Greenlee MC, Laurberg P, Maia L, et al. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and other causes of Thyrotoxicosis. 2016;
37. Bloomberg JH. Variation in Rates of Autoimmune Thyroid Disease by Race/Ethnicity in US Military Personnel. 2014;311(15):1563-5.
38. Boelaert K, Torlinska B, Holder RL, Franklyn JA. Older subjects with hyperthyroidism present with a paucity of symptoms and signs: A large cross-sectional study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(6):2715-26.
39. Sheffield JS, Cunningham FG. Thyrotoxicosis and heart failure that complicate pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2004;190(1):211-7.
40. Valdés S, Maldonado-Araque C, Lago-Sampedro A, Lillo-Muñoz JA, Garcia-Fuentes E, Perez-Valero V, et al. Reference values for TSH may be inadequate to define hypothyroidism in persons with morbid obesity: Di@bet.es study. *Obesity*. 2017;25(4):788-93.
41. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, Brown RS, Chen H, Dosiou C, et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. *Thyroid* [Internet]. 2017;27(3):315-89. Available from: <http://online.liebertpub.com/doi/10.1089/thy.2016.0457>.
42. Stricker R, Echenard M, Eberhart R, Chevailler MC, Perez V, Quinn FA, et al. Evaluation of maternal thyroid function during pregnancy: The importance of using gestational age-specific reference intervals. *Eur J Endocrinol*. 2007;157(4):509-14.
43. Poppe DUK. Female infertility : do we forget the thyroid ? 2015;1-4.
44. Cho MK. Thyroid dysfunction and subfertility. 2015;42(4):131-5.
45. Van den Akker T, Beltman J, Leyten J, Mwangomba B, Meguid T, Stekelenburg J, et al. The WHO Maternal Near Miss Approach: Consequences at Malawian District Level. *PLoS One*. 2013;8(1):1-6.
46. Dittrich R, Beckmann MW, Oppelt PG, Hoffmann I, Lotz L, Kuwert T, et al. Thyroid hormone receptors and reproduction. *J Reprod Immunol* [Internet]. 2011;90(1):58-66. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jri.2011.02.009>.
47. Paper O. Hyperthyroidism and Cerebral Venous. 2005;78-80.
48. Evers AS. Paracrine interactions of thyroid hormones and thyroid stimulation hormone in the female reproductive tract have an impact on female fertility. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2012;3(MAR):1-8.

49. Huang D, Xu N, Song Y, Wang P, Yang H. Inflammatory cytokine profiles in the tears of thyroid-associated ophthalmopathy. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2012;250(4):619–25.
50. Kong L, Wei Q, Fedail JS, Shi F, Nagaoka K, Watanabe G. Effects of thyroid hormones on the antioxidative status in the uterus of young adult rats. *J Reprod Dev* [Internet]. 2015;61(3):219–27. Available from:
51. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25797533> <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC4495068>
52. Aghajanova L, Lindeberg M, Carlsson IB, Stavreus-Evers A, Zhang P, Scott JE, et al. Receptors for thyroid-stimulating hormone and thyroid hormones in human ovarian tissue. *Reprod Biomed Online* [Internet]. 2009;18(3):337–47. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1472-6483\(10\)60091-0](http://dx.doi.org/10.1016/S1472-6483(10)60091-0)
53. Mintziori G, Goulis MKLDDG. Consequences of hyperthyroidism in male and female fertility : pathophysiology and current management. *J Endocrinol Invest*. 2016.
54. Dale J, Daykin J, Holder R, Sheppard MC, Franklyn JA. Weight gain following treatment of hyperthyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2001;55(2):233–9.

Ultrasonido en infertilidad

Autor: Jorge Campos M.D.

Coautores: Alfredo Celis M.D., Ricardo Pommer M.D.,
Roberto Epifanio M.D. e Ivonne Díaz Yamal M.D.

Comité de Medicina Reproductiva, FLASOG 2015-2017

Introducción

Se define infertilidad como la imposibilidad de lograr embarazo después de 12 meses de búsqueda sin protección con la misma pareja. La proporción de parejas (mujeres en edad fértil) que solicitan atención a este respecto es de aproximadamente, y se estima que de ellas, hasta el 75% lograrán el embarazo con el diagnóstico y tratamiento apropiados según el caso. (1)

Diagnóstico

A través de la historia de la reproducción asistida, el uso del ultrasonido siempre ha jugado un papel central en el desarrollo y realización de los procedimientos asociados a la misma, ya en 1972 Kratochwil definía el folículo de Graaf mediante imagen estática, y posteriormente en 1979 Hackeloor pudo determinar el crecimiento folicular en tiempo real. (2) El desarrollo de sondas transvaginales ha revolucionado la calidad de imagen obtenida mediante estos medios, y la tecnología en imágenes diagnósticas avanzadas como el doppler, power doppler y eco 3D que igualmente tienen usos en ginecología y obstetricia.

Dentro de sus principales ventajas, podemos citar la facilidad de uso, el ser un método no invasivo, contar con resultados al momento y poder hacer uso del mismo como medio intervencionista, con un bajo índice de complicaciones y efectos colaterales.

El ultrasonido juega un papel vital en muchas partes de la evaluación de la pareja infértil, con la valoración de útero y ovarios, de los cambios cíclicos hemodinámicos y angiogénesis mediante Doppler, la evaluación del desarrollo folicular y endometrial, (tanto así que el tamaño del folículo mayor es el principal punto de corte para establecer la madurez ovocitaria y la necesidad de administración de hCG y programar una inseminación o captura ovular), el conteo de folículos antrales para la determinación de la reserva ovárica, etc. (2) El uso de la tecnología Doppler y 3D como se mencionaba, se encuentra con una vasta investigación actual respecto a sus probables aplicaciones en el diagnóstico de estas parejas y su probable rol como predictores de resultados de técnicas de reproducción asistida.

Dentro de los principales puntos a evaluar encontramos: detección de anormalidades uterinas, comprobación de permeabilidad tubárica, evaluación de la reserva ovárica, y la evaluación del varón infértil en casos que así lo requieran.

Actualmente inclusive se han propuesto algoritmos diagnósticos basados en ultrasonido, ya que proveen información diagnóstica comparable a otros métodos tradicionales inclusive más invasivos (laparoscopia diagnóstica), y nos proveen menores costos, tiempos más ágiles de diagnóstico y tratamiento, y mínima invasión. (3)

Morfología y anormalidades uterinas

La observación y demostración o exclusión de la patología endometrial y uterina juega un rol esencial previo al inicio del tratamiento médico de reproducción asistida, y el ultrasonido permite un asesoramiento preciso de la morfología uterina. Las

anomalías más comunes son las fallas de desarrollo en útero cérvix y vagina, pudiendo ir desde parciales hasta completas, así como miomatosis uterina, pólipos, adherencias y sinequias siendo importante al definir estas lesiones, el tamaño y localización de las mismas, así como en los casos pertinentes el involucro o no de la cavidad endometrial.

Histerosonografía

La histerosonografía consiste en la instilación de solución salina en la cavidad uterina a través de un catéter, lo que permite la evaluación y diagnóstico preciso de patología intracavitaria endometrial, como miomas submucosos, pólipos endometriales y útero septado. También cabe resaltar su utilidad en la evaluación de permeabilidad tubárica, motivo de discusión más adelante en este mismo texto. (2)

Este estudio puede producir molestias tipo cólico de leve a moderado durante su realización. Requiere desinfección vaginal con una solución antiséptica y posterior la introducción de un catéter de balón a nivel del orificio cervical interno, posterior a esto se instila la solución a utilizar dentro de la cavidad. (3)

Las ventajas de este método incluyen un corto periodo de tiempo para su realización, concluyendo el estudio casi inmediatamente después de que el útero se encuentra distendido, lo que siendo un estudio que genera molestias y dolor, no debe ser nunca subestimado.

El uso de tecnología 3D aunado a la histerosonografía (3D histerosonografía) se ha utilizado para la evaluación de la morfología uterina, su ventaja principal es la demostración del plano coronal de manera apropiada, dando acceso a planos que no se pueden valorar adecuadamente por ultrasonido bidimensional, y la visión en 3D de la cavidad endometrial. (4)

Permeabilidad tubárica

Se ha demostrado que la histerosonografía es equivalente a la histerosalpingografía en la detección

de patología tubárica. (3) En un metaanálisis se demostró una concordancia de 83% entre ambos estudios e inclusive con la laparoscopia diagnóstica. Cuando se compara SHG con HSG se observó un 13% de "falsas oclusiones" y 10% al compararla con la laparoscopia. Se observó un porcentaje de falsos positivos en 4% y 7% respectivamente. Es importante también tomar en cuenta la superioridad de este método vs laparoscopia diagnóstica en cuanto a su mínima invasividad, y a que no retrasa la posibilidad de realizar tratamiento médico reproductivo. (5)

Para la realización de este estudio con esta finalidad, se debe utilizar un medio de contraste positivo, como aire, albumina con microburbujas o galactosa con burbujas. Estos medios de contraste delinean la trompa de Falopio dándole una apariencia hiperecogénica. El medio de contraste más utilizado es el Echovist (Schering AG, Berlín, Germany), consistiendo en partículas monosacáridos de galactosa, y debe prepararse previo a su uso, al agitarse produce la suspensión de burbujas de aire microscópicas que pueden observarse fácilmente en el ultrasonido. (3)

Se define la permeabilidad tubárica por este método, como la visualización del flujo continuo de medio de contraste por la trompa, durando al menos 5 a 10 segundos, y/o la visualización de líquido libre en fondo de saco vaginal.

Se puede así mismo utilizar la tecnología Doppler 3D en la evaluación de la permeabilidad tubárica, ya que se pueden obtener señales Doppler del flujo a lo largo de la trompa e identificar apropiadamente la salida del medio por el extremo fimbrial. (3), (4)

Evaluación de la Reserva Ovárica

Conteo de folículos antrales

La evaluación de la reserva ovárica se basa en el conteo de folículos antrales, definida como la suma de folículos menores a 10mm en ambos ovarios. El recuento de folículos antrales habitual en mujeres

en edad reproductiva es de aproximadamente 15. Recuentos menores a 10, se correlacionan a una pobre respuesta ovárica a la estimulación y bajas posibilidades de concebir por ciclo, así mismo, y de manera ideal, cada ovario debe tener un volumen de más de 3 cm³. (1) (3)

Otro punto importante a este respecto, lo constituye la posibilidad de hiperrespuesta ovárica, siendo un conteo de folículos antrales mayor a 12 un criterio diagnóstico para ovario poliquístico, o el hallazgo de volúmenes ováricos mayores a 10ml. Esto, juega un papel fundamental para la prevención del síndrome de Hiperestimulación Ovárica, que es la segunda causa de morbilidad asociada a estos procesos, solamente después de las complicaciones perinatales (se ha reportado en su variedad moderada/ severa hasta en 10% de los ciclos de FIV-TE) (6). Juega el ultrasonido también un papel vital en la clasificación de la severidad del síndrome, ya que el volumen ovárico, y la presencia o no de ascitis detectable por ultrasonido son criterios incluidos en la clasificación con fines pronósticos y terapéuticos. (6), (7)

Se considera por lo anterior, el recuento de folículos antrales, como el estudio de elección para la estimación cuantitativa de la reserva ovárica previo a la realización de procedimientos de reproducción asistida. Los metaanálisis han demostrado, que esta prueba es superior en la predicción de los desenlaces de FIV-TE que la medición de FSH basal. (2), (8), (9)

Evaluación del varón infértil

El examen físico del varón infértil, por el andrólogo, puede ser auxiliado por ultrasonido del sistema genital. En casos de bajos volúmenes espermáticos sin evidencia de eyaculación retrógrada, el ultrasonido puede mostrar dilatación en las vesículas seminales o ductos eyaculatorios, sugerentes de procesos obstructivos. Se puede identificar también en este apartado la presencia de varicocele, y otras anomalías como hipoplasia testicular, criptorquidia, o incluso neoplasias. (1)

Tratamiento

Seguimiento folicular

El estudio ultrasonográfico juega un papel de vital importancia para la evaluación y seguimiento del desarrollo folicular, esto ya que la madurez ovocitaria correlaciona de manera positiva con el volumen de fluido folicular, siendo esta, la herramienta primaria para monitorearlo, iniciando al momento en que miden folículos de entre 3 y 5mm. Al momento, obtener uno o más folículos iguales o mayores a 17mm de diámetro, con concentraciones séricas de estradiol correspondientes, entre 100-200 pg/ml por folículo, son los marcadores clínicos estándar de madurez folicular. (10), (11)

Conforme el folículo madura, se acumula más fluido en su centro, y aumenta el número de células de granulosa dentro de la pared del mismo. El ovocito por sí mismo, se encuentra rodeado de un acúmulo de células de granulosa (cumulus oophorus), y mide aproximadamente 1mm, siendo ocasionalmente visible dentro del folículo maduro. También por este medio se evalúa de manera indirecta la madurez folicular, siendo esta la única medida para dicho fin (2). En el seguimiento folicular preovulatorio, se observa que el folículo dominante (día 10 del ciclo, aproximadamente 10mm) crece de manera casi lineal a una tasa de 2-3 mm por día por los siguientes 4-5 días. Al momento de la ovulación en ciclos espontáneos, este tendrá un diámetro medio de 21.4 mm.

Una vez que ocurre la ovulación se observan varios cambios sonográficos, como la desaparición completa de la estructura quística en el ovario, el colapso de esta estructura, con decremento en su tamaño, o una masa quística con ecos internos, conformada por el cuerpo lúteo, habitualmente conformado como una estructura ecogénica con un centro pequeño e hiperecogénico. (3)

Es tan central el papel jugado por el ultrasonido en el seguimiento de ciclos de Reproducción asistida

y en específico de Fertilización *In Vitro*, que incluso se ha propuesto por diversos autores la posibilidad de un abordaje “simplificado”, evitando el uso de determinaciones hormonales para este fin, habiéndose demostrado en un estudio, respuestas ováricas similares, así como tasas de embarazo (34.0 vs 31.7%, IC -95% -0.64–0.43) y de Síndrome de Hiperestimulación ovárica (4.9 vs 4.1 %), sin presentar así mismo cambio en el momento de administración de hCG en hasta el 95.5% de los pacientes. (12)

Se encuentra en estudio el uso de tecnología 3d comparada con el uso de ultrasonido 2D tradicional para la medición del volumen folicular, demostrando un reflejo más certero del volumen folicular aspirado, sin embargo sin beneficio al momento de comparar tasas de embarazo, recién nacido vivo u otros desenlaces obstétricos, por lo que ha fallado en demostrarse una técnica superior a la habitual. (4)

Captura ovular

La captura ovular requiere de manera forzosa del uso del ultrasonido transvaginal para su realización. Esta necesidad inicia en los criterios para programar este procedimiento, a saber, al menos 2 folículos de 17mm y niveles de estradiol que se han descrito en al menos 900. Ya durante el procedimiento como tal, la técnica actual implica el uso de ultrasonido transvaginal bajo sedación, con acoplamiento de guía para el uso de la aguja de punción, de manera que pueda realizarse un procedimiento dirigido, con supervisión en tiempo real de la aspiración del líquido folicular, y con visualización de las estructuras adyacentes para minimizar el riesgo de lesión a las mismas.

Transferencia de embriones

La transferencia de embriones ha permanecido virtualmente sin cambio desde su primera descripción por Edwards hace aproximadamente 35 años, es un proceso que de manera habitual utiliza el apoyo del ultrasonido durante su realización, siendo esto descrito por primera vez por Strickler en

1985. (13) Se describe que la transferencia embrionaria debe llevarse a cabo a aproximadamente 10-20mm del fondo uterino. Esto con la intención de aumentar las tasas de implantación/ embarazo, al prevenir tocar el fondo uterino y con tanto disminuir la posibilidad de generar contractilidad miometrial, disminuir el riesgo o grado de lesión endometrial, el índice de transferencias difíciles, y poder observar datos de buen pronóstico como la observación por este método del “disparo” del medio de cultivo y los embriones incluidos en él. (13–15)

Se han realizado diversos estudios comparando la transferencia embrionaria habitual guiada por ultrasonido vs la realización de la misma a ciegas, basada en el “tacto clínico” del operador, sin embargo la mayoría de los estudios dan ventaja sobre la primera, con mejoría en tasas de implantación embrionaria (OR 1.35 95% IC1.22-1.5), menos transferencias difíciles (OR 0.68 IC 95% 0.58-0.81) y menor incidencia de presencia de sangre y moco en el catéter (OR 0.53 IC 95% 0.4-0.7 y OR 0.33 IC 95% 0.01-8.21, respectivamente). Lo anterior, aunado a la poca invasividad de la guía ultrasonográfica, el no presentar riesgos para los embriones o la paciente, y el que actualmente se encuentre como equipo indispensable en todas las clínicas que realizan estos procedimientos, hace que sigamos considerándolo un proceso indispensable dentro de la técnica de transferencia. (14), (15)

Evaluación de la Receptividad Endometrial

Los principales parámetros ultrasonográficos endometriales, incluyen el grosor endometrial, el patrón ultrasonográfico y el volumen, sin embargo se han agregado recientemente estudios basados en la flujometría Doppler y el ultrasonido 3D en un intento por mejorar las tasas de implantación en ciclos de FIV-te, esto ya que habitualmente se considera que un buen aporte sanguíneo al endometrio como un requisito esencial para una implantación exitosa. (16)

Se puede delinear el endometrio en los seguimientos ultrasonográficos de seguimiento folicular. Claramente existe una asociación entre la textura y grosor endometrial demostrados por ultrasonido, y los niveles circulantes de estrógeno y progesterona. Al inicio del ciclo menstrual, el endometrio se observa como una línea ecogénica, discontinua, de entre 2 y 4 mm de diámetro. En la fase proliferativa el endometrio engrosa y se vuelve isoecoico, midiendo entre 4-8 mm en vista anteroposterior. Uno a seis días antes del pico de LH existe un cambio, de una a 3 líneas ecogénicas, así como una textura cada vez más hipoeoica entre las líneas, alcanzando al momento de la ovulación un grosor entre 8 y 16mm. El endometrio adquiere su espesor máximo en la fase media secretora de un ciclo espontáneo, con alrededor de 14mm. Se ha demostrado que la apariencia trilaminar, grosor endometrial de al menos 7 mm, y un índice de pulsatilidad de la arteria uterina menor a 3 son marcadores sonográficos de receptividad endometrial. (3)

La falla de implantación permanece como la razón principal del fracaso en tratamientos de FIV, esto ya que, a pesar del gran desarrollo en protocolos de estimulación, medios de cultivo, y laboratorio, las tasas de embarazo, permanecen relativamente bajas. Se han realizado diversas investigaciones respecto a la cuantificación del volumen endometrial y estudios de flujo sanguíneo por Doppler para asesorar la receptividad endometrial, y por tanto la posibilidad de predecir tasas de embarazo con técnicas de reproducción asistida, sin embargo, al momento la evidencia es controversial y no es concluyente a este respecto. Se observa, que junto con el aumento del flujo endometrial y subendometrial, hay un aumento lineal en el grosor endometrial y la tasa de embarazo e implantación, con disminución simétrica de los índices de resistencia y pulsatilidad. (4), (17), (18)

Otras aplicaciones

Aspiración de endometriomas previo a tratamientos de reproducción asistida.

Aun cuando la endometriosis es una patología común en mujeres en edad reproductiva, su manejo óptimo es aún controversial, y ninguno ha demostrado una ventaja o desventaja claras o absolutas en términos de éxito reproductivo (quirúrgico vs medico).

Dentro de las técnicas quirúrgicas la cistectomía laparoscópica es un procedimiento efectivo, sin embargo, puede ser difícil por la presencia de adherencias pélvicas, que pueden conducir a resección subóptima, recurrencia y complicaciones

quirúrgicas. De esto se desprende que la aspiración de endometriomas con control ultrasonográfico, se haya empleado en diversos sitios como una alternativa para pacientes seleccionados en pro de mejorar el pronóstico reproductivo. La principal limitante de este abordaje lo constituye la tasa de recurrencias posterior al mismo, que se ha reportado hasta del 91.5% en el primer procedimiento, sin embargo se han observado tasas de embarazo acumuladas a 2 años de hasta 43.4 %, por lo que se considera una medida terapéutica efectiva en casos seleccionados. (19)

ABREVIATURAS

hCG:	Hormona gonadotropina coriónica
3D:	Tercera Dimensión
SHG:	Histerosonografía
HSG:	Histerosalpingografía
FIV-TE:	Fertilización <i>in vitro</i> , transferencia embrionaria
FSH:	Hormona Folículo Estimulante
LH:	Hormona luteinizante

BIBLIOGRAFÍA

1. Marshburn PB. Counseling and Diagnostic Evaluation for the Infertile Couple. *Obstet Gynecol Clin North Am*, marzo de 2015;42(1):1-14.
2. Chen C-K, Wu H-M, Soong Y-K. Clinical Application of Ultrasound in Infertility: From Two-dimensional to Three-dimensional. *J Med Ultrasound*. 2007;15(2):126-33.
3. Ekerhovd E, Fried G, Granberg S. An ultrasound-based approach to the assessment of infertility, including the evaluation of tubal patency. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, febrero de 2004;18(1):13-28.
4. Kupesic S. Ultrasound imaging in human reproduction: what is new? *Int Congr Ser*, abril de 2004; 1266:393-400.
5. Kumar S, Awasthi R, Gokhale N. Assessment of Uterine Factor in Infertile Women: Hysterosalpingography vs Hysteroscopy. *Med J Armed Forces India*, enero de 2004;60(1):39-41.
6. Namavar Jahromi B, Parsanezhad ME, Shomali Z, Bakhshai P, Alborzi M, Moin Vaziri N, et al. Ovarian Hyperstimulation Syndrome: A Narrative Review of Its Pathophysiology, Risk Factors, Prevention, Classification, and Management. *Iran J Med Sci*, mayo de 2018;43(3):248-60.
7. Steward RG, Lan L, Shah AA, Yeh JS, Price TM, Goldfarb JM, et al. Oocyte number as a predictor for ovarian hyperstimulation syndrome and live birth: an analysis of 256,381 *in vitro* fertilization cycles. *Fertil Steril*, abril de 2014;101(4):967-73.
8. Mutlu MF, Erdem A. Evaluation of ovarian reserve in infertile patients. *J Turk Ger Gynecol Assoc*. 1° de septiembre de 2012;13(3):196-203.
9. Broer SL, van Disseldorp J, Broeze KA, Dolleman M, Opmeer BC, Bossuyt P, et al. Added value of ovarian reserve testing on patient characteristics in the prediction of ovarian response and ongoing pregnancy: an individual patient data approach. *Hum Reprod Update*. 1 de enero de 2013;19(1):26-36.
10. Rouleau D, Case A, Gamelin A, Lim H, Baerwald A. A Practical Method for Ultrasonographically Monitoring the Day-to-Day Growth of Individual Ovarian Follicles in Women Undergoing Assisted Reproduction. *Ultrasound Med Biol*, junio de 2012;38(6):1004-10.
11. Yavas Y, Selub MR. Ovarian follicular volume and follicular surface area are better indicators of follicular growth and maturation, respectively, than is follicular diameter. *Fertil Steril*, abril de 2009;91(4):1299-302.
12. Lass A. Monitoring of *in vitro* fertilization–embryo transfer cycles by ultrasound versus by ultrasound and hormonal levels: a prospective, multicenter, randomized study. *Fertil Steril*, julio de 2003;80(1):80-5.
13. Schoolcraft WB, Surrey ES, Gardner DK. Embryo transfer: techniques and variables affecting success. *Fertil Steril*, noviembre de 2001;76(5):863-70.
14. Eskandar M, Abou-Setta AM, Almushait MA, El-Amin M, Mohmad SEY. Ultrasound guidance during embryo transfer: a prospective, single-operator, randomized, controlled trial. *Fertil Steril*, octubre de 2008;90(4):1187-90.
15. Mardesic T, Voboril J, Hulvert J, Lazarovska S, Slamova J, Kratenova A, et al. Ultrasound-guided soft catheter embryo transfer: factors influencing pregnancy rates in IVF. *Int Congr Ser*, septiembre de 2004; 1271:101-4.

16. Ng EHY, Chan CCW, Tang OS, Yeung WSB, Ho PC. The role of endometrial blood flow measured by three-dimensional power Doppler ultrasound in the prediction of pregnancy during *in vitro* fertilization treatment. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, noviembre de 2007;135(1):8-16.
17. Chien L-W, Au H-K, Chen P-L, Xiao J, Tzeng C-R. Assessment of uterine receptivity by the endometrial-subendometrial blood flow distribution pattern in women undergoing *in vitro* fertilization-embryo transfer. *Fertil Steril*, agosto de 2002;78(2):245-51.
18. Killick SR. Ultrasound and the receptivity of the endometrium. *Reprod Biomed Online*, julio de 2007;15(1):63-7.
19. Zhu W, Tan Z, Fu Z, Li X, Chen X, Zhou Y. Repeat transvaginal ultrasound-guided aspiration of ovarian endometrioma in infertile women with endometriosis. *Am J Obstet Gynecol*, enero de 2011;204(1):61. e1-61. e6.

Embarazo ectópico

Autor: Ricardo Pommer M.D.

Coautores: Ivonne Díaz Yamal M.D., Alfredo Celis M.D., Roberto Epifanio M.D. y Jorge Campos M.D.

Comité de Medicina Reproductiva, FLASOG 2015-2017

Definiciones

El embarazo ectópico, del griego ektopos (“fuera de lugar”), se define como un embarazo que ocurre producto de la implantación de un ovulo fertilizado fuera de la cavidad uterina. El sitio más común de embarazo ectópico es la trompa de Falopio. En la mayoría de las mujeres generalmente representa la pérdida de un embarazo deseado. Se trata de una urgencia debido al riesgo de ruptura y de hemoperitoneo; pero a pesar de las mejoras en el diagnóstico y el tratamiento, el embarazo ectópico roto sigue siendo una causa importante de mortalidad y morbilidad relacionada con el embarazo. (1), (2)

Embarazo heterotópico: corresponde a la coexistencia de un embarazo intrauterino y otro ectópico. Se estima que el riesgo de embarazo heterotópico entre mujeres con un embarazo logrado naturalmente varía de 1 en 4,000 a 1 en 30,000, mientras que el riesgo entre las mujeres que se han sometido a una fertilización *in vitro* se estima en tan alto como 1 en 100. (2)

Epidemiología

El embarazo ectópico representa aproximadamente el 2% de todos los embarazos reportados. La prevalencia de embarazo ectópico en pacientes que acuden a un servicio de urgencias con sangrado vaginal en el primer trimestre, dolor abdominal o ambos ha sido reportado para ser tan alto como 18%. En 2011-2013, el embarazo ectópico roto representó el 2.7% de todas las muertes relacionadas con el embarazo y fue la principal causa de mortalidad relacionada con hemorragias. (2)

En la década de 1990, la incidencia del EE era de 100-175 EE por año cada 100.000 mujeres de 15-44 años, es decir, alrededor de dos EE por cada 100 nacimientos. La incidencia del EE ha tenido grandes variaciones en los últimos 30 años, con un aumento de frecuencia considerable. (3) MBRRACE U.K 2016 reporto que la mortalidad materna debida a

embarazo ectópico corresponde al 5 % (1) y a nivel mundial la cifra descrita es de un 10 %. (4)

Ubicación

La trompa de Falopio es la ubicación más común de implantación ectópica, ya que representa más del 90% de casos, siendo así recordemos los 4 segmentos de la trompa de lateral a medial: infundíbulo (fimbria), ampolla, istmo e intersticio. En cuanto a los ubicados a nivel tubárico pueden localizarse cornual/ intersticial (3%), en el istmo (12%), en la ampolla (70%) en la fimbria (11%). En cuanto a los sitios extratubáricos son: abdominal (1%), en el cuello uterino (1%), el ovario (1-3%) y en la cicatriz de cesárea (1-3%) (2) y de 6,1% en pacientes con cesárea previa y antecedente de embarazo ectópico (5). La ubicación abdominal con frecuencia resulta en una mayor morbilidad debido al retraso en el diagnóstico y el tratamiento. (2), (3) (Figura 1).

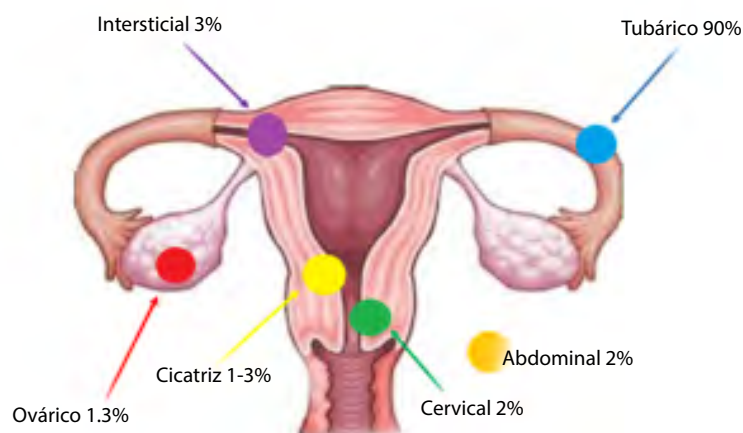


Figura 1. Ubicación por regiones

Fuente: Elaborado por coautor.

Factores de riesgo

Antecedentes de infección genital o cirugía tubárica

Factores de riesgo importantes para el embarazo ectópico incluyen daño a las trompas de Falopio, sea las infecciones pélvicas con daño tubárico y/o cirugía tubárica previa que puede ser consecuencia de una patología infecciosa anterior (2), (4) ya que

la esta como tal y la infección lesionan la trompa, lo que impediría una migración normal del embrión. Previamente se ha demostrado la relación entre embarazo ectópico e infección pélvica, principalmente vinculada con la infección por la bacteria *Chlamydia trachomatis*. (4)

Las proporciones de enfermedad pélvica inflamatoria (EPI) después de la Clamidia se han encontrado entre el 3% y el 30 %, para el embarazo

ectópico entre el 0,2% y el 2,7% (6) y la vinculación de enfermedad pélvica secundaria a clamidia y embarazo ectópico esta alrededor de 25%. (7)

Tabaquismo

Hay una correlación importante entre tabaquismo y EE, el mecanismo de acción exacto no es conocido, pero se ha expuesto que puede ser producto de la toxicidad directa de la nicotina sobre la motilidad tubárica. (4) La mayoría de los trabajos se han realizado en roedores y se relacionan con el efecto del humo del cigarrillo en a la disminución frecuencia del movimiento ciliar y la alteración que produce en la contracción del músculo liso. (8) Sucede que se aumenta la transcripción del receptor 1 de procinetina (PROKR1), un receptor acoplado a proteína G. Los PROKRs son receptores para PROK1, una molécula conocida por sus propiedades angiogénicas, vinculada al control de la contractilidad del músculo liso y a la regulación de genes importantes para la implantación intrauterina. (8), (9) Tanto la expresión de PROKR1 como la de PROKR2 se alteran en las trompas de Falopio de las mujeres con EE. (8) Las mujeres exfumadoras y las fumadoras actuales antes del embarazo tienen un 22% (IC 95%, 3,55%) y 73% (95% CI, 28, 132%), respectivamente, mayor riesgo del EE en comparación con los no fumadoras. (10) Este efecto sería transitorio, si se suspende el hábito el riesgo se ubicaría en un nivel intermedio entre las mujeres fumadoras y las que nunca han fumado. (4)

Edad

El riesgo de EE aumenta con la edad. Esto aumenta después de los 35-40 años. Para explicar el aumento de este riesgo se ha planteado la hipótesis de una alteración cromosómica del producto del EEU, pero no está demostrada. (2), (4)

Embarazo ectópico previo

La probabilidad presentación de un embarazo ectópico en una mujer con antecedente de un embarazo ectópico es de aproximadamente el 10%

(OR: 3.0; IC del 95%, 2.1–4.4) pero en una mujer con dos o más embarazos ectópicos anteriores, el riesgo de se incrementa hacia 25% (OR: 11.17; IC 95%, 4.0–29.5). (2)

Esto puede ocurrir dado la cicatriz de cirugía tubárica previa o que la paciente sigue padeciendo de los mismos factores de riesgo que tenía al experimentar el ectópico anterior. (4)

Antecedente de abortos

Previamente se había encontrado una asociación entre el aborto inducido y/o espontáneo y el EE; con respecto al aborto inducido muy probablemente debida a sesgos de selección. Se cree que existen muchos factores de riesgo comunes para el EE y el aborto espontáneo, como anomalías cromosómicas, infecciones y factores hormonales que podrían explicar la asociación entre ambos (4, 10) pero en el últimas publicaciones se ha desatacado que los abortos sean inducidos o espontáneos no aumentan el riesgo de presentación de embarazo ectópico. (2), (10)

Dispositivo intrauterino

Los dispositivos intrauterinos son muy útiles para prevenir embarazos intrauterinos, estos en presencia del mismo ocurren en < del 1% (10) pero se ha observado que el 53% de los embarazos que ocurren en presencia de un DIU son ectópicos (2) dado el efecto inflamatorio persistente que tienen a nivel de las trompas uterinas.

Siendo el OR para el uso de estos con respecto a embarazo ectópico de 16.43, 95% CI: 10.42–25.89. (11)

Técnicas de reproducción asistida

El embarazo ectópico después de la tecnología de reproducción asistida (ART) corresponden a una complicación con consecuencias potencialmente graves para las pacientes. Varios trabajos describen

una mayor incidencia de EE luego e técnicas de reproducción asistida (2,2% a 4,5%) (12) otros trabajos describen porcentajes que oscilan del 2-11% (14). Los factores tomados en cuenta a la hora de estudiar la incidencia de EE en las pacientes llevadas a ART son si hay o no factor tubárico asociado a la infertilidad, número de embriones transferidos, si se realiza la transferencia en ciclos en fresco o congelados- descongelados, si se trata de inseminación intrauterina (IUI) dependerá del origen del espermatozoide: si es del esposo o proviene de un donante. (12)

Para los ciclos de FIV / ICSI, la incidencia de EE es mayor en los ciclos en los cuales se transfieren embriones en estado de clivaje que en los que se transfieren en estadio blastocisto (3,45% vs. 2,47%), si hay factor tubárico hay mayor asociación con ectópico (OR 1.716, Intervalo de confianza del 95% 1.444–2.039). En cuanto a ciclos de transferencia de embriones descongelados VS frescos, la diferencia no ha sido estadísticamente significativa. (12) Sin embargo hay trabajos (13) que si muestran que la tasa de EE se incrementa en ciclos en fresco, indicando que el entorno tubárico-uterino después de la estimulación ovárica es diferente del estado fisiológico, lo que contribuye eventualmente a la implantación anormal. Si se ha demostrado que impacta el número de embriones transferidos, ya que entre más embriones (1, 2 o 3) se transfieren independientemente de si hay factor tubárico o no, la tasa de EE se incrementa (12, 13) esto teniendo en cuenta que el factor tubárico aumenta las tasas de ectópico dado que muchas de las pacientes infértiles que son llevadas a técnicas de reproducción asistida, tienen el factor previamente.

En cuanto a los ciclos de IUI, el EE se presenta más en los ciclos estimulados en comparación con los ciclos naturales (2.62% vs. 0.99%) y hay diferencia según la proveniencia del semen, la tasa de EE en ciclos con espermatozoide de donante y esposo es de 1.08% y 3.54%, respectivamente. (12)

Otros factores asociados:

El consumo de alcohol mayor 10 g/día, las expuestas a dietilestilbestrol intraútero, pacientes que inician los anticonceptivos orales antes de los 16 años también tienen mayor riesgo de EE. (12)

Fisiopatología

Se han desarrollado varias teorías:

1. Anomalía de captación del ovocito

La trompa no capta el ovocito, lo que va a producir que se de la fecundación en el fondo de saco de Douglas. Este mecanismo explica la existencia de EE ováricos y abdominales.

2. Retraso en la migración

La trompa no realiza adecuadamente el transporte del embrión, y 4-5 días después de la ovulación este todavía está en la trompa. Esto puede ocurrir secundario a una alteración hormonal o mecánica. La progesterona favorecería la migración del huevo en la trompa, mientras que el estradiol la frenaría. Por lo tanto, el exceso de estradiol podría inducir esta asincronía, lo que podría explicar la mayor incidencia de EE en mujeres con insuficiencia de fase lútea. En cuanto a las causas mecánicas se puede producir una perturbación en la función de las células del músculo liso de las trompas o de las células ciliadas. A favor de esto hay varios hechos: papel deletéreo de la cirugía tubárica, frecuencia de adherencias halladas en los EE, frecuencia de lesiones del segmento proximal de la trompa en pacientes que han tenido EE, deciliación frecuente en pacientes con DIU, y el rol del tabaco.

3. Reflujo tubárico

El blastocisto normalmente llega a la cavidad uterina, pero si ocurren perturbaciones hormonales este puede devolverse a la trompa 6-7 días después de la ovulación, siendo este momento el trofoblasto un tejido especialmente agresivo, esto permitiría

explicar la forma como ocurren los EE luego de la fertilización *in vitro* (FIV), también puede ocurrir posterior a esta, cuando se realizan las transferencias embrionarias por la presión realizada, uno o más embriones pueden pasar directamente del catéter intracervical a las trompas. (4)

La fisiopatología más explicada por asociación corresponde a la de la enfermedad inflamatoria pélvica, dado que se ha observado que el 35-50% de los pacientes con EE, la tienen como condición predisponente principal. En las pacientes con esta condición los niveles séricos de diversas citoquinas inflamatorias y quimiocinas como la interleucina (IL) -1 α , IL-6, IL-8, interferón (IFN)- α , factor de necrosis tumoral (TNF) - α y el factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF) son más altos en mujeres con EE que en mujeres con embarazo eutópico normal. La IL-1 y la IL-6 son mediadores cruciales del diálogo entre el blastocisto y el endometrio para implantación exitosa. La respuesta inflamatoria alterada en las trompas de Falopio conduce a la infiltración de células inmunes abundantes en los sitios locales lo cual crea un daño tisular que agrava la respuesta inflamatoria, afecta la motilidad de las trompas al reducir la frecuencia de latido de los cilios y la contracción del músculo liso lo que guía al embrión a migrar hacia el sitio inflamatorio y genera la producción de más señales inflamatorias, y se establece un entorno propicio para la implantación del embrión induciendo así la expresión de moléculas asociadas al implante en el epitelio tubárico. Luego procesos como la implantación, la decidualización y la placentación temprana siguen un patrón similar al de los embarazos eutópicos normales. La Inmunología del embarazo ectópico aun es un área que se encuentra en estudio. En el embarazo eutópico en el primer trimestre las células asesinas naturales (NK) son la población de células inmunitarias predominante (50~70%), y los macrófagos representan aproximadamente el 20%, mientras que las células T representan 2~20. Sin embargo, en las trompas de Falopio de un EE, los macrófagos y las células T son los subconjuntos de

células inmunitarias predominantes (~50% y 40 ~ 50%), mientras que las células NK están casi ausentes, lo que sugiere que los linfocitos macrófagos y los T en el sitio de implantación tubárica puede desempeñar algunas funciones en la patogénesis del EE. (14)

Diagnóstico

1. Manifestaciones clínicas

Puntos clave:

- Siempre sospecharlo en una mujer con dolor abdominal agudo y en edad reproductiva con o sin hemorragia uterina anormal y con o sin amenorrea e independientemente del uso de anticonceptivos. (2)
- En caso de estar presente el dolor abdominal en mujer en edad reproductiva buscar otros signos clínicos de embarazo (náuseas, vómitos, tensión mamaria). (4)
- Siempre hacer screening para ubicación de embarazo temprano en las pacientes gestantes con factores de riesgo así estén asintomáticas. (2)

La clínica del EE, es muy variable, A veces hay formas atípicas en las que el retraso de las menstruaciones es inconstante, ya que los sangrados menstruales abundantes e irregulares se pueden interpretar erróneamente como menstruaciones, algunas veces los sangrados pueden ser escasos, de coloración variable rojiza o café o encontrarse ausentes. Además que pueden estar ausentes otros signos clínicos de embarazo.

El dolor abdominal puede ser referido unilateral o ser bilateral, ser de inicio brusco o insidioso, migratorio o no, realmente se pueden ver todas las semiologías dolorosas y en ocasiones el dolor abdominal puede faltar o puede presentarse toda la clínica florida con signos de inestabilidad hemodinámica indicando ruptura. A veces también la clínica puede simular el aborto espontáneo y algunas

pacientes no tienen ningún síntoma en particular, (4), (15) o presentarse manifestaciones no ginecológicas como diarrea. (1)

2. Exploración física

Se puede hallar:

- Dolor lateralizado en la palpación abdominal.
- Dolor de rebote o defensa (signos de irritación peritoneal).
- Dolor con la movilización uterina.
- Sangrado color café a la especuloscopia.
- En el tacto vaginal, tamaño uterino no acorde a la edad gestacional supuesta del también puede palparse una masa laterouterina dolorosa y el fondo de saco de Douglas puede estar sensible, indicativo de hemorragia.

Un ectópico roto se presenta con un cuadro clásico de un choque hemorrágico por hemoperitoneo con: mareo, lipotimia, hipotensión, escapulalgia, taquicardia, defensa en la palpación abdominal, dolor intenso durante el tacto vaginal: "grito del Douglas", los cuales se corresponden a la evolución final de un hematosalpinx o a la invasión de la pared tubárica por el trofoblasto. Cuando la implantación del EE es proximal (intersticial o ístmica) o sucede al lado del mesosalpinx, la ruptura es más hemorrágica. (4)

3. Ecografía

La ecografía puede diagnosticar en definitiva un embarazo ectópico cuando se observan en los anexos estructuras como: saco gestacional con un saco vitelino, un embrión, o ambos, pero generalmente los embarazos ectópicos no alcanzan estos estadios. Hallazgos como el de una masa o una masa con un área hipoeoica que está separada del ovario, debe generar sospechas de EE, sin embargo, su valor predictivo positivo es solo del 80% ya que es posible confundir esto con estructuras pélvicas, como un quiste paratubárico, un cuerpo lúteo, hidrosalpinx, endometrioma o asas intestinales. (2) Otra bibliografía anota sensibilidad de 87- 99% y

especificidad de 94-99%, con un valor predictivo positivo de 96.7% y un valor predictivo negativo de 99.4% para la identificación de EE. (1)

La prueba de ecográfica definitiva de un embarazo intrauterino incluye la visualización de un saco gestacional con un saco vitelino o embrión, pero se puede visualizar tempranamente solamente un saco gestacional intrauterino a las 5 semanas aprox. De observarse, elimina la posibilidad de un embarazo ectópico, excepto que se presente un caso de embarazo heterotópico, lo cual es raro.

Puede ocurrir que se presente una estructura hipoeoica llamada "saclike" (que incluye un "signo de doble saco") a nivel intraútero que así como puede indicar un embarazo incipiente también puede representar un saco seudogestacional, correspondiendo este último a una acumulación de líquido o sangre intrauterino, siendo un hallazgo frecuente en las mujeres que cursan con un EE. (2)

Hay tendencia a hacer solo empleo de la ecografía transvaginal para realizar diagnóstico de embarazo ectópico, pero realmente se deben realizar dos abordajes de forma rutinaria: tanto transabdominal como transvaginal, ya que al realizar solo este último, el campo de visión puede excluir partes de la anatomía circundante y acarrear así malas interpretaciones acerca de la ubicación del saco gestacional.

Se debe iniciar por la exploración ecográfica abdominal para obtener una vista global del abdomen y de la pelvis, buscando masas y además se deben incluir imágenes de la bolsa de Morrison y de las goteras parietocólicas para buscando presencia de líquido libre indicador de hemorragia que no estar presente, tampoco excluye el EE. Idealmente realizar la exploración con vejiga moderadamente llena para permitir una ventana acústica óptima; pero el estudio no debe retrasarse hasta tener la vejiga esté llena, inclusive con vejiga vacía esta exploración puede aportar datos valiosos. Luego se realiza vaciamiento de vejiga y la evaluación ecográfica transvaginal para obtener imágenes de mejor resolución

y para lograr mejor precisión diagnóstica de manera estándar se le debe pedir al paciente que localice su incomodidad o dolor y se deben obtener imágenes específicas de esta región. (15)

3.1 Hallazgos ecográficos por localización

3.1.1 Embarazo tubárico

Los hallazgos ecográficos en el embarazo tubárico incluyen: la presencia de un embarazo extrauterino vivo (saco gestacional, saco vitelino con o sin embrión), un anillo en las trompas, una masa anexa heterogénea, un hematosalpinx y un anillo de fuego en color doppler que es una medida de la hipervascularidad del saco gestacional ectópico. Este signo es muy útil para localizar un posible embarazo ectópico, particularmente si el hematoma circundante oculta los anexos. El signo del anillo tubárico se define por la presencia de una colección anexa hipoecoica redonda (puede representar un saco gestacional) con un borde hiperecoico bien definido (puede representar un trofoblasto) y está presente en hasta el 71% de los embarazos ectópicos tubáricos, este tipo de gestación se puede confundir fácilmente con los hallazgos ováricos, como los quistes del cuerpo lúteo y los folículos ováricos debido a la similitud de las apariencias de doppler en escala de grises y color. El trofoblasto periférico del anillo tubárico tiende a ser más ecogénico que el estroma ovárico, mientras que el cuerpo lúteo es más hipoecoico, lo que también puede ayudar a diferenciar los dos. Para evitar la confusión entre estructuras ováricas y un embarazo tubárico es importante demostrar que el anillo visualizado en la trompa es extraovárico y que se mueve por separado de él, se puede realizar un presión suave con la sonda transvaginal que ayude a que el EE tubárico se mueva y aleje del ovario (Signo de órgano deslizante) y así se confirme el diagnóstico. (15)

3.1.2 Embarazos intersticiales, cornuales y angulares

El segmento intersticial (o intramural) es de aproximadamente 1-2 cm en de longitud, atraviesa

la capa miometrial muscular del útero y se abre a través del orificio interno de la trompa hacia la cavidad uterina. (16)

Un embarazo intersticial se refiere a un embarazo ectópico ubicado en la porción de la trompa de Falopio que pasa a través de la pared uterina, son poco frecuentes, difíciles de diagnosticar y se confunden fácilmente con embarazos intrauterinos. Esto conduce a diagnóstico tardío y a que se asocien con un mayor riesgo de ruptura.

En la ecografía, un embarazo intersticial se ve como un saco gestacional excéntrico (a más de 1 cm de la pared lateral de la cavidad uterina) rodeado de un manto miometrial delgado de < de 5 mm de grosor, asimétrico. (15, 17) Un marcador ecográfico de un embarazo intersticial es el signo de línea intersticial (ILS), que corresponde a una línea ecogénica que se extiende desde el saco gestacional hasta el cuerno del útero. Cuando está presente, el ILS tiene una sensibilidad del 40 % y una especificidad de 88-93% para el embarazo intersticial. Hay tendencia a emplear los términos cornual e intersticial indistintamente, lo que es errado, los embarazos cornuales son intrauterinos y se producen cuando un saco gestacional se implanta en un cuerno de un útero bicornue o septado, mientras que un intersticial se produce en la unión tuba - miometrio. Diferenciarlos puede ser difícil ya que en la ecografía bidimensional de rutina, un embarazo cornual y un embarazo intersticial pueden ser indistinguibles si la anatomía uterina es indeterminada. Por lo tanto se recomienda que si esto ocurre, deben evaluarse más a fondo con ecografía tridimensional o RNM pélvica teniendo en cuenta los mismos hallazgos que tendríamos en cuenta en ecografía. (15, 17)

Los embarazos ectópicos intersticiales pueden romperse a comienzos del segundo trimestre, pero también puede ocurrir antes de las 12 semanas, hacia la 7^{ma} a 9^{na} semana. La ruptura de este tipo de ectópico se asocian con una mayor tasa de hemoperitoneo, hipovolemia, hemorragia catastrófica y tasa de mortalidad materna del 2-2,5%.

El diagnóstico luego de la ruptura con mayor frecuencia requiere laparotomía y con frecuencia histerectomía. Sin embargo, con un alto índice de sospecha, estos ectópicos pueden diagnosticarse temprano y tratarse con éxito de manera conservadora con cirugía laparoscópica mínimamente invasiva que venido revolucionando las opciones de tratamiento. (17)

Los embarazos angulares son aquellos que se implantan en uno de los ángulos laterales de la cavidad uterina, mediales a la unión uterotubárica y producen un agrandamiento asimétrico del útero. La diferencia entre un embarazo ectópico intersticial y un embarazo angular es que la apariencia laparoscópica del bulto de un embarazo intersticial es lateral al ligamento redondo, mientras que el bulto de un embarazo angular es medial a este ligamento, desplazando el ligamento redondo lateralmente. Más de una tercera parte de los embarazos angulares terminan en un aborto temprano, pero para aquellos que continúan, lo hacen con dolor pélvico y sangrado vaginal persistente, como complicaciones esperadas pueden realizar retención placentaria durante la tercera etapa del trabajo de parto y, rara vez, ruptura uterina. (16), (17)

3.1.3 Embarazo cervical

Ocurre cuando un blastocisto se implanta en el canal endocervical, se observa en hasta en 1% de todos los embarazos ectópicos, sucede con mayor frecuencia en pacientes que han sido sometidos a legrados anteriores o en aquellos que atraviesan terapias de reproducción asistida.

Ecográficamente se puede observar una figura de ocho (reloj de arena) con forma uterina formada por un canal cervical distendido en un extremo y el

fondo uterino en el otro. Si se ve la presencia de un embrión dentro de un saco gestacional cervical con frecuencia cardíaca se hace diagnóstico certero, por eso siempre debe documentarse la fetocardia en lo que sea posible, además de la vascularidad peritrofoblastica que rodea al saco gestacional, lo que ayuda a distinguir un aborto espontáneo de un embarazo ectópico vivo.

En casos de sospecha de embarazo ectópico cervical, debe mirarse el orificio interno y externo del cérvix rutinariamente, en caso de encontrarse alguno de los dos abierto, esto favorecería un aborto en curso sobre un embarazo ectópico cervical. Un error común que se produce cuando se intenta diferenciar un embarazo ectópico cervical de los productos de un aborto espontáneo en curso, en ambos casos se puede observar un saco gestacional dentro del canal cervical. Una diferencia clave es que un ectópico cervical el embarazo tendrá una forma redonda y permanecerá adherido al cuello uterino durante la ecografía, alternativamente, un aborto en curso puede mostrar un saco de forma irregular que se extiende desde la cavidad uterina hasta el orificio interno y /o externo cervix abierto.

Un aborto en curso también puede cambiar de forma y ubicación durante la ecografía, Si la distinción entre los productos residuales de la concepción y ectópica cervical no se puede hacer, se puede realizar una valoración a corto plazo para mirar el cambio de intervalo. Si se favorece un embarazo ectópico cervical, debe evitarse la dilatación y el legrado para prevenir la hemorragia grave. Un embarazo cervical puro no es compatible con feto viable, mientras que un cervicoitsmico es probable que si lo sea. (3), (15)



Embarazo ectópico cervical.

Fuente: Tomado de Fylstra. Ectopics not within the fallopian tube. *Am J Obstet Gynecol*, 2012.

3.1.4 Embarazo en cicatriz de cesárea

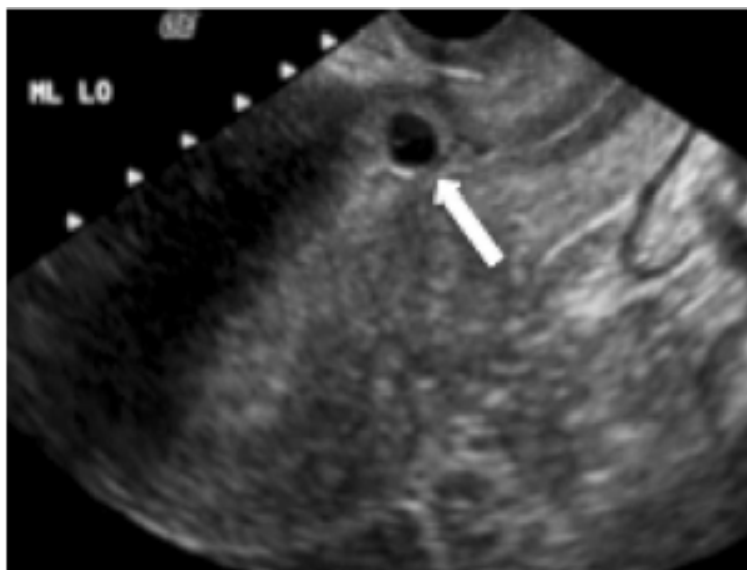
Se refiere a la implantación de un embarazo en la cicatriz de una cesárea anterior, se ha vuelto muy común dado el incremento de la tasa de cesáreas. Alrededor de 1/3 de los nacimientos en EEUU son por cesárea. Corresponde a un tipo de embarazo peligroso dado el riesgo de ruptura uterina y hemorragia. Si se permite que el embarazo continúe, el riesgo de morbilidad materna es grave y alta la posible necesidad de histerectomía y pérdida de la fertilidad posterior. (4), (15)

Para realizar el diagnóstico de este tipo de embarazo hay varios criterios ecográficos:

- La cavidad endometrial y el canal cervical debe estar vacíos.
- Debe visualizarse un saco gestacional en el área del segmento uterino anterior.
- y una delgada banda de tejido endometrial debe permanecer entre la vejiga y el saco (así se diferencia del cervicósmico).
- El saco gestacional puede tener forma triangular así como el nicho de la cesárea preexistente. (15), (17)

La disrupción endometrial y miometrial y la cicatrización pueden predisponer a la implantación anormal del embarazo. La adherencia o invasión del trofoblasto aumenta cuando la escasa decidualización del segmento uterino inferior se ve afectada aún más por una disrupción miometrial previa. Este tipo de embarazo es diferente a uno intrauterino con placenta accreta. La implantación en cicatrices de cesárea corresponde a una gestación completamente rodeada por miometrio y por el tejido fibroso de la cicatriz y se separa de la cavidad endometrial.

El mecanismo que probablemente explica la implantación en cicatrices, es la invasión del miometrio a través de un tracto microscópico, el cual se cree que se desarrolla a partir del trauma de una cirugía uterina previa, como el legrado, la cesárea, la miomectomía, la metroplastia, la histeroscopia e incluso la extracción manual de la placenta. El intervalo de tiempo entre tal trauma y un embarazo posterior puede afectar los eventos de implantación. Algunos de los casos notificados se han diagnosticado y tratado a los pocos meses de un parto por cesárea anterior, lo que sugiere que la cicatrización incompleta de la cicatriz uterina puede contribuir a implantación en ellas. (4), (17)



Embarazo ectópico en cicatriz de cesárea.

Fuente: Tomado de E. Mausner Geffen et al: *Pitfalls and tips in diagnosis of ectopic pregnancy.* 2017.

3.1.5 Embarazo ovárico

Se refiere a un embarazo que se ubica dentro del propio ovario posterior a la fertilización el ovulo es retenido en el ovario, es muy poco común, 1 en 2,100 a 1 en 7,000 embarazos o el 3% de todos los embarazos ectópicos (18), a nivel ecográfico se observa como un saco gestacional rodeado de tejido ovárico en una paciente con trompas de Falopio normales.

La ausencia del signo de órgano deslizante entre el embarazo ectópico y el ovario debe aumentar la preocupación por un embarazo ectópico dentro del ovario. Para evaluar el signo del órgano deslizante, se debe aplicar una presión suave con la punta de la sonda transvaginal en la dirección del ovario en cuestión; el hecho de no separar el saco gestacional del ovario puede verse como una evidencia de que el saco gestacional está intraovárico.

Lo que se observa a nivel ecográfico es una masa quística amurallada, dentro o adyacente a un ovario, pero esto no excluye un cuerpo lúteo y una implantación tubárica. La ecografía Doppler no siempre puede hacer la distinción entre un cuerpo lúteo y un implante ovárico. Este diagnóstico suele

ser un diagnóstico realizado por patología con la evaluación microscópica de una masa anexial extraída quirúrgicamente por cistectomía u ooforectomía, basándose en los criterios de Spiegelberg:

- La trompa del lado afectado debe estar intacta.
- El saco gestacional debe ocupar la posición del ovario.
- El ovario debe estar conectado al útero por el ligamento ovárico.
- Demostración inequívoca del tejido ovárico en la pared del saco gestacional que se logra a través de la biopsia. (17), (19)

Estos criterios no pueden establecerse con ultrasonido. (17)

3.1.6 Embarazo abdominal

Los embarazos abdominales frecuentemente progresan hasta que se hace diagnóstico tardío, definido como más de 20 semanas de gestación, conduce a una alta tasa de mortalidad materna, 0,5-18%, una tasa 8 veces mayor que la de otros embarazos ectópicos. Se considera embarazo ectópico avanzado aquel superior a la semana 22. (20) El sitio de implantación abdominal más frecuente

es el fondo de saco posterior, seguido por el mesosalpinx, el omento, el intestino y su mesenterio, y el peritoneo de las paredes pélvicas y abdominales, incluyendo el fondo de saco anterior. (15), (17)

A continuación, la frecuencia de presentación según sitios abdominales:

Sitio de implantación abdominal	Frecuencia
Fondo de saco posterior	55%
Mesosalpinx	27%
Omento	9%
Entre pared uterina anterior y vejiga	9%

Fuente: Elaborado por coautor.

Sin embargo, la implantación del embarazo puede ocurrir en cualquier parte del abdomen, incluso en cualquier parte del cuerpo, incluido el espacio retroperitoneal, el hígado, el bazo, el apéndice e incluso el pulmón. El diagnóstico de estas ubicaciones inusualmente ectópicas se hace con frecuencia en el momento de la intervención quirúrgica, ya que el embarazo puede crecer significativamente antes de volverse sintomático. Cuando finalmente se llama la atención de un médico, la anatomía distorsionada puede dificultar el diagnóstico.

Clínicamente se puede sospechar al encontrar una presentación fetal anómala, oligohidramnios, malformaciones con defectos de compresión e hipoplasia pulmonar o palpación de partes fetales justo debajo de la pared abdominal o también realizarse en el momento de la cesárea programada por fallas de la dilatación cervical (15), (17).

En este tipo de embarazos a medida que avanzan el soporte placentario para el feto usualmente se compromete y el feto puede fallecer. El desprendimiento placentario con hemorragia intraabdominal masiva es impredecible. Una vez se confirme el diagnóstico, dado la alta morbimortalidad materno fetal de estas gestaciones deben terminarse

independientemente de la edad gestacional. Hay reportes de manejo individualizado dado los avances en neonatología, pero se debe sopesar el riesgo de aparición repentina de hemorragia materna potencialmente mortal frente a la muerte neonatal cuando se diagnostica un embarazo abdominal en o cerca de la supervivencia neonatal. (17) Incluso hay reportes de manejo expectante de embarazos abdominales cercanos al término o a término con distintos desenlaces según el manejo. (20)

4. Medición de BHCG

La fiabilidad de la anamnesis y de la exploración física es insuficiente para descartar un embarazo ectópico. En la práctica, cuando una mujer en edad reproductiva con vida sexual activa y clínica sugestiva EE, siempre deben determinarse los niveles de BHCG, pero su cuantificación no proporciona información acerca de la localización del embarazo. (4)

Se considera que hay una “zona de discriminación” que corresponde al nivel de BHCG con el cual debe observarse un embarazo intrauterino normal y es de 1000 a 1500 mIU/mL, pero incluso se han diagnosticado ectópicos con valores inferiores de HCG. (1) Otra literatura anota valores para la zona de discriminación entre 2000 y 3000 mIU/mL. (21)

Se ha establecido que, en un embarazo normalmente evolutivo, las concentraciones plasmáticas de BHCG se duplican cada 48 horas, un embarazo anormal (no evolutivo o ectópico) debe sospecharse si la concentración de BHCG no aumenta al menos un 66% en 48 horas. (1), (4) Cuando la ecografía no ha podido visualizar embarazo intra o extrauterino o signos de aborto, el diagnóstico de un embarazo ectópico se hace aún más difícil si los valores de BHCG están inferiores a la zona de discriminación. (21)

Las últimas guías han mostrado ser más conservadoras con respecto al aumento mínimo de BHCG para un embarazo intrauterino potencialmente viable

y se ha demostrado que dependen del valor inicial. Hay un incremento más lento esperado en los niveles séricos de BHCG para una gestación normal cuando los valores iniciales son altos. Por ejemplo, la tasa de aumento esperada es del 49% para un nivel inicial de BHCG de menos de 1,500 mIU/mL, del 40% para un nivel inicial de 1,500–3,000 mIU/mL y del 33% para un nivel inicial mayor de 3,000 mIU/mL. (2), (21)

En el embarazo temprano, un aumento en la hCG sérica menor al umbral mínimo requerido en 48 horas es sospechoso de un embarazo anormal (ectópico o pérdida gestacional precoz) porque el 99% de los embarazos intrauterinos normales tendrá una tasa de aumento más rápida que el mínimo valor descrito. Sin embargo, incluso los patrones de BHCG concordantes con una gestación en crecimiento o resolución no eliminan la posibilidad de un embarazo ectópico.

La disminución de los valores de BHCG sugiere un embarazo fallido y se puede usar para monitorear la resolución espontánea, pero esta disminución no debe considerarse diagnóstica. Aproximadamente el 95% de las mujeres con una pérdida temprana de embarazo espontánea tendrá una disminución en la concentración de BHCG de 21 a 35% en 2 días, según los niveles iniciales de ésta. Paciente con valores de BHCG decrecientes y un posible embarazo ectópico debe ser monitoreada hasta que se alcancen los niveles de no embarazo, en vista de que la ruptura de un embarazo ectópico puede ocurrir incluso mientras los niveles están decreciendo o muy bajos. (2), (21)

Tratamiento

El manejo de pacientes con EE siempre debe ser individualizado.

1. Manejo médico del embarazo ectópico

Las candidatas a manejo médico son: (2), (22)

- Pacientes estables hemodinámicamente.
- Con masa no rota.
- Sin contraindicación para el uso de metrotexate.

También paciente con dolor pélvico no significativo que cumplan con estos criterios, podrá realizarles manejo con metotrexate, Las pacientes que no cumplan estos criterios serán candidatas a manejo quirúrgico. La decisión de un manejo u otro está basada en la clínica, los hallazgos de laboratorio y ecográficos previa discusión con el paciente con la explicación de los riesgos y beneficios.

El metrotexate es un antagonista de los folatos que se une al sitio catalítico de la dihidrofolato reductasa, bloqueando la síntesis de tetrahidrofolato lo que interrumpe la síntesis de nucleótidos de purina y aminoácidos serina y metionionina necesarios para la síntesis de DNA y para la reparación y replicación celular en la fase S del ciclo celular, afectándose así la proliferación tisular en médula ósea, epitelio respiratorio, trofoblasto, mucosas oral e intestina y tejidos malignos. Hasta ahora corresponde la única terapia médica utilizada para el manejo del EE mientras se cumplan las indicaciones para su uso. (2), (4), (22) A continuación las contraindicaciones absolutas y relativas para el uso de metrotexate. (Cuadro 1).

Cuadro 1

Contraindicaciones absolutas	Contraindicaciones relativas
Embarazo intrauterino Evidencia de inmunodeficiencia Anemia, leucopenia o trombocitopenia moderada a severa Sensibilidad al metrotexate Enfermedad pulmonar activa Úlcera péptica activa	Actividad cardíaca embrionaria en ecografía transvaginal Niveles de BHCG > 5.000 mIU/ml Tamaño del EE > 4cm en ecografía transvaginal No aceptación de transfusiones sanguíneas

Contraindicaciones absolutas	Contraindicaciones relativas
Disfunción hepática Disfunción renal Lactancia Embarazo ectópico roto Paciente inestable hemodinámicamente Imposibilidad de seguimiento	

Otras indicaciones a tener en cuenta para el decidir el manejo medico son: paciente multioperada, síndrome adherencial importante, obesidad mórbida, contraindicaciones para la anestesia, EE de localización inusual (intersticial, angular, ovárica, cervical, ocasionalmente en cicatriz de cesárea (4), (22).

Regímenes de dosis de metotrexate

Previo al empleo del medicamento se debe solicitar hemograma, hemoclasificación, pruebas de función hepática y renal (22).

Hay varios esquemas de administración de metotrexate: dosis única, 2 dosis, dosis múltiple. El éxito general del tratamiento del metotrexato sistémico para el embarazo ectópico, definido como la resolución del embarazo ectópico sin la necesidad de cirugía, en estudios observacionales varía de aproximadamente 70% a 95% (2). No hay un consenso claro en la literatura sobre el régimen óptimo de metotrexato para el tratamiento del embarazo ectópico, la elección del protocolo de metotrexate debe guiarse por el nivel inicial de hCG y la discusión con la paciente sobre los beneficios y riesgos de cada enfoque, es decir se debe individualizar el manejo. El protocolo de dosis única puede ser más apropiado para pacientes con un nivel de hCG inicial relativamente bajo o con meseta en los valores de hCG y el régimen de dos dosis pueden considerarse como una alternativa al régimen de dosis única con los beneficios del esquema de dosis multiple, particularmente en mujeres con un valor inicial alto de hCG. (2), (23)

Régimen de dosis única:

- Administrar una dosis única de metotrexate a una dosis de 50 mg/m² por vía intramuscular en el día 1.

- Se mide el nivel de hCG en los días 4 y 7 de postratamiento.
 - Si la disminución es superior al 15%, se miden los niveles de hCG semanalmente hasta alcanzar el nivel de no embarazo.
 - Si la disminución es inferior al 15%, readministrar metotrexate a una dosis de 50 mg/m² por vía intramuscular y repita el nivel de hCG.
 - Si la hCG no disminuye después de dos dosis, considerar el manejo quirúrgico.
 - Si los niveles de hCG se estabilizan o aumentan durante el seguimiento, considere administrar metotrexato para el tratamiento de un embarazo ectópico persistente.

Régimen de dos dosis:

- Administrar metotrexate a una dosis de 50 mg/m² por vía intramuscular en el día 1.
- Administre la segunda dosis de metotrexato a una dosis de 50 mg/m² por vía intramuscular en el día 4.
- Medir el nivel de hCG en los días 4 y 7 de postratamiento.
 - Si la disminución es superior al 15%, mida los niveles de hCG semanalmente hasta alcanzar el nivel de no embarazo.
 - Si la disminución es inferior al 15%, administrar metotrexate 50 mg/m² por vía intramuscular el día 7 y verificar Niveles de hCG en el día 11.
 - Si los niveles de hCG disminuyen un 15% entre el día 7 y día 11, continuar monitoreando semanalmente hasta alcanzar niveles no embarazados.

- Si la disminución es inferior al 15% entre los 7 días y el día 11, readministrar la dosis de metotrexato 50 mg/m² por vía intramuscular en el día 11 y verifique los niveles de hCG en el día 14.
- Si la hCG no disminuye después de cuatro dosis, considerar manejo quirúrgico.
- Si los niveles de hCG se estabilizan o aumentan durante el seguimiento, considere administrar metotrexate para el tratamiento de un embarazo ectópico persistente.

Régimen fijo de dosis múltiples

- Administrar metotrexate 1 mg/kg por vía intramuscular en los días 1, 3, 5, 7; Alternar con ácido folínico 0,1 mg/kg intramuscularmente en los días 2, 4, 6, 8.
- Medir los niveles de hCG en los días de dosis de metotrexate y continúe hasta que la hCG haya disminuido en un 15% desde su medida previa.
 - Si la disminución es superior al 15%, suspenda la administración de metotrexato y mida los niveles de hCG semanalmente hasta alcanzar niveles de no embarazo (en última instancia, puede necesitar una, dos, tres o cuatro dosis).
 - Si la hCG no disminuye después de cuatro dosis, considerar el manejo quirúrgico
 - Si los niveles de hCG se estabilizan o aumentan durante el seguimiento, considere administrar metotrexato para el tratamiento de un embarazo ectópico persistente. (2)

Ácido Folínico

La administración de ácido folínico o leucovorina se realiza para disminuir la toxicidad por metotrexate en régimen de dosis múltiples (23, 24), dado que este un derivado 5-formil del ácido tetrahidrofólico que es fácilmente convertido a otros derivados reducidos del ácido fólico (ej. tetrahidrofólico), teniendo así una actividad vitamínica equivalente al ácido fólico. Sin embargo, una vez sucede esto, no

requiere de la actividad de la dihidrofolato reductasa para su conversión, así que su función como vitamina no se afecta por la inhibición de esta enzima por medicamentos como el metotrexate.

Por ello el ácido folínico, permite que algo de síntesis de purina/pirimidina pueda llevarse a cabo en presencia de inhibición de dihidrofolato reductasa, de esta forma permitiendo en algún grado los procesos de replicación normal de DNA y transcripción de RNA.

En general, MTX es un tratamiento seguro y eficaz para un embarazo ectópico. Ciertos pacientes pueden presentar “dolor de separación”, el cual es transitorio y ocurre entre 3 y 7 días después de comenzado el tratamiento pero se resuelve dentro de 4 a 12 horas luego del inicio. Si el dolor es intenso y persistente, se deben monitorizar los signos vitales y el hematocrito del paciente, y si se sospecha ruptura, se debe realizar manejo quirúrgico. Si se presentan signos de fracaso del tratamiento o sospecha de ruptura serían estas indicaciones para abandonar el tratamiento médico y realizar tratamiento quirúrgico. (2), (22)

Signos que sugieren un fracaso del tratamiento o posible ruptura son:

- Inestabilidad hemodinámica.
- Aumento del dolor abdominal, independientemente de las tendencias en los niveles de BHCG.
- Aumento rápido de las concentraciones de BHCG (> 53% en 2 días) después de 4 dosis en el régimen de dosis múltiples o después de 2 dosis en el régimen de dosis única.

Los exámenes ecográficos seriados después del tratamiento con metotrexate son innecesarios porque los hallazgos ecográficos no pueden demostrar o predecir el fracaso del tratamiento a menos que haya evidencia de reciente ruptura tubárica. La ecografía puede ser útil en caso de dolor persistente, aumento de hCG o sospecha por ruptura. (22)

Comparación entre regímenes

En una última publicación del AJOG 2019 que correspondía a una revisión sistemática se demostró que el protocolo de dos dosis de metotrexate se asoció con un mayor éxito del tratamiento en comparación con el protocolo de dosis única (OR, 1.84; IC del 95%, 1.13-3.00). El protocolo de 2 dosis fue más exitoso en mujeres con hCG alta (OR, 3.23; IC del 95%, 1.53-6.84) y en mujeres con una masa anexial grande (OR, 2.93; IC del 95%, 1.23- 6.9).

En comparación con el protocolo de dosis única, el protocolo de dosis múltiples se asoció con una reducción no significativa en el fracaso del tratamiento (OR: 0,56; IC del 95%, 0,28 - 1,13) y una mayor probabilidad de efectos secundarios (OR: 2,10; IC del 95%, 1,24,-3,54). (25)

Ha habido varias publicaciones comparando los regímenes, una revisión sistemática mostró que no hay diferencias entre emplear un régimen u otro dado que tasas de resolución exitosa para los protocolos de dos dosis y de dosis única son similares (RR, 1,09; IC del 95%: 0,98 a 1,20). (26) Otra publicación muestra un mayor éxito para el régimen de dos dosis frente al régimen de dosis única empleado en pacientes con un nivel inicial de hCG mayor de 5,000 mIU/mL (80.0% versus 58.8%, $P = .279$) pero sin significancia estadística. (27) Otro trabajo informó una tasa de éxito mayor estadísticamente significativa para el régimen de dosis doble versus el régimen de dosis única en pacientes con niveles iniciales de hCG en suero entre 3,600 mIU/mL y 5,500 mIU/mL (88.9% versus 57.9%, $P = .03$). (28)

2. Tratamiento quirúrgico

Se requiere manejo quirúrgico cuando una paciente presenta alguno de los siguientes:

- Inestabilidad hemodinámica.
- Síntomas de ruptura del EE (ej.: dolor pélvico significativo).

- Signos de sangrado intraperitoneal.
- Tiene alguna contraindicación absoluta para manejo médico.
- Si la paciente, una vez iniciado el manejo médico experimenta falla terapéutica.

A considerar el manejo quirúrgico si:

- La paciente tiene alguna de las contraindicaciones relativas.
- Si está estable y su embarazo no está roto.
- Si hay indicación para un procedimiento concomitante como la esterilización tubárica. o remoción de hidrosalpinx si la paciente planea Fertilización *In vitro* (FIV).

El manejo quirúrgico a realizar es preferiblemente laparoscópico y se realiza generalmente a través de dos procedimientos:

1. Salpingectomía laparoscópica: remoción de toda la trompa o de la parte afectada de la misma.
2. Salpingostomía laparoscópica: remoción del ectópico, dejando *in situ* la trompa afectada.

Idealmente ofrecer salpingectomía a las pacientes que van a cirugía, a menos que tengan otros factores de riesgo para infertilidad como daño de la trompa contralateral, en este caso ofrecer salpingostomía. En caso de realización de salpingostomía, siempre se debe informar a la paciente que puede requerir manejo posterior con metotrexate o salpingectomía. (29)

La decisión de realizar salpingostomía vs salpingectomía dependerá del estado clínico de la paciente, su deseo de fertilidad futura y la extensión del daño tubárico. No se han encontrado diferencias significativas en las tasas de embarazo intrauterino subsecuente al comparar los procedimientos, pero si se ha encontrado mayor riesgo de repetición de EE con un aumento del 10% al realizar salpingostomía vs salpingectomía con 4%.

En general la realización de salpingectomía es preferida sobretodo si la paciente tiene deseos de fertilidad y la trompa contralateral está sana.

Si se realiza salpingostomía debe medirse BHCG 7 días luego de la cirugía y luego semanal hasta la negativización, dado el riesgo de trofoblasto residual. A veces también es requerida la administración de una dosis profiláctica de metotrexate. Y se recomienda en aquellas a las que se le ha realizado salpingectomía realizar BHCG a las 3 semanas posterior al procedimiento. (2), (29)

La laparotomía se reserva para:

- Pacientes inestables.
- Con hemoperitoneo importante.
- Aquellas con visualización comprometida en la laparoscopia. (2), (29)

Se debe colocar inmunoglobulina anti D a todas aquellas pacientes Rh negativas con EE que atraviesan manejo quirúrgico. (29)

3. Manejos en casos especiales

Embarazo cervical

Se puede realizar administración de Metotrexate (MTX) sistémico cuando se cumplan las condiciones para su administración. También la administración de MTX seguida de curetaje o aspiración y la embolización de arterias uterinas sola o seguida de curetaje o aspiración han demostrado eficacia. (4), (17), también la inyección *In-Situ* de MTX empleada en los embarazos ectópicos intersticiales. (30)

Embarazo en cicatriz de cesárea

Dado lo raro de su presentación no hay una guía de manejo universal. Se han propuesto:

- Metotrexate sistémico como tratamiento primario.

- Laparotomía o laparoscopia con histerotomía con resección de EE y posterior reparación de la dehiscencia. (17), (22)
- Resección histeroscópica sola o posterior a tratamiento con metotrexate.
- Embolización de arterias uterinas sola.
- Inyección directa (*In-situ*) de MTX en EE sobre cicatriz de cesárea.
- Embolización de arterias uterinas en combinación con MTX *in situ*. (4), (17)

La absorción sistémica de MTX en este tipo de embarazo es más lenta dado se encuentra rodeado de tejido fibroso en vez del miometrio vascularizado normal, limitando el acceso (17), siendo la administración *in situ* quizá más efectiva, sobre todo en los casos donde hay actividad cardiaca presente, lo cual aplica solo para este tipo de embarazo. (30)

En cuanto al curetaje solo, está contraindicado dado que el trofoblasto no puede ser alcanzado por la cureta y puede romper la cicatriz de implantación y el miometrio y ser causal de hemorragia severa, aunque esta descrito su empleo posterior a embolización de arterias uterinas y uso de metotrexate. (17)

Se debe proceder a tratar este tipo de embarazo una vez diagnosticado dado que su progresión y valoración del bienestar de la gestación sobre el materno puede acarrear consecuencias fatales. (4), (17)

Embarazo ovárico

Generalmente su diagnóstico se hace intraoperatorio cuando se ha decidido manejo quirúrgico de un embarazo que se sospechaba tubárico. El tratamiento de referencia es el manejo quirúrgico por laparoscopia o laparotomía, enucleando el embarazo o realizando resección ovárica parcial o total según la necesidad. El uso de metotrexate no es la primera línea, es un tratamiento alternativo a la cirugía. (4), (17), (22)

4. Manejo expectante

El tratamiento no quirúrgico del embarazo ectópico permite que las pacientes tengan elección, pero la selección debe ser cuidadosa y la asesoría es imprescindible, dado que este enfoque conservador expone a las mujeres al riesgo de ruptura.

Tenemos entonces que el manejo no quirúrgico puede ser expectante o médico y se basa en la historia natural de evolución de un embarazo ectópico y se ha demostrado que es seguro en mujeres que:

1. Son hemodinámicamente estables.
2. Han sido adecuadamente asesorados.

3. Son compatibles con la vía de tratamiento.
4. No tienen barreras para acceder a la asistencia sanitaria.
5. Tienen embarazos ectópicos de baja actividad (concentración de hCG baja y estancada por debajo de 1.500 UI/l, con un crecimiento inferior al 15% en 48 horas).

Sin embargo las guías NICE de manejo del embarazo ectópico no recomiendan el manejo expectante para la paciente clínicamente estable independientemente de las características de ultrasonido o niveles de BHCG, por lo cual se considera es una opción para pacientes seleccionados. (23)

ABREVIATURAS

ART:	Técnicas de reproducción asistida
BHCG:	Beta-Gonadotropina Corionica Humana
DNA:	Ácido desoxirribonucleico
EE:	Embarazo ectópico
EEUU:	Estados Unidos de América
FIV:	Fertilización <i>In Vitro</i>
hCG:	Gonadotropina Corionica Humana
ICSI:	Inyección Intracitoplasmática de Espermatozoides
MTX:	Metotrexate
NICE:	The National Institute for Health and Care Excellence

BIBLIOGRAFÍA

1. Mayank Madhra, Mohammed Otify, Andrew W Horne, Ectopic Pregnancy, *Obstetrics, Gynaecology And Reproductive Medicine* 27:8, 2017.
2. ACOG Practice Bulletin No. 193: Tubal Ectopic Pregnancy. *Obstetrics & Gynecology*: March 2018 - Volume 131 - Issue 3 - p e91–e103.
3. P. Capmas, J. Bouyer, H. Fernandez Embarazo ectópico EMC-Tratado de medicina Volume 21 > n°3 > septiembre 2017
4. R. Ramanah, I. Marguier, N. Mottet, C. Magnin, D. Riethmuller. Embarazo extrauterino. EMC-Ginecología-Obstetricia, Volume 54 > n°3 > septiembre 2018.
5. N. Ureña, K. de la Ossa y O. Reyes. Embarazo ectópico en cicatriz de cesárea previa: reporte de un caso y revisión de la literatura. *Clin Invest Gin Obst.* 2015;42(4):183—185
6. Hoenderboom BM^{1,2}, van Benthem BHB³, van Bergen JEAM^{3,4,5}, Dukers-Muijers NHTM^{6,7}, Götz HM^{3,8,9}, Hoebe CJP^{6,7}, Hogewoning AA¹⁰, Land JA¹¹, van der Sande MAB^{3,12,13}, Morré SA^{2,11}, van den Broek IVF³. Relation between Chlamydia trachomatis infection and pelvic inflammatory disease, ectopicpregnancy and tubal factor infertility in Dutch cohort of women previously tested for chlamydia in a chlamydia screening trial. *Sex Transm Infect.* 2019.
7. Rantsi T, Joki-Korpela P, Wikstrom E. Population based study of prediagnostic antibodies to Chlamydia trachomatis in relation to adverse pregnancy outcome. *Sex Transm Dis* 2016;43:382–7.
8. Rana, P., Kazmi, I., Singh, R., Afzal, M., Al-Abbasi, F. A., Aseeri, A., (...) Anwar, F. (2013). Ectopic pregnancy: a review. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 288(4), 747–757.
9. Shaw JL, Oliver E, Lee KF (2010) Cotinine exposure increases, fallopian tube PROKR1 expression via nicotinic AChRalpha-7: a potential mechanism explaining the link between smoking and tubal ectopic pregnancy. *Am J Pathol* 177:2509–2515
10. Audrey J. Gaskins Sc.D., Stacey A. Missmer Sc.D., Janet W. Rich-Edwards Sc.D., Paige L. Williams Ph.D., Irene Souter M.D. y Jorge E. Chavarro M.D., Sc.D. Demographic, lifestyle, and reproductive risk factors for ectopic pregnancy *Fertility and Sterility*, 2018-12-01, Volumen 110, Número 7, Páginas 1328-1337, Copyright © 2018 American Society for Reproductive Medicine
11. Li, C., Zhao, W.-H., Zhu, Q., Cao, S.-J., Ping, H., Xi, X,... Zhang, J. (2015). Risk factors for ectopic pregnancy: a multi-center case-control study. *BMC Pregnancy and Childbirth*, 15(1).
12. Bu, Z., Xiong, Y., Wang, K., & Sun, Y. (2016). Risk factors for ectopic pregnancy in assisted reproductive technology: a 6-year, single-center study. *Fertility and Sterility*, 106(1), 90–94.
13. Perkins, K. M., Boulet, S. L., Kissin, D. M., & Jamieson, D. J. (2015). Risk of Ectopic Pregnancy Associated With Assisted Reproductive Technology in the United States, 2001–2011. *Obstetrics & Gynecology*, 125(1), 70–78.
14. Wang, X., Lee, C.-L., Li, H. W. R., Vijayan, M., Duan, Y., Yeung, W. S. B., Chiu, P. C. N. (2019). Alteration of the immune cell profiles in the pathophysiology of tubal ectopic pregnancy. *American Journal of Reproductive Immunology*, e13093.
15. Mausner Geffen, E., Slywotzky, C., & Bennett, G. (2017). Pitfalls and tips in the diagnosis of ectopic pregnancy. *Abdominal Radiology*, 42(5), 1524–1542.
16. Arleo, E. K., & DeFilippis, E. M. (2014). Cornual, interstitial, and angular pregnancies: clarifying the terms and a review of the literature. *Clinical Imaging*, 38(6), 763–770.

17. Fylstra. Ectopic pregnancy not within the (distal) fallopian tube: etiology, diagnosis, and treatment Expert Reviews Am J Obstet Gynecol 2012.
18. Kraemer, B., Kraemer, E., Guengoer, E., Juhasz-Boess, I., Solomayer, E.-F., Wallwiener, D., & Rajab, T. K. (2009). Ovarian ectopic pregnancy: diagnosis, treatment, correlation to Carnegie stage 16 and review based on a clinical case. *Fertility and Sterility*, 92(1), 392.e13–392.e15.
19. Ernesto Perucca¹, Alejandro Rubio¹, Carolina Martín*, Eugenio Alvarez*, Laura Segovia* Embarazo Ovarico* *Rev Chil Obstet Ginecol* 2003; 68(3): 242-244.
20. Sunday-Adeoye, I., Twomey, D., Egwuatu, E. V., & Okonta, P. I. (2009). A 30-year review of advanced abdominal pregnancy at the Mater Misericordiae Hospital, Afikpo, southeastern Nigeria (1976–2006). *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 283(1), 19–24.
21. Barnhart, K. T., Guo, W., Cary, M. S., Morse, C. B., Chung, K., Takacs, P., Sammel, M. D. (2016). Differences in Serum Human Chorionic Gonadotropin Rise in Early Pregnancy by Race and Value at Presentation. *Obstetrics & Gynecology*, 128(3), 504–511.
22. Medical treatment of ectopic pregnancy: a committee opinion. (2013). *Fertility and Sterility*, 100(3), 638–644.
23. Funlayo Odejinmi*, Keren O. Huff, Reeba Oliver. Individualisation of intervention for tubal ectopic pregnancy: historical perspectives and the modern evidence based management of ectopic pregnancy. / *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 210 (2017) 69–75.
24. Keshava, C., Keshava, N., Whong, W.-Z., Nath, J., & Ong, T. (1998). Inhibition of methotrexate-induced chromosomal damage by folinic acid in V79 cells. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, 397(2), 221–228.
25. Snigdha Alur-Gupta, MD; Laura G. Cooney, MD; Suneeta Senapati, MD, MSCE; Mary D. Sammel, ScD; Kurt T. Barnhart, MD, MSCE. Two-dose versus single-dose methotrexate for treatment of ectopic pregnancy: a meta-analysis *American Journal of Obstetrics & Gynecology* MONTH 2019 article in press.
26. Yang, C., Cai, J., Geng, Y., & Gao, Y. (2017). Multiple-dose and double-dose versus single-dose administration of methotrexate for the treatment of ectopic pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Reproductive BioMedicine Online*, 34(4), 383–391.
27. Song, T., Kim, M. K., Kim, M.-L., Jung, Y. W., Yun, B. S., & Seong, S. J. (2015). Single-dose versus two-dose administration of methotrexate for the treatment of ectopic pregnancy: a randomized controlled trial. *Human Reproduction*, dev312
28. Hamed, H. O., Ahmed, S. R., & Alghasham, A. A. (2011). Comparison of double- and single-dose methotrexate protocols for treatment of ectopic pregnancy. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 116(1), 67–71.
29. Ectopic pregnancy and miscarriage: diagnosis and initial management clinical guideline *Publiseh*: 12 Decembre 2012. nice.org.uk/guidance/cg154.
30. Marret, H., Fauconnier, A., Dubernard, G., Misme, H., Lagarce, L., Lesavre, M., Agostini, A. (2016). Overview and guidelines of off-label use of methotrexate in ectopic pregnancy: report by CNGOF. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 205, 105–109.

Pérdida gestacional recurrente

Autora: Ivonne Díaz Yamal M.D.

Coautores: Alfredo Celis M.D., Roberto Epifanio M.D., Jorge Campos M.D. y Ricardo Pommer M.D.

Comité de Medicina Reproductiva, FLASOG 2015-2017

Definición y terminología

Pérdida gestacional recurrente

La pérdida gestacional recurrente (PGR) es un término cuya definición ha generado un debate significativo en la literatura a nivel mundial y más específicamente, la medida en que esta definición debe ampliarse o restringirse en función del número de pérdidas y si estas son consecutivas o no. Clásicamente, la Organización Mundial de la Salud lo ha determinado como la presencia de 3 o más abortos consecutivos antes de las 20 semanas de gestación, cada una con un feto menor de 500 g de peso. (1) Hasta hace poco esta definición difería internacionalmente entre las distintas Sociedades generando conflicto al momento de decidir el manejo. Por un lado, el Royal College de Obstetras y Ginecólogos, y la Sociedad Europea de Reproducción Humana y Embriología (ESRHE) se referían a esta entidad como la existencia de 3 o más abortos consecutivos antes de las 24 semanas de gestación. (2)(3) Sin embargo la ESRHE en noviembre del 2017, publicó una guía sobre pérdida recurrente del embarazo donde define esta entidad como la pérdida de dos o más embarazos, se excluye a los embarazos ectópicos,

embarazos molares y el fallo de implantación (embarazos bioquímicos). (4) La Sociedad Americana para la Medicina Reproductiva (ASRM) por su parte, ya viene mencionando esta entidad como la presencia de dos o más pérdidas del embarazo documentadas por ecografía o examen histopatológico pero no necesariamente consecutivas. (5) Para efecto de esta revisión la definición utilizada es la de la ASRM, la cual como ya se mencionó parece estar en consenso entre las diferentes sociedades internacionales actualmente, esto a su vez ayudara a generar un impacto positivo para futuras investigaciones científicas. (6)

A su vez la PGR se puede clasificar en primaria si las pérdidas se dan en una mujer sin un embarazo previo en curso (embarazo viable) más allá de las 24 semanas de gestación, secundaria se refiere a un episodio de PGR después de que uno o más embarazos previos progresen más allá de las 24 semanas de gestación. (1)(4)(7)

Epidemiología

La incidencia de la PGR varía ampliamente entre los informes debido a las diferencias en las definiciones y los criterios utilizados, si tomamos la definición clásica de la OMS y la corriente europea antigua que habla de (tres pérdidas), esta posee una incidencia aproximada de un 1-3% en las parejas en edad reproductiva que desean concebir, esta cifra se incrementa si utilizamos la definición otorgada por la escuela americana (dos pérdidas), llegando a afectar hasta a un 5% de todas las parejas en edad reproductiva que intentan un embarazo exitoso. (7)(8).

Factores de riesgo

La edad materna y el número de abortos previos son factores de riesgo independientes.

1. Edad. Para la edad materna avanzada existe una relación suficientemente documentada que la

asocia a una disminución tanto del número, como de la calidad de los ovocitos restantes. (3) Un gran estudio prospectivo de vinculación de registros informó un riesgo general de aborto esporádico o espontáneo en embarazos confirmados del 13.5%. El riesgo relacionado con la edad materna siguió una curva en forma de J, con un incremento muy marcado después de los 35 años de edad, paso a ser: a los 12-19 años (13%); 20-24 años (11%); 25-29 años (12%); 30-34 años (15%); 35-39 años (25%); 40-44 años (51%); Y ≥ 45 años (93%). La edad paterna avanzada también ha sido identificada como un factor de riesgo de aborto espontáneo, el riesgo de aborto espontáneo es mayor entre las parejas donde la mujer es ≥ 35 Años de edad y el hombre ≥ 40 años de edad. (9)

2. Número de pérdidas. La historia reproductiva previa es un predictor independiente del futuro resultado del embarazo, el riesgo de un nuevo aborto es proporcional al número de abortos previos; después de una perdida 14-21%, después de dos pérdidas 24-29%, después de tres pérdidas (31-45%) y después de cuatro pérdidas 54%, además el pronóstico empeora con el aumento de la edad materna (2), un hecho relevante es que el presentar embarazos con nacidos vivos, no impide que una mujer desarrolle un aborto recurrente posteriormente. (10)

3. Factores ambientales. La evidencia sobre el efecto de los factores de riesgo ambientales se basa principalmente en casos de abortos espontáneos (esporádicos), en lugar de aborto recurrente, en este último los resultados son contradictorios y sesgados por el poco control de los factores de confusión y la inexactitud de los datos sobre la exposición y la medición de la dosis toxina. El tabaquismo materno y el consumo de cafeína se han asociado con un mayor riesgo de aborto espontáneo de una manera dependiente de la dosis, sin embargo, la evidencia actual es insuficiente para confirman esta asociación. (11)(12)

El consumo excesivo de alcohol es tóxico para el embrión y el feto, incluso el consumo moderado

(13), recientes estudios retrospectivos han informado que la obesidad aumenta el riesgo de abortos esporádicos y recurrentes. (14)

Etiología de la pérdida de embarazo recurrente

Los estudios que se centran en la PGR, han encontrado varios factores, los cuales están relacionados con la genética, la edad, la calidad del

esperma, el síndrome antifosfolípido, las anomalías uterinas, las trombofilias, los trastornos hormonales o metabólicos, las infecciones, la autoinmunidad, y los problemas de estilo de vida (Figura 1). Para favorecer un mejor entendimiento se realiza primero una descripción de la relación causal de cada uno de estos factores con la PGR y posteriormente se discute el enfoque diagnóstico y terapéutico en cada una de ellas de acuerdo con la evidencia disponible hasta el momento.

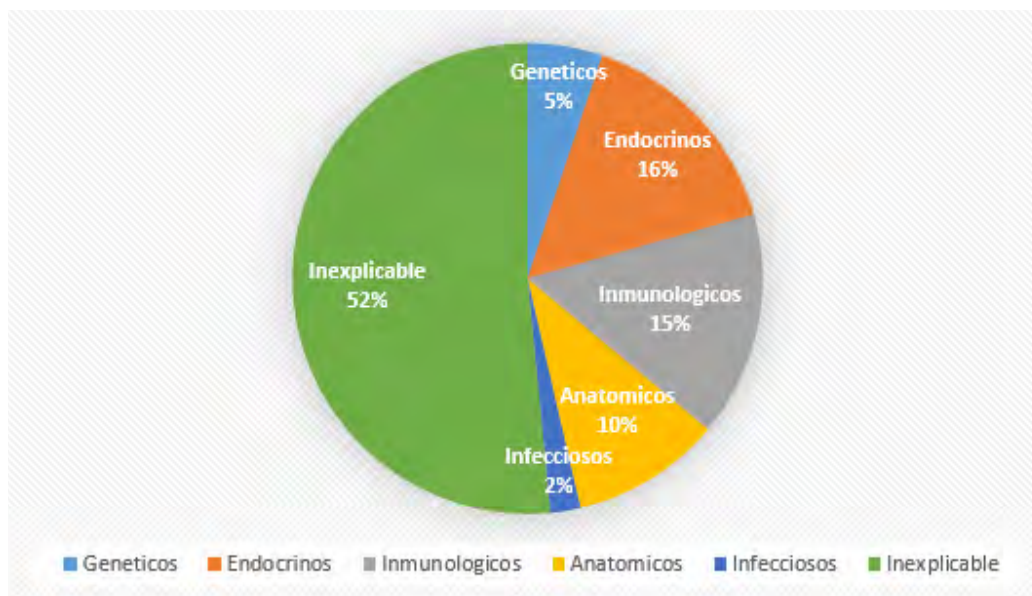


Figura 1. Etiología de la pérdida gestacional recurrente.

I. Factores Genéticos (2 – 5%)

a. Anomalías genéticas embrionarias

La aneuploidía embrionaria es la causa más común de pérdida esporádica (espontánea) precoz del embarazo (<10 semanas), de hecho, hasta un 90% de los embriones cromosómicamente anormales son abortados espontáneamente; esto supone en general que las pérdidas de embarazo espontáneo ocurridas durante el desarrollo embrionario representan un fenómeno fisiológico, en el cual se impide el proceso a la viabilidad de malformaciones estructurales graves, o aberraciones cromosómicas incompatibles con la vida, lo que a

menudo se considera un mecanismo de selección natural, pero también pueden conducir a la presencia de mortinatos, o incluso a los nacimientos vivos con defectos congénitos importantes. Los errores cromosómicos numéricos más frecuentes son la trisomía, poliploidía y monosomía X, el riesgo de aneuploidía aumenta significativamente con la edad materna (15), en las parejas con PGR, las anomalías cromosómicas del embrión representan el 30–57% de un mayor riesgo de nueva pérdida gestacional. Esto es debido a que la mayoría de las aneuploidias ocurren por errores en la primera división meiótica del oocito antes de la ovulación, y tan solo un 7% por alteraciones en la meiosis del espermatozoide. (5)

b. Anomalías genéticas en los padres

Las anomalías entre parejas (progenitoras) más frecuentes son las translocaciones balanceadas, las cuales se encuentran entre el 2% al 4% de los casos de las PGR, comparado con el 0,7% de la población general: 22 pueden ser recíprocas (60%), involucrando el intercambio de material genético de un cromosoma a otro, o Robertsoniana (40%), donde los brazos largos de dos cromosomas acrocéntricos comparten incorrectamente un centrosoma. (16)

Los padres portadores de estas translocaciones e inversiones tienen fenotipos normales, sin embargo, sus embarazos se encuentran en mayor riesgo de aborto involuntario y puede resultar en un nacimiento vivo con malformación congénita múltiple y/o discapacidad mental secundaria a una alteración estructural cromosómica desequilibrada. (17)

c. La fragmentación del ADN espermático

Los parámetros estándar del semen no parecen estar asociados con el riesgo de pérdida del embarazo, sin embargo, los estudios *in vitro* e *in vivo* han demostrado ahora, que una FAE elevada afecta negativamente a la fertilidad, y se ha propuesto como causa del aborto. (18)

II. Factores Endocrinos (15 – 20%).

a. Diabetes mellitus

Varios estudios han relacionado la elevación de la hemoglobina glicosilada (HbA1C) (> 8%) a principios del embarazo con un aumento de pérdida temprana del embarazo y malformaciones congénitas, sin embargo, la diabetes mellitus bien controlada no es un riesgo factor de riesgo para aborto recurrente. (19)

b. Anticuerpos y enfermedades de la tiroides

Hay muchos informes contradictorios, y aún faltan evidencias con respecto al papel de la enfermedad

tiroidea en la PGR. Alguna reseña de artículos concluyen que el aumento de los anticuerpos tiroideos séricos (tiroides Peroxidasa o tiroglobulina) parecen estar relacionados con abortos espontáneos, pero el mecanismo aún no está claro. (20)

c. Síndrome de Ovario Poliquístico (SOP)

Estudios recientes han demostrado que los resultados reproductivos no difieren entre las pacientes con diagnóstico de SOP y sus controles; los dos grupos presentaron nacimientos vivos y abortos espontáneos con similares tasas, el riesgo teórico aumentado de aborto espontáneo en mujeres con SOP se ha atribuido recientemente a la resistencia de la insulina con la consecuente hiperinsulinemia, hiperandrogenemia, hiperhomocisteinemia, niveles elevados del factor inhibidor del activador del plasminógeno, receptividad endometrial insuficiente y niveles elevados de hormona luteinizante. (21)

d. Hiperprolactinemia

La prolactina es esencial para la reproducción femenina y es comúnmente medida en estas pacientes ya que sus niveles elevados se han asociado con infertilidad y aborto producidos por disfunción ovulatoria, a través de una foliculogénesis anormal y defectos en la maduración de los ovocitos, además, los altos niveles de prolactina en el crecimiento folicular temprano pueden inhibir la secreción de progesterona resultando en defectos de la fase lútea. (22)

e. Defecto de la fase lútea e insuficiencia de progesterona

Un cuerpo lúteo funcional es esencial para una implantación exitosa y el mantenimiento del embarazo precoz, principalmente a través de producción de progesterona. Un defecto de la fase lútea (cuerpo lúteo deficiente) con producción insuficiente de progesterona resulta en un desarrollo endometrial inadecuado para la implantación embrionaria, lo cual se asocia con PGR. La existencia de un defecto

en la fase lútea es controvertida, ya que está relacionada con PGR, principalmente debido a inconsistencias en su diagnóstico y administración. Por otro lado, no se ha encontrado evidencia respecto a una posible asociación de hormona anti-mülleriana y PGR. (2)

III. Inmunológicos (15–20%)

a. Trombofílicos

1. Hereditarias

Las trombofilias hereditarias están asociadas con pérdidas fetales en el segundo trimestre, con evidencia menos convincente para el primer trimestre, las trombofilias generan condiciones que aumentan el riesgo de tromboembolismo venoso, secundario a una alteración genética de una proteína funcional en la cascada de la coagulación. Las mutaciones del factor V de Leiden y del gen de la protrombina corresponden al 50 a 60% de los casos de trombofilias hereditarias. El otro grupo corresponde a la deficiencia de proteína C y de proteína S, la deficiencia de antitrombina III (ATIII) y la mutación de metiltetrahidrofolato reductasa (MTHFR). El mecanismo propuesto en la relación con pérdidas gestacionales, ha sido trombosis de la vasculatura útero placentaria representada en las arterias espiraladas y el espacio intervelloso debido a una respuesta hemostática aumentada que afecta la perfusión placentaria, lleva a alteraciones en el crecimiento fetal y placentario y a aborto recurrente. (23)

2. Adquiridas: Síndrome Antifosfolípido (SAF)

El síndrome antifosfolípido es la causa tratable más importante del aborto recurrente, por lo tanto, la evaluación de PGR incluye la identificación de esta entidad. El síndrome se refiere a la asociación entre los anticuerpos antifosfolípidos

(anticoagulante lupico, anticuerpos anticardioplipina y anticuerpos anti-B2 glicoproteína-I), para establecer el diagnóstico se requiere cumplir un criterio clínico y un criterio de laboratorio (Ver tabla 1), esta es la única enfermedad autoinmunitaria en la que la pérdida gestacional forma parte de los criterios diagnósticos. Los anticuerpos antifosfolípidos tienen una variedad de efectos sobre el trofoblasto incluyendo inhibición de la diferenciación del citotrofoblasto vellosos y de la invasión decidual por el citotrofoblasto extravelloso, inducción de apoptosis del sincitiotrofoblasto e iniciación de vías de inflamación maternas en la superficie del sincitiotrofoblasto. (24)(25)

b. Alteraciones aloinmunes

Las alteraciones aloinmunes se han propuesto como una posible etiología de pérdida gestacional recurrente (PGR), de hecho la tolerancia inmune materna del feto es esencial para la implantación normal y el embarazo, y se caracteriza por una inducción de las células T reguladoras y un perfil anti-inflamatorio Th-2. Por lo tanto, una interrupción de la actividad normal de la célula auxiliar T CD4 (Th) y la actividad de NK uterinas, y un desequilibrio en el endometrio de esta respuesta a favor de la Th-1, podrían conducir a fracaso de implantación y pérdida del embarazo, por lo cual, se han propuesto tratamientos inmunomoduladores para mujeres con PGR. Sin embargo, no existe evidencia que sustente una clara asociación entre estas hipótesis y la PGR, por lo que las pruebas para detectar estas condiciones no deben ser ofrecidas a parejas que estén siendo estudiadas por PGR. Así mismo, los tratamientos de inmunización de células paternas, donación de leucocitos de terceras partes, membranas trofoblásticas e inmunoglobulina intravenosa no mejoran las tasas de recién nacidos vivos y por el contrario pueden resultar en un riesgo adicional, por lo que no deben ser ofrecidos. (8)(26)

Tabla 1 Criterios de diagnóstico para SAF según "la declaración de consenso internacional sobre actualización de los criterios de clasificación para la definición de síndrome antifosfolípido"

Criterios de clasificación de consenso internacional para el SAF.	
Al menos 1 criterio clínico y 1 de laboratorio deben estar presentes para la definición de SAF	
Criterios clínicos	
I – Trombosis Vasculat	Uno o más episodios clínicos de trombosis arterial, venosa o de vasos pequeños, en cualquier tejido u órgano. La trombosis debe confirmarse mediante imágenes, estudios Doppler o histopatología, con la excepción de la trombosis venosa superficial. Para la confirmación histopatológica, la trombosis debe estar sin evidencia significativa de inflamación en la pared del vaso.
II – Morbilidad Obstetrica	1) Uno o más fallecimientos inexplicables de un feto morfológicamente normal de 10 o más semanas de gestación, con morfología fetal normal documentada por ultrasonido o por examen directo. 2) Uno o más nacimientos prematuros de un neonato morfológicamente normal antes de la semana 34 de gestación, debido a a) eclampsia o preeclampsia grave o b) insuficiencia placentaria. 3) Tres o más abortos espontáneos sin explicación de < 10 semanas de gestación. Se deben descartar los factores conocidos asociados con el aborto espontáneo recurrente, incluidos los factores genéticos, anatómicos y endocrinológicos de los padres.
Criterios de Laboratorio	I - aCL (IgG y / o IgM) en la sangre, presente en títulos medios o altos (>40 GPL o MPL o >99 percentil), en dos o más ocasiones, separadas por al menos 12 semanas, medidas por ELISA estandarizado. II - Anticuerpo anti-β2GPI de IgG y / o isotipo IgM en la sangre (percentil >99) en dos o más ocasiones, con un intervalo de al menos 12 semanas, medido por un eLISA estandarizado. III - Anticoagulante de lupus presente en plasma, en dos o más ocasiones con al menos 12 semanas de diferencia, detectado de acuerdo con las pautas de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia.

Notas: Anti-β2GPI: glicoproteína-I anti-β2. Reproducido de Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. Declaración de consenso internacional sobre una actualización de los criterios de clasificación para el síndrome antifosfolípido definido (APS). *J Thromb Haemost*. 2006; 4 (2): 295–306, con permiso de John Wiley and Sons, copyright 2006.24 **Abreviaturas:** APS, síndrome antifosfolípido; aCL, anticuerpo anticardiolipina; eLISA, ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas.

Factores Anatómicos: (5 –10%)

1. Defectos anatómicos uterinos

Las anomalías uterinas se encuentran en hasta en un 19% de las mujeres con PGR 27, y se pueden clasificar como adquiridas o congénitas.

a. Adquiridas

Las anomalías adquiridas incluyen adherencias intrauterinas, miomas y pólipos endometriales: Las adhesiones intrauterinas, o sinequias, ocurren en sitios donde la capa basal endometrial ha sido destruida; con mayor frecuencia después de un legrado, una cirugía, infección uterina o un parto complicado²⁸. Los miomas se clasifican de acuerdo con su posición en el útero (submucosa, intramural o subserosa), y causan PGR a través de mecanismos mecánicos y moleculares. En pacientes con PGR, la incidencia de miomas submucosos fue del 2,6%, sugiriendo una asociación²⁹. En una revisión Cochrane que solo incluyó estudios de PGR después de miomectomía, no se demostró

una reducción significativa en el riesgo de aborto espontáneo después de cirugía (intramural: OR 0,89, IC 95%:0,14–5,48; submucosa: OR 0,63; IC del 95%: 0,09–4,4030. No está claro si, al igual que con los fibromas submucosos, intracavitarios los pólipos también aumentan el riesgo de PGR.

b. Congénitos

Las anomalías congénitas son la consecuencia de un desarrollo anormal de los conductos müllerianos, e incluyen los úteros septados, bicornes, unicornes, didelfos y arqueados, se informa que se encuentran hasta en un 10% de las mujeres con PGR 31. Las anomalías congénitas se encuentran en el 8,4% -12,6% de las mujeres con PGR, siete a ocho veces superior a la población general. El útero septado es el tipo más común y se asocia con mayor posibilidad de aborto espontáneo. El útero arqueado no presenta un impacto en el resultado reproductivo, las otras anomalías congénitas se asocian más comúnmente con pérdidas del embarazo en el tercer trimestre y con parto prematuro, y la decisión de tratar o no es más compleja. (32)

2. Insuficiencia cervical

La insuficiencia cervical es una causa reconocida de pérdida de embarazos en el segundo trimestre, pero la verdadera incidencia es desconocida, ya que el diagnóstico es esencialmente clínico. Los estudios existentes en el tema son retrospectivos y están sesgados por la selección de los pacientes, además actualmente no hay ninguna prueba objetiva satisfactoria que puede identificar a las mujeres con insuficiencia cervical en estado no gestante; por lo tanto, el papel en la PGR son discutibles. (3), (33)

Factores Infecciosos (0.5 – 5%)

Endometritis crónica

La endometritis crónica (EC) se define como inflamación crónica del revestimiento endometrial, y algunos estudios han demostrado un aumento de la prevalencia en mujeres con PGR (10% -27%), se cree que la receptividad endometrial se ve afectada por la infiltración estromal de las células plasmáticas, así como las expresiones alteradas de los genes involucrados en la implantación; lo que conduce a la PGR, pero también a la infertilidad y el fracaso de implantación recurrente después de la Fertilización *In Vitro* (FIV). (34)

Causas Psicológicas

Son varios los estudios que muestran el impacto del factor psicológico en la PGR, y se han reportado como posibles causas, pero estas asociaciones son muy difíciles de probar con la presencia de diversas variables y factores de confusión. (35)

Inexplicable (40 – 50%)

En aproximadamente el 50% de los casos no se logra definir la causa exacta de la pérdida recurrente del embarazo, sin embargo, estas mujeres tienen

un excelente pronóstico aún sin ninguna intervención farmacológica, logrando tasas de embarazos exitosos a futuro entre un 35 y un 85%. Es necesario recordar que el pronóstico empeora conforme incrementa la edad materna y el número de abortos previos. (3)

Enfoque diagnóstico y terapéutico de la PGR

¿Cuándo comenzar a estudiar?

Como se ha mencionado, hasta hace poco era muy debatido si se debía iniciar el estudio de PGR después de dos o tres abortos espontáneos. Durante años, se recomendó esperar tres abortos espontáneos, pero varios estudios recientes han demostrado que el riesgo de un aborto espontáneo futuro después de dos pérdidas sucesivas (24%-29%) es similar o ligeramente menor que el riesgo después de tres pérdidas (31%-33%), y los hallazgos en el estudio diagnóstico son comparables. (27) Por lo tanto, es aceptable comenzar a estudiar después de dos pérdidas consecutivas, especialmente en mujeres de >35 años. (36) La evaluación comienza con una historia completa de la pareja e información sobre embarazos y abortos espontáneos anteriores, además deben ser interrogados acerca de los factores modificables del estilo de vida, como el tabaquismo, el consumo de alcohol y los hábitos nutricionales.

El punto crítico en esta evaluación es definir hacia qué factores causales posibles orientar la investigación, para ello las distintas sociedades internacionales describen diferentes recomendaciones, pero estas deben adaptarse a la evaluación clínica de la pareja, teniendo en cuenta factores, como la edad de la mujer y su pareja, el historial médico personal y familiar, el estado emocional de la pareja, así como la plataforma tecnológica de cada institución. A continuación, se describe la orientación diagnóstica y terapéutica de cada uno de los factores causales y posteriormente mostraremos un

flujograma de acción de acuerdo a la evaluación inicial de cada pareja en particular.

Factores genéticos

a. Cariotipo de productos de concepción

El análisis de cariotipo debe realizarse en los productos de concepción en todos los pacientes con PGR, a partir de la segunda pérdida. Un cariotipo anormal por lo general indica un mejor pronóstico para el próximo embarazo. (3)

b. Cariotipo de los padres (parenteral) de sangre periférica

El cariotipo parental realizado de manera selectivo es apropiado en casos donde se identificaron anomalías cromosómicas en productos de concepción. (3) El propósito es detectar a los padres portadores de translocaciones e inversiones, los cuales, como ya se mencionó tienen el riesgo que sus gametos y embriones tengan fenotipos anormales y generen la presencia de abortos. Sin embargo, Un estudio holandés (37) informó que las parejas con translocaciones equilibradas tienen un riesgo bajo (0,8%) de embarazos con un cariotipo desequilibrado que sobreviven en el segundo trimestre y que la probabilidad de tener un niño sano es del 83%. El diagnóstico de todas las translocaciones equilibradas se pueden detectar ordenando un cariotipo periférico en los padres con antecedente de PGR, no obstante no es recomendable realizarlo de forma rutinaria en todas las parejas con PGR, debido a que la relación costo-beneficio no es buena al saber que solo el 0.8% de las PGR son por esta causa y el cariotipo parenteral son un Indicador indirecto y limitado del cariotipo fetal. (38)

Pruebas genéticas de preimplantación (PGT) para PGR debido a translocaciones balanceadas.

El PGT que traduce de sus siglas en inglés (Pre-implantation genetic testing), se ha propuesto como

una opción de tratamiento para la PGR secundario a anomalías cromosómicas de los padres, este método se ha utilizado durante muchos años a pesar de la falta de consenso en cuanto a su eficiencia y su superioridad al manejo expectante (embarazo espontáneo o natural), de gran importancia es el hecho que el manejo expectante produce buenos resultados. (37) Dos revisiones sistemáticas encontraron que la PGR después de PGT es del 31% a 35% en comparación con 55% a 74% después de la concepción natural, y por lo tanto concluyeron que no había datos suficientes para respaldar la PGT sistemática en parejas con PGR y translocaciones balanceadas. (39)

En la actualidad la PGT, se podría considerar beneficiosa para las parejas con translocaciones de alto riesgo al reducir el riesgo de aborto involuntario y evitar a un niño con una forma desequilibrada de la translocación, pero para las translocaciones de bajo riesgo, la concepción natural debería ser la opción preferida. Las parejas con PGR debido a una translocación equilibrada deben tener un asesoramiento genético completo para evaluar mejor sus riesgos futuros y luego elegir la opción que consideren mejor para ellos. (40)

c. La fragmentación del ADN espermático

La aneuploidía de los espermatozoides y la fragmentación del ADN se han estudiado en parejas con PGR41. La fragmentación anormal del ADN puede observarse en el contexto de la edad paterna avanzada o puede deberse a factores ambientales corregibles, como calor exógeno, exposiciones tóxicas, varicoceles o aumento de especies reactivas de oxígeno en personas. Actualmente, existen datos contradictorios con respecto a un efecto causal entre la pérdida del embarazo y la fragmentación del ADN espermático en ciclos de FIV. (5)

El análisis citogenético de los productos de la concepción de las parejas con PGR no revela una mayor tasa de aneuploidía del cromosoma sexual, lo que sugiere que los espermatozoides

citogenéticamente anormales se pueden seleccionar durante la fertilización. (42) Por lo tanto, no se recomiendan de rutina el FISH (Hibridación in situ con fluorescencia) o fragmentación de ADN espermático.

Factores Endocrinos

a. Diabetes mellitus

En las mujeres con PGR, la determinación de hemoglobina glicosilada está indicada solamente en aquellas pacientes con diabetes diagnosticada o presuntiva, de lo contrario no está justificada. No existe suficiente evidencia en recomendar el uso de metformina durante el embarazo, para prevenir la pérdida gestacional en mujeres con PGR.

En pacientes diabéticas con PGR y valores elevados de hemoglobina glicosilada, es aconsejable el posponer la búsqueda de embarazo hasta que dichos valores sean normales. (3), (5)

b. Anticuerpos y enfermedades de la tiroides

Si los valores de TSH se encuentran normales no se recomienda medir de rutina la concentración de tiroxina, ni de anticuerpos antitiroideos. La Sociedad de endocrinología recomienda reducir los valores de TSH a menos de 2,5 mU/l en pacientes con infertilidad, ya que se ha observado que el mantener dichos valores en estos límites bajos, mejora los desenlaces de la gestación en mujeres embarazadas tratadas con levotiroxina. (43)

Síndrome de ovario poliquístico (SOP).

A pesar que el tratamiento con metformina en estas pacientes ha demostrado mejorar los índices de concepción al disminuir la resistencia a la insulina y disminuir la actividad del factor inhibidor del activador del plasminógeno, no tiene efecto alguno en el riesgo de aborto. (44) Sin embargo, la metformina se prescribe frecuentemente en mujeres con

SOP, es segura durante el embarazo y, junto con la pérdida de peso, podría ser útil para pacientes con SOP con PGR7.

c. Hiperprolactinemia

El uso de agonistas de la dopamina como la bromocriptina mejoran significativamente los resultados en embarazos subsecuentes en mujeres con PGR e hiperprolactinemia con tasas de nacidos vivos de hasta un 85%. (45)

d. Deficiencia de la fase lútea (DFL): Suplementos de progesterona

La suplementación con progesterona se ha propuesto como tratamiento para PGR, se han reportado diferentes preparaciones, rutas, dosis y duraciones. Un metanálisis de 2.158 mujeres de 14 ensayos, encontró que la suplementación con progesterona era ineficaz para prevenir abortos espontáneos, pero los datos de cuatro ensayos en mujeres con PGR de tres o más abortos consecutivos, mostraron que la progesterona redujo significativamente las tasas de aborto espontáneo en comparación con placebo o ningún tratamiento: 0,39; IC del 95%: 0,21-0,72), (46) sin embargo, la calidad de estos cuatro ensayos se consideró deficiente. En general, la administración de progesterona parece ser beneficiosa para las mujeres con PGR, basándose en los datos actuales, es difícil recomendar cuándo iniciar el tratamiento y qué ruta de preparación específica y dosis utilizar. Actualmente se están en marcha ensayos clínicos aleatorizados que buscan responder plenamente a esta pregunta.

Inmunológicos

a. Trombofílicos A-hereditarias

A pesar de las asociaciones ya documentadas, no ha podido establecerse una conexión definitiva entre estas enfermedades y los desenlaces gestacionales adversos, por tanto, la PGR no corresponde a

una indicación para realizar pruebas de detección de trombofilias. Puede considerarse solicitar pruebas en busca de trombofilias heredadas en la madre cuando existan antecedentes personales de tromboembolia, o cuando un familiar de primer grado tenga antecedente de trombofilia de alto riesgo, o de tromboembolia venosa antes de los 50 años en ausencia de factores de riesgo. Un meta-análisis de nueve estudios, con 1.228 mujeres con antecedentes de al menos dos abortos espontáneos, no mostró ningún impacto positivo del tratamiento anticoagulante (aspirina, HBPM o la combinación de ambos), por lo tanto existen datos insuficientes para recomendar el tratamiento con heparina u otros anticoagulantes con el fin de mejorar los desenlaces gestacionales en mujeres con trombofilia heredada y PGR. (47)

b. Adquiridas

Síndrome antifosfolípido

El caso de las trombofilias adquiridas es muy diferente en relación a la pérdida gestacional recurrente, las recomendaciones más recientes del grupo de consenso antifosfolipídico, establecen que a toda mujer con 2 o más pérdidas gestacionales antes de las 10 semanas y en las que se han excluido anomalías maternas anatómicas, hormonales y cromosómicas tanto maternas como paternas, deben ser estudiada la presencia de anticuerpos antifosfolípidos, también se justifica solicitar estos anticuerpos en los casos de la pérdida de un solo embarazo con un feto morfológicamente normal después de las 10 semanas. (5)

El tratamiento incluye el uso de aspirina en bajas dosis (81 mg al día), esta debe ser iniciada antes de la concepción, e interrumpida 4 semanas antes de la fecha prevista de parto, y reanudada después del parto durante toda la vida, combinada con heparina no fraccionada que debe ser continuada hasta al menos 6 semanas postparto. Esta ha sido la única combinación de tratamiento que para esta entidad ha probado aumentar significativamente las tasas

de nacimientos vivos alcanzando hasta un 75%, y reducir las tasas de aborto en un 54%, sin embargo, estos embarazos mantienen un alto riesgo de complicaciones durante todo su curso, por lo que deben ser vigilados estrictamente.

El uso de heparina de bajo peso molecular no reporta diferencias en eficacia ni seguridad al ser comparada con la heparina no fraccionada por lo que combinada con bajas dosis de aspirina puede ser usada en el tratamiento de estas pacientes y posee algunas ventajas ya que puede ser administrada una vez al día, causa menos trombocitopenia inducida por heparina, y se ha asociado con menor riesgo de osteoporosis inducida por heparina. El uso de corticosteroides o inmunoglobulina intravenosa no mejoran las tasas de nacimientos en pacientes con PGR asociado al síndrome antifosfolípido, y su uso más bien podría provocar un mayor riesgo de hipertensión gestacional y diabetes gestacional. (3) (45)

Alteraciones aloinmunes

Con respecto a estos factores aloinmunitarios, ya se mencionó que no existe evidencia clara aparte de diversas hipótesis y modestas asociaciones entre estos factores y la PGR, por lo que las pruebas para detectar estas condiciones no deben ser ofrecidas a parejas que estén siendo estudiadas por PGR. (5)

Así mismo, los tratamientos de inmunización de células paternas, donación de leucocitos de terceras partes, membranas trofoblásticas, e inmunoglobulina intravenosa no mejoran las tasas de recién nacidos vivos⁵ Sumado a la falta de soporte que demuestre resultados favorables, si existe una advertencia por parte de la FDA sobre los riesgos que conlleva la linfoterapia: anafilaxia, transmisión de infecciones (Citomegalovirus, Hepatitis Y C, sífilis), isoinmunización y reacciones injerto-huésped. Por lo tanto, este tipo de intervenciones solo deben utilizarse en el ámbito de investigación por personal debidamente autorizado. (4)

Factores anatómicos

Factores uterinos

a. Adquiridas

En las Adherencias uterinas confirmadas, se ha informado que la adhesiolisis disminuye significativamente las tasas de aborto espontáneo y es el tratamiento preferido para las mujeres con PGR (26), pero hasta la fecha no hay consenso en cuanto al método quirúrgico, los instrumentos y barreras físicas utilizados para prevenir la recurrencia y el tratamiento hormonal requerido para el endometrio, después de este tratamiento.

No hay evidencia que apoye el beneficio de la extirpación histeroscópica de miomas submucosos FIGO (0,1) o pólipos endometriales en mujeres con PGR; sin embargo, cuando es el único hallazgo patológico encontrado podría estar indicado reseccarlos por vía histeroscópica idealmente. (4)

b. Congénitos

El útero septado es el tipo más común de anomalías uterinas congénitas y está asociado con una posibilidad de aborto espontáneo. En el contexto de mujeres con PGR y útero septado, la resección histeroscópica del septo tiene efectos positivos (mejora las tasas de nacidos vivos), por lo tanto es una opción en estos casos. (6)

La metroplastía no se recomienda para el útero unicornio, es muy controvertida para el útero didelfo, y sólo se recomienda como último recurso para el útero bicorne. (48)

Finalmente, cabe señalar que para las mujeres con PGR secundaria a defectos anatómicos uterinos irreversibles, el uso de útero subrogado es una opción viable.

Insuficiencia cervical

Actualmente no hay una prueba objetiva satisfactoria que permita identificar esta etiología

en mujeres no embarazadas. El diagnóstico suele basarse en un historial de pérdidas del segundo trimestre, precedido por ruptura espontánea de membranas, o sin dolor dilatación cervical. (1)

Se recomienda el cerclaje cervical en la PGR entre las semanas 13 y 16 en aquellas pacientes que presentan una longitud del cérvix de 25mm o menor con una alta tasa de éxito. (4)

Endometritis Crónica

La etiología de la endometritis es más probable infecciosa, y existen muchos regímenes de tratamiento con antibióticos, uno de ellos es (Doxiciclina 200 mg por día durante 14 días), con informes de resultados favorables después del tratamiento.³⁸ Sin embargo, las publicaciones hasta la fecha, generan controversia sobre el impacto de la EC en el resultado reproductivo, y hay mucho menos acuerdo sobre la necesidad de una biopsia para confirmar la resolución del tratamiento dada la falta de resultados concluyentes. (3)

Se necesitan más investigaciones, incluyendo estudios prospectivos de observación y ensayos controlados aleatorios, para poder dar una recomendación en mujeres que cursan con PGR Y endometritis. (6)

Psicológicas

En relación a las causas de índole psicólogo, algunos estudios han demostrado que el apoyo psicológico es importante en parejas con PGR. Las sociedades internacionales recomiendan ofrecer cuidados de apoyo en clínicas dedicadas a parejas con PGR. (40)

Inexplicable

Tradicionalmente, la aspirina sola o en combinación con heparina ha sido prescrita en mujeres

con PGR idiopática con el objetivo de mejorar los resultados de la gestación. No obstante, los estudios demuestran que ninguna de estas intervenciones mejora las tasas de nacidos vivos en estas pacientes, por lo que el uso de este tratamiento empírico es innecesario y debería ser evitado. (3)

Es importante enfatizar que las pacientes con PGR inexplicable tienen un pronóstico excelente para un futuro resultado del embarazo sin intervención farmacológica, esta puede exceder de 50% a 60% según la edad materna y la paridad. (5)

ABREVIATURAS

MTHFR: Mutación de Metiltetrahidrofolato Reductasa.

SAF: Síndrome antifosfolípido.

APS: Síndrome antifosfolípido definido.

aCL: Anticuerpo anticardiolipina.

Anti-β2GP1: Glicoproteína-I anti-β2.

GPL: Unidades de IgG.

MPL: Unidades de IgM.

EC: Endometritis crónica.

PGT: Pruebas Genéticas de Preimplantación.

ADN: Ácido desoxirribonucleico.

FISH: Hibridación *in situ* con fluorescencia.

DFL: Deficiencia de la fase lútea.

BIBLIOGRAFIA

1. Toth B, Würfel W, Bohlmann M, et al. Recurrent miscarriage: Diagnostic and therapeutic procedures. Guideline of the DGGG, OEGGG and SGGG (S2k-Level, AWMF registry number 015/050). *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2018;78(4):364-381. doi:10.1055/a-0586-4568.
2. Niekerk EC Van, Chb MB, Sa DO, et al. An evidence-based approach to recurrent pregnancy loss. 2013;19(3):61-65. doi:10.7196/SAJOG.670.
3. Royal College Obstetricians and Gynaecologists (RCOG). The Investigation and Treatment of Couples with Recurrent First-trimester and Second-trimester Miscarriage. *R Coll Obstet Gynaecol.* 2011;(17):1-18. doi:10.4103/2230-8210.107834.
4. Society E, Reproduction H, November E, Early E, Guidline P, Group D. RECURRENT PREGNANCY LOSS NOVEMBER 2017 ESHRE Early Pregnancy Guideline Development Group Guideline of the European Society of Human Reproduction and Embryology. 2017;(November).
5. Practice T, Medicine R. Evaluation and treatment of recurrent pregnancy loss: a committee opinion. *Fertil Steril.* 2012;98(5):1103-1111. doi:10.1016/j.fertnstert.2012.06.048.
6. Nelen W, Lewis S, Goddijn M, et al. ESHRE guideline: recurrent pregnancy loss. *Hum Reprod Open.* 2018;2018(2):1-12. doi:10.1093/hropen/hoy004.
7. El Hachem H, Crepaux V, May-Panloup P, Descamps P, Legendre G, Bouet PE. Recurrent pregnancy loss: Current perspectives. *Int J Womens Health.* 2017;9:331-345. doi:10.2147/IJWH.S100817.
8. Sergio Ávila Darcia JGG. Aborto recurrente-revisión. *Asoc Costarric Med Leg y Discip Afines - Edición Virtual.* 2017;34 (1)(3):1-11. doi:10.1016/S0716-8640(10)70553-8.
9. Nybo Andersen A-M, Wohlfahrt J, Christens P, Olsen J, Melbye M. General practice Maternal age and fetal loss: population based register linkage study. *Br Med J.* 2000;320:1708-1712.
10. Clifford K, Rai R, Regan L. Future pregnancy outcome in unexplained recurrent first trimester miscarriage. *Hum Reprod.* 1997;12(2):387-389. doi:10.1093/humrep/12.2.387.
11. Peck JD, Leviton A, Cowan LD. A review of the epidemiologic evidence concerning the reproductive health effects of caffeine consumption: A 2000-2009 update. *Food Chem Toxicol.* 2010;48(10):2549-2576. doi:10.1016/j.fct.2010.06.019.
12. Sammaritano LR, Chakravarty EF. Reproductive Health. *Rheum Dis Clin North Am.* 2017;43(2):i. doi:10.1016/s0889-857x(17)30005-4.
13. Kesmodel U, Wisborg K, Olsen SF, Henriksen TB, Secher NJ. Moderate alcohol intake in pregnancy and the risk of spontaneous abortion. *Alcohol Alcohol.* 2002;37(1):87-92. doi:10.1093/alcalc/37.1.87.
14. Metwally M, Saravelos SH, Ledger WL, Li TC. Body mass index and risk of miscarriage in women with recurrent miscarriage. *Fertil Steril.* 2010;94(1):290-295. doi:10.1016/j.fertnstert.2009.03.021.
15. Suzumori N, Katano K, Kitaori T, Ozaki Y, Sugiura-Ogasawara M, Mizutani E. Abnormal embryonic karyotype is the most frequent cause of recurrent miscarriage. *Hum Reprod.* 2012;27(8):2297-2303. doi:10.1093/humrep/des179.
16. Hyde KJ, Schust DJ. Genetic considerations in recurrent pregnancy loss. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2015;5(3):1-18. doi:10.1101/cshperspect.a023119.

17. Uhrich S, Pettersen B, Baumeister L, et al. Genetic Evaluation and Counseling of Couples with Recurrent Miscarriage: Recommendations of the National Society of Genetic Counselors. *J Genet Couns.* 2005;14(3):165-181. doi:10.1007/s10897-005-3241-5.
18. Lewis SEM, Aitken RJ, Conner SJ, et al. The impact of sperm DNA damage in assisted conception and beyond: Recent advances in diagnosis and treatment. *Reprod Biomed Online.* 2013;27(4):325-337. doi:10.1016/j.rbmo.2013.06.014.
19. Nielsen GL, Møller M, Sørensen HT. HbA1c in early diabetic pregnancy and pregnancy outcomes: A Danish population-based cohort study of 573 pregnancies in women with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2006;29(12):2612-2616. doi:10.2337/dc06-0914.
20. Thangaratnam S, Tan A, Knox E, Kilby MD, Franklyn J, Coomarasamy A. Association between thyroid autoantibodies and miscarriage and preterm birth: Meta-analysis of evidence. *Bmj.* 2011;342(7806):1-8. doi:10.1136/bmj.d2616.
21. Hudecova M, Holte J, Olovsson M, Sundström Poromaa I. Long-term follow-up of patients with polycystic ovary syndrome: Reproductive outcome and ovarian reserve. *Hum Reprod.* 2009;24(5):1176-1183. doi:10.1093/humrep/den482.
22. Li TC, Spuijbroek MD, Tuckerman E et al. Endocrinological and endometrial factors in recurrent miscarriage. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol.* 2000;107(12):1471-1479.
23. Bauer KA, Douketis JD, Streiff M, et al. Guidance for the evaluation and treatment of hereditary and acquired thrombophilia. *J Thromb Thrombolysis.* 2016;41(1):154-164. doi:10.1007/s11239-015-1316-1.
24. Khalife D, Ghazeeri G, Kutteh W. Review of current guidelines for recurrent pregnancy loss: new strategies for optimal evaluation of women who may be superfertile. *Semin Perinatol.* 2019. doi:10.1053/j.semperi.2018.12.008.
25. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost.* 2006;4(2):295-306. doi:10.1111/j.1538-7836.2006.01753.x.
26. American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). Practice Bulletin Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists Early Pregnancy Loss. 2015:number 150.
27. Jaslow CR, Carney JL, Kutteh WH. Diagnostic factors identified in 1020 women with two versus three or more recurrent pregnancy losses. *Fertil Steril.* 2010;93(4):1234-1243. doi:10.1016/j.fertnstert.2009.01.166.
28. Deans R, Abbott J. Review of Intrauterine Adhesions. *J Minim Invasive Gynecol.* 2010;17(5):555-569. doi:10.1016/j.jmig.2010.04.016.
29. Saravelos SH, Yan J, Rehmani H, Li TC. The prevalence and impact of fibroids and their treatment on the outcome of pregnancy in women with recurrent miscarriage. *Hum Reprod.* 2011;26(12):3274-3279. doi:10.1093/humrep/der293.
30. Metwally M, Cheong YC, Horne AW. Surgical treatment of fibroids for subfertility. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;(11). doi:10.1002/14651858.cd003857.pub3.
31. Jaslow CR. Uterine Factors. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2014;41(1):57-86. doi:10.1016/j.ogc.2013.10.002.

32. Grimbizis GF, Camus M, Tarlatzis BC, Bontis JN, Devroey P. Clinical implications of uterine malformations and hysteroscopic treatment results. *Hum Reprod Update*. 2001;7(2):161-174. doi:10.1093/humupd/7.2.161.
33. Luis Ernesto Pérez A. *Infertilidad y Endocrinología Reproductiva. CUARTA.* (Universidad Militar Nueva Granada, ed.). Bogotá D.C./Colombia: Brand Studio; 2015.
34. Bouet P, Sc M, Hachem E, Sc M, Monceau E. Chronic endometritis in women with recurrent pregnancy loss and recurrent implantation failure : prevalence and role of of fi ce hysteroscopy and immunohistochemistry in diagnosis. 2016;105(1). doi:10.1016/j.fertnstert.2015.09.025.
35. Kolte AM, Olsen LR, Mikkelsen EM, Christiansen OB, Nielsen HS. Depression and emotional stress is highly prevalent among women with recurrent pregnancy loss. 2015;30(4):777-782. doi:10.1093/humrep/dev014.
36. Kutteh WH. Novel Strategies for the Management of Recurrent Pregnancy Loss. 2015;1(212).
37. Franssen MTM, Korevaar JC, Van Der Veen F, Leschot NJ, Bossuyt PMM, Goddijn M. Reproductive outcome after chromosome analysis in couples with two or more miscarriages: Case-control study. *Br Med J*. 2006;332(7544):759-762. doi:10.1136/bmj.38735.459144.2F.
38. Korevaar JC, van der Veen F, Bossuyt PMM, et al. Reproductive outcome after PGD in couples with recurrent miscarriage carrying a structural chromosome abnormality: a systematic review. *Hum Reprod Update*. 2011;17(4):467-475. doi:10.1093/humupd/dmr011.
39. Hirshfeld-cytron J, Sugiura-ogasawara M, Ph D, Stephenson MD, Sc M. Management of Recurrent Pregnancy Loss Associated with a Parental Carrier of a Reciprocal Translocation : A Systematic Review. 2011;1(212):470-481.
40. El Hachem H, Crepaux V, May-Panloup P, Descamps P, Legendre G, Bouet PE. Recurrent pregnancy loss: Current perspectives. *Int J Womens Health*. 2017;9:331-345. doi:10.2147/IJWH.S100817.
41. Carrell DT, Liu L, Peterson CM, et al. Archives of Andrology SPERM DNA FRAGMENTATION IS INCREASED IN COUPLES WITH UNEXPLAINED RECURRENT PREGNANCY LOSS. 2009;5016. doi:10.1080/01485010290099390.
42. Vidal F, Rodrigo L, Mı Y, Rubio C, Simo C, Remohı J. Incidence of sperm chromosomal abnormalities in a risk population : relationship with sperm quality and ICSI outcome. 2001;16(10):2084-2092.
43. Kaur R, Gupta K. Endocrine dysfunction and recurrent spontaneous abortion : An overview Hypersecretion of Luteinizing Hormone. 2016:79-83. doi:10.4103/2229-516X.179024.
44. Farrar D, Simmonds M, Bryant M, et al. Treatments for gestational diabetes : a systematic review and meta-analysis. 2017. doi:10.1136/bmjopen-2016-015557.
45. Lee GS, Park JC, Rhee JH, Kim JI. Etiologic characteristics and index pregnancy outcomes of recurrent pregnancy losses in Korean women. 2016;59(5):379-387.
46. Dm H, Ps R. Progestogen for preventing miscarriage (Review). 2013;(10). doi:10.1002/14651858.CD003511.pub3.www.cochranelibrary.com.
47. Silverman NS. Clinical Management Guidelines for Obstetrician – Gynecologists Inherited Thrombophilias in Pregnancy. 2018;132(138):18-34.
48. Brucker SY, Rall K, Campo R, Oppelt P, Isaacson K. Treatment of Congenital Malformations. 2011;1(212):101-112.

Endometriosis e infertilidad

Autor: Roberto Epifanio M.D.

Coautores: Ivonne Díaz Yamal M.D., Alfredo Celis M.D., Jorge Campos M.D. y Ricardo Pommer M.D.

Comité de Medicina Reproductiva, FLASOG 2015-2017

1. Introducción

La endometriosis, una de las enfermedades más comunes a las que se enfrenta el ginecólogo, se define como la presencia de estroma y glándulas endometriales en localizaciones ectópicas (fuera de la cavidad uterina). Se estima que afecta a 1-2 mujeres de cada 10 en edad reproductiva (1), llegando a ser tan elevado como el 50% de las mujeres con infertilidad y se estima que en todo el mundo existen 100 millones de mujeres con endometriosis (2), aunque se cree que puede ser mayor porque no todas las mujeres con endometriosis presentan síntomas.

2. Etiopatogenia

Las principales teorías etiopatogenias de la endometriosis son: 1) Menstruación retrógrada; 2) trasplantes hemáticos, linfáticos o iatrogénicos; 3) Metaplasia celómica (3).

3. Diagnóstico

Durante el ciclo menstrual, las hormonas estimulan al tejido endometrial, haciendo que crezca causando inflamación y la formación de tejido cicatricial lo que produce dolor (4). Las pacientes acuden por dolor, más frecuentemente dolor pélvico crónico, dolor menstrual (dismenorrea) o dolor durante o después de las relaciones sexuales (dispareunia), aunque existen otros síntomas menos comunes como fatiga, movimientos intestinales dolorosos durante la menstruación, dolor en la parte baja de la espalda también pueden presentarse al médico por problemas de subfertilidad o una combinación de estos problemas, sin embargo también se puede sospechar de la enfermedad al examen físico o con estudios de imágenes (5). Dismenorrea es el síntoma más comúnmente reportado, estudios lo fijan en el 62% de las pacientes, seguido de dolor pélvico crónico en el 57%, dispareunia profunda en el 55%, molestias intestinales cíclicas 48%, infertilidad 40% y dismenorrea incapacitante 28% (6).

La endometriosis se encuentra más frecuentemente en la región pélvica, es decir, en los ovarios, el útero y el intestino. En casos raros se puede encontrar en otras partes del cuerpo como el pulmón o el cerebro (7).

El diagnóstico clínico de endometriosis es difícil debido a que sus síntomas son comunes en otras causas de dolor pélvico. (7) La sospecha diagnóstica de endometriosis se basa en la historia de la paciente, los síntomas y signos, y se corrobora por el examen físico, técnicas de imagen y finalmente se comprueba mediante histología de una biopsia tomada vía vaginal o de lesiones durante la laparoscopia. El reconocimiento solo visual de las lesiones, tiene muchos falsos positivos. Precisamente esa dificultad es uno de los factores que ocasiona un retraso en el diagnóstico y manejo de la endometriosis, llegando a describirse un retraso de 8.3 años. (8)

La ultrasonografía es la herramienta de primera línea ante la sospecha de endometriosis. Permite la

detección de quistes endometriósicos (endometriomas) y otros desórdenes tipo fibromas uterinos.

La ultrasonografía transvaginal ha mostrado alta sensibilidad (91%) y especificidad (98%) en el diagnóstico de endometriosis con componente rectal y afección de intestinal. (9) La nueva herramienta 3D requiere mayor experiencia y entrenamiento para su realización e interpretación. Se cuentan con pocos estudios en la actualidad que verifiquen su utilidad, sin embargo los resultados iniciales son esperanzadores.

No se ha demostrado la utilidad de pruebas de sangre, sin embargo existen pruebas que pueden ser de utilidad para monitoreo de la enfermedad y seguimiento terapéutico (10):

- i. CA-125: puede elevarse en la endometriosis pero no tiene valor diagnóstico ya que tiene una sensibilidad de 28% y una especificidad de 90%, puede ser útil para monitoreo de enfermedad y seguimiento terapéutico.
- ii. CA-19.9: tiene sensibilidad inferior al CA-125, pero puede ser útil para medir la severidad de la enfermedad. (11)
- iii. Interleucina-6: es más sensible y específica que el CA-125. (11)
- iv. Factor de Necrosis Tumoral- α : es más sensible y específico, pero su obtención es invasiva. (11)
- v. Urocortina plasmática: logra diferenciar endometriomas de otras masas ováricas benignas. (11)

La resonancia magnética no se recomienda de forma rutinaria para el diagnóstico de la endometriosis, es poco específica ya que se dificulta diferenciar las lesiones endometriósicas del tejido graso circundante, sin embargo, pudiera ser de utilidad al igual que otros estudios como colonoscopia, cistoscopia y ultrasonido rectal cuando se sospecha de endometriosis profunda o con compromiso de otros órganos.

Diagnóstico diferencial

- i. Dismenorrea:
 1. Miomatosis Uterina

2. Adeniosis
 3. Estenosis cervical
 4. Infección
- ii. Dispareunia:
1. Causas gastrointestinales (constipación, intestino irritable)
 2. Infección vaginal o pélvica
 3. Causas urinarias (síndrome uretral, síndrome de vejiga dolorosa)
 4. Causas musculares (relajación pélvica, espasmo elevador)
 5. Congestión vascular pélvica
 6. Falta de lubricación
- iii. Dolor Pélvico Generalizado:
1. Endometritis
 2. Neoplasias
 3. Torsión ovárica
 4. Enfermedad Pélvica Inflamatoria
 5. Causas no ginecológicas
 6. Adherencias pélvicas

Muchas mujeres que tienen endometriosis documentada presentan dolor durante el examen pélvico y durante el coito; sin embargo, los síntomas varían de mujer a mujer y pueden semejar otras enfermedades. (12) La intensidad del dolor que presenta una mujer no siempre se relaciona con el tamaño o la extensión de los implantes endometriales. (12) La Sociedad Americana de Medicina de la Reproducción clasifica a la endometriosis según la extensión de las lesiones endometriósicas en cuatro grupos: estadio I para enfermedad mínima, estadio II para leve, estadio III para moderada y estadio IV para enfermedad severa. (13) Algunas mujeres no tienen síntomas y descubren que tienen endometriosis después de una evaluación por infertilidad. (7)

Laparoscopia

Se mantiene como el estándar de oro para el diagnóstico de la endometriosis en la práctica clínica, con una sensibilidad de 97% y especificidad de

77%, sin embargo hay variables a tomar en cuenta como por ejemplo costos, ser invasiva, que pueden dificultar su realización o limitar su uso y por supuesto no está exenta de complicaciones. (14) Si bien hoy en día la laparoscopia diagnóstica se cataloga como un procedimiento menor, se ha descrito un riesgo de 8.9% de complicaciones en procedimientos menores o mayores de este tipo. (14) Al realizarla se debe documentar el tipo, localización y extensión de todas las lesiones y adherencias.

Son indicaciones de laparoscopia un examen clínico anormal, tratamiento médico fallido y sospecha de otras lesiones o involucramiento de otros órganos, que requieran su manejo, lo cual permitirá eliminar el error diagnóstico, confirmar por histopatología y realizar el manejo quirúrgico y médico adecuado posteriormente.

Es importante conocer que no existe correlación entre la extensión, localización de las lesiones y dolor. El tratamiento debe ser la excéresis de las lesiones, ya que ha demostrado mejores resultados con respecto a la coagulación o vaporización de las mismas

4. Objetivos del tratamiento

Desde la perspectiva de la mujer, el propósito principal del tratamiento es la reducción del dolor causado por la endometriosis. La primera línea de terapia incluye AINES (Anti-Inflamatorios No Esteroides) que ofrecen analgesia de corto plazo, sin embargo no controlan la progresión de la enfermedad; anticonceptivos orales como manejo continuo y por supuesto las terapias que ocasionan un estado hipoestrogénico constante como los Agonistas de la Hormona liberadora de Gonadotropinas (GnRH-a), andrógenos (p.ej. danazol), y progestinas. Ninguna alternativa de tratamiento puede ser considerada ideal, en parte por los efectos secundarios.

Los objetivos del tratamiento debe ser la eliminación de las lesiones endometriósicas y la prevención de las recidivas, este último parece ser

el talón de Aquiles de la práctica ginecológica. Aunque la realización de Laparoscopia no es obligatoria antes de empezar el tratamiento médico del dolor pélvico crónico, si permite estratificar el grado y compromiso de la endometriosis y tratamiento quirúrgico. La patología per se exige tratamiento debido a su asociación a dolor pélvico e infertilidad, lo que requiere control y además se trata de una enfermedad progresiva por tanto, el manejo debe ser continuo. Se debe sospechar de endometriosis en casos de dismenorrea severa que no responde a Antinflamatorios No Esteroideos (AINES) o con la presencia de dolor con sensibilidad pélvica, nodulaciones a la palpación de los ligamentos uterosacros, septum rectovaginal o la presencia de quiste ovárico de aspecto típico de endometrioma.

Desgraciadamente, la eliminación quirúrgica o la supresión mediante medicamentos de los implantes endometriósicos con frecuencia solo consigue una remisión temporal de la enfermedad. La tasa de recidiva es de aproximadamente 5-20% anual, llegando a tasas acumuladas del 40% al cabo de 5 años. (15)(16)(17)(18)

El uso de fármacos constituye pieza fundamental en el tratamiento postoperatorio complementario al tratamiento quirúrgico de la endometriosis para el manejo del dolor y disminuir recidivas, especialmente en pacientes con dolor refractario a cirugía. ESHRE Guideline: management of women with endometriosis Hum Reproduction Vol 29-400-12: 2014)

a. Tratamiento farmacológico

La endometriosis es una enfermedad dependiente de estrógenos y, por lo tanto, el tratamiento hormonal tiene por finalidad la supresión de la síntesis de estrógenos, induciendo la atrofia de los implantes endometriales ectópicos o interrumpiendo el ciclo de estimulación y sangrado. Los implantes endometriósicos reaccionan a los esteroides sexuales de modo similar, pero no idéntico, al endometrio eutópico normalmente estimulado. El uso de dietilestilbestrol, de metiltestosterona o de otros

andrógenos ya no se recomienda, debido a su falta de eficacia, a sus significativos efectos secundarios, y al riesgo para el feto, en caso de que la paciente se quede embarazada durante el tratamiento. Una nueva generación de inhibidores de la aromataza, de reguladores de receptores de estrógenos y de antagonistas de la progesterona puede representar nuevas opciones de terapia hormonal. Además, progresos recientes en la comprensión de la patogenia de la endometriosis han permitido el desarrollo de nuevos fármacos que actúan en el proceso inflamatorio, en la angiogénesis y en la actividad de la metaloproteinasa, de modo que pueden prevenir o inhibir el desarrollo de la endometriosis.

i. Anticonceptivos orales

La manipulación del ambiente hormonal es la base del tratamiento medicamentoso de la endometriosis. El uso continuo de anticonceptivos orales combinados monofásicos de baja dosis fue empleado para la inducción de pseudoembarazo, caracterizado por amenorrea y la decidualización del tejido endometrial (19) que ha mostrado eficacia en la reducción del dolor pélvico y la dismenorrea en un 60-95%. (20)(21)

ii. Progestágenos

Su efecto de decidualización del tejido endometrial previo a la atrofia los hace la primera elección. El *acetato de medroxiprogesterona* (MPA) ha sido el fármaco más estudiado, y es eficaz en el alivio del dolor con dosis iniciales de 30 mg/día; la necesidad del aumento de la misma depende de la respuesta clínica y los patrones de sangrado. (22) El MPA (150 mg), administrado por vía intramuscular cada 3 meses, es también eficaz en el tratamiento del dolor asociado a la endometriosis, pero no está indicado en las mujeres infértiles porque induce una amenorrea profunda y la anovulación, siendo necesario tras terminar el tratamiento un periodo variable para la reanudación de los ciclos ovulatorios.

El *acetato de mesogestrel* ha sido administrado en dosis diarias de 40 mg, obteniéndose buenos

resultados. Otras estrategias terapéuticas han incluido la *dihidrogesterona* (20-30 mg diarios) y el *Linestrenol* (10 mg/día).

El *Acetato de Noretindrona* en dosis de 5 a 20 mg diarios ha sido efectivo en la mayoría de pacientes para mejorar la dismenorrea y el dolor pélvico crónico. (23)

El *dienogest* es una progestina con actividad selectiva de 19-nortestosterona y progestacional. En dosis de 2 mg se ha demostrado ser superior para el dolor pélvico y dismenorrea relacionado a endometriosis comparado con placebo e igual de efectivo que los análogos de GnRH. (24)(25)

Los efectos secundarios de los progestágenos incluyen mareos, aumento de peso, retención de líquidos y sangrados irregulares debidos a la hipoestrogenemia.

iii. Agonistas GnRH (Agonistas de la Hormona Liberadora de Gonadotrofinas)

Para las mujeres que no responden a los tratamientos previos con anticonceptivos continuos, progestágenos o tienen recurrencia de síntomas luego de mejoría inicial. Se deben considerar como segunda línea de tratamiento y la adición de estrógenos *add-back* elimina los efectos secundarios negativos de la hipoestrogenemia pero sobretodo la pérdida de densidad ósea.

iv. Sistema endouterino con liberación de progestágenos

El levonorgestrel una progestina potente derivada de 19-nortestosterona ha sido demostrado que tiene un efecto antiestrógeno potente en el endometrio. Un dispositivo intrauterino que libera 20 µg/d de levonorgestrel localmente en la pelvis, que resulta en la atrofia endometrial y amenorrea en aproximadamente el 60% de los pacientes sin suprimir la ovulación. Sus ventajas incluyen, la duración de 5 años sin la necesidad de reemplazarlo, y ante cualquier complicación o efectos secundarios

se soluciona con removerlo. Adicionalmente, su alta concentración de progesterona en la pelvis garantiza óptimo efecto local y sus pocos niveles de progesterona a nivel sistémico, disminuye los posibles efectos secundarios sistémicos. Las desventajas incluyen una tasa de expulsión de 5% y de infección pélvica de 1,5%.

v. Danazol

Es un andrógeno débil capaz de suprimir la secreción de gonadotrofinas e inducir amenorrea, fue el tratamiento predominante hace dos décadas. Efectivo para el manejo del dolor pélvico secundario a endometriosis, sin embargo está asociado a efectos secundarios importantes por su efecto androgénico como ganancia de peso, acné, hirsutismo, atrofia mamaria y algunas veces virilización.

vi. Inhibidores de Aromatasa

Su uso sigue siendo experimental en el manejo médico de la endometriosis y se basa en el conocimiento de que el tejido endometrial ectópico expresa enzimas aromatasa y son capaces de producir su propio estrógeno incluso en ausencia de estímulo con gonadotrofinas.

b. Tratamiento quirúrgico

El tratamiento quirúrgico de la endometriosis está indicado en los siguientes grupos de pacientes:

- i. Pacientes con dolor pélvico que no responden a tratamiento médico o tiene contraindicado el mismo (La principal indicación quirúrgica es la presencia de dolor como manifestación sintomática)
- ii. Que presentan cuadro agudo de dolor de origen anexial sea por torsión o ruptura de quiste endometriósico.
- iii. Que presentan enfermedad severa que envuelve otros órganos como vejiga, intestino, uréteres o nervios pélvicos.

El manejo quirúrgico puede dividirse en dos: cirugía *conservadora* o *definitiva*, la primera con la

intención de restaurar la anatomía normal y mejorar el dolor, suele realizarse en mujeres en edad reproductiva con deseo gestacional futuro. Se utiliza la ablación directa, lisis o excisión de las lesiones, interrupción de las vías nerviosas, remoción de endometriomas ováricos o de lesiones que invaden órganos vecinos. En caso de infiltración rectovaginal es importante hacer una aproximación multidisciplinaria garantizando la presencia de un ginecólogo con experiencia en cirugía mínimamente invasiva al igual que cirujano general y urólogo.

En el caso de los endometriomas e infertilidad, la primera línea de manejo para el dolor es la cirugía conservadora representada por la cistectomía, que en comparación con la ablación mostró tasas de embarazo del 54% vs 17% respectivamente, al igual que disminución en las tasas de recurrencia y de dolor pélvico crónico. (26)

La cirugía definitiva, representada por la ooforectomía, se deja para pacientes con endometriomas recurrentes, con paridad satisfecha, mujeres postmenopáusicas y en aquellas que se sospeche malignidad ante la presencia de una masa (27). Por otro lado realizar Ooforectomía bilateral para inducir menopausia incluyendo la remoción del útero y trompas de Falopio así como la excisión de los nódulos y lesiones endometriósicas visibles, se suele recomendar en mujeres con dolor y síntomas a pesar de manejo conservador, y sobretodo que no desean embarazos futuros o presentan patologías concomitantes como Miomatosis uterina o menorragia. (45)(46)

Los endometriomas ováricos confirman la presencia de enfermedad severa y representan un reto en el manejo. (28) Es muy importante conocer el deseo gestacional a futuro de la paciente, para tomar la mejor decisión con respecto al manejo de los endometriomas. Se ha evidenciado que existe un compromiso de la reserva ovárica en aquellas pacientes que presentan endometriomas determinado por factores pronósticos como la edad y la presencia de cirugías previas. (29) En julio de 2018,

un estudio observacional prospectivo quiso evaluar si la disminución de la reserva ovárica es progresiva en ausencia de una intervención (endometrioma) y es de mayor magnitud que el declive natural a lo largo del tiempo, encontrando que la media del nivel de AMH en suero en el reclutamiento fue de 2.83 (0.70-4.96) ng/ mL en el grupo de endometrioma y de 4.42 (2.26- 5.57) ng/mL en el grupo de control. El porcentaje medio de disminución en el nivel de AMH en suero fue del 26,4% (11,36% a 55,41%) en el grupo de endometrioma y del 7,4% (11,98%, 29,33%) en los grupos de control. Concluyeron que las mujeres con endometrioma experimentan una disminución progresiva en los niveles séricos de AMH, que es más rápido que en las mujeres sanas. (30) Por otro lado hay estudios que demuestran el impacto de los endometriomas en los resultados de técnicas de reproducción asistida indicando que las mujeres con endometriomas tienen menor recuento folicular antral y menor cantidad de ovocitos recuperados en un ciclo de estimulación ovárica requiriendo mayor cantidad de dosis de medicamento en comparación con las pacientes sin endometriomas. De igual forma al comparar las pacientes que fueron llevadas a procedimiento quirúrgico, se evidencia menor cantidad de ovocitos recuperados y mayor uso de dosis de medicamentos con iguales tasas de embarazo clínico y de recién nacido vivo. (31)

Las opciones de manejo incluyen excisión de la pared del quiste o coagulación del lecho del quiste, sin embargo esta última no ha mostrado ser superior a la excisión de la lesión para el manejo del dolor pélvico, al igual que en las tasas de recurrencia y otra sintomatología. (32) Si bien existen beneficios con la excisión de endometriomas, la técnica ha sido asociada con la remoción inadvertida de tejido ovárico sano. (33) La recurrencia se describe en un 30% de los casos de endometriomas operados (34), la supresión hormonal postoperatoria ha demostrado disminuir la recurrencia y mejor manejo del dolor. (35)

Otras intervenciones para mejorar el dolor asociado a endometriosis han sido descritas, como la

ablación de los nervios uterosacros pero que en revisiones bibliográficas no ha mostrado efectividad para el manejo de dolor pélvico. (36) La interrupción de los nervios presacros (neurectomía presacra) ha demostrado mejoría del dolor en la línea media en pacientes con endometriosis. (37)

ii. Manejo quirúrgico de infertilidad asociado a endometriosis

El tratamiento quirúrgico de la infertilidad causada por endometriosis consiste en la remoción quirúrgica del tejido endometrial ectópico con el objeto de restaurar la anatomía pélvica o directamente una técnica de Reproducción Asistida.

La vía de elección en la medida de lo posible se prefiere la Laparoscópica por sus beneficios como por ejemplo: hospitalización más corta, más rápida recuperación postoperatoria, menores adherencias y menor grado de complicaciones. (38)

La adhesiolisis se realiza para restablecer la anatomía normal tanto como sea posible. Con respecto al manejo de los focos endometriósicos, la técnica de excisión o ablación no han mostrado diferencias con respecto a resultados gestacionales, así como tampoco el uso de láser vs electrocirugía. (39)

Según las recomendaciones de la ESHRE, en mujeres con endometriosis estadio I y II según ASRM, los médicos deberían realizar laparoscopia operatoria sobre diagnóstica, lo que mejora las tasas de embarazo. De igual forma en estadios III y IV, se debe realizar laparoscopia operatoria con evidencia de un aumento en las tasas de embarazo espontáneo vs el manejo expectante.

Se recomienda llevar a cirugía a las mujeres muy sintomáticas, aquellas con una reserva ovárica intacta, quistes unilaterales y grandes, y debe considerarse para quistes con características radiológicas y clínicas sospechosas. Por el contrario se debe ofrecer una técnica de reproducción asistida previo a un procedimiento quirúrgico a aquellas pacientes asintomáticas, mujeres en edad reproductiva

avanzada, aquellas con reserva ovárica reducida, endometriomas bilaterales o antecedentes de cirugía ovárica previa. (40)

iii. Tratamiento médico de infertilidad relacionado a endometriosis

La prevalencia de endometriosis en pacientes infértiles varía de 25-50% comparado con el 5% de las pacientes fértiles. El conocimiento completo sobre las causas que ocasionan infertilidad es aún distante, sin embargo, distorsión de la anatomía pélvica por adherencias, ocasionando un bloqueo mecánico de las trompas de Falopio o anormal liberación del óvulo por parte del ovario podrían explicar las causas de esterilidad en pacientes con endometriosis más avanzada.

El tratamiento hormonal para suprimir la función ovárica con el objeto de mejorar la fertilidad en endometriosis mínima o leve no es efectiva al igual que su uso pre o postoperatorio ya que no existe evidencia científica que mejore las tasas en comparación con la cirugía sola.

Existen alguna evidencia en estudios randomizados controlados que muestran mejora en las tasas de embarazo utilizando inseminación artificial con estimulación ovárica controlada (41).

Se describe menores tasas de éxito en pacientes con endometriosis comparado con aquellas con otros diagnósticos (42). Sin embargo, varios estudios muestran beneficio del uso de 3 meses de Agonistas GnRH previo a una Fecundación *In Vitro*. (43)(46).

5. Perspectiva actual

En un estudio realizado en el 2014 de corte transversal en Victoria–Australia, publicado por Young y Co (44) donde por medio de encuestas efectuadas a 26 pacientes con diagnóstico de endometriosis de cómo entendían su experiencia con la patología y la atención médica asociada desde su perspectiva, afirmó que muchas mujeres buscan ser

diagnosticadas por el profesional ya sea por referir dolor o por las dificultades de concepción. Muchas de estas mujeres al ser informadas de las repercusiones posibles de la endometriosis, según el grado del mismo, en cuanto a fertilidad se refiere, las lleva a cuestionarse sobre el futuro reproductivo y posibles medidas a tomar, por ejemplo la congelación de ovocitos, si no está en el momento interesada en la gestación. También, se les ofrece intervenciones de la fertilidad tales como la estimulación de la ovulación y la recuperación de los ovocitos (45) (46), semen de donante (para mujeres sin pareja) y procedimientos tales como inseminación intrauterina y fecundación *in vitro* (47)(46).

En algunas ocasiones los tratamientos sugeridos es la concepción misma (con la paradoja de que muchas mujeres consultan por infertilidad) y la histerectomía (para aliviar síntomas como el sangrado menstrual abundante y dismenorrea). (45)(46) Estas propuestas dependen de la situación personal, familiar, económica y mental de la paciente, además por que se debe

tener en cuenta que el embarazo, el parto y la crianza acarrearán cargas físicas, emocionales y financieras para las mujeres (sobre todo los que tienen una enfermedad crónica), es cuestionable, incluso potencialmente dañinos, para recomendar el embarazo como un “tratamiento”. Por lo tanto siempre que se ofrezca un plan de tratamiento debe sopesarse los riesgos y beneficios para cada mujer teniendo en cuenta su edad y paridad. (46)

Al parecer las experiencias de las mujeres con endometriosis, que reciben información y tratamiento por sus médicos y asesoría en cuanto a fertilidad evidencia ciertas limitaciones.(46) Las mujeres valoran la experiencia clínica de sus médicos y sugieren medidas para mejorar la forma en que se comunica el conocimiento, dentro de lo cual incluya explicaciones de las posibilidades de concepción y las implicaciones de las pruebas de fertilidad, reconociendo las diferencias de opinión entre los profesionales de la salud y siempre reconociendo los diferentes puntos de vista de las pacientes.

ABREVIATURAS

- Aines:** Anti-Inflamatorios No Esteroideos
- MPA:** Acetato de medroxiprogesterona
- GnRH:** Hormona liberadora de gonadotropina
- HAM:** Hormona antimulleriana
- ESHRE:** Sociedad Europea de Reproducción Humana
- ASRM:** Sociedad Americana de Medicina Reproductiva
- TRA:** Terapia de Reproducción Asistida
- FIV:** Fertilización *In Vitro*

BIBLIOGRAFÍA

1. Waller KG, Lindsay P, Curtis P, Shaw RW. The prevalence of endometriosis in women with infertile partners. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1993;48:135–9.
2. World Endometriosis Research Foundation. Press release: 100 million women in the prime of their lives have endometriosis which has a higher socio-economic impact than migraine and Crohn's disease. New study to assess societal costs commences today. 31 August 2009. Available at: <http://www.eshre.eu/01/default.aspx?pageid=806> Last accessed September 2010.
3. Peroff L, Glass RH, Kase NG. Endometriosis. *Clinical Gynecologic and Infertility*, Sixth Ed. Lippincott Williams & Wilkins 1999; 1057-1073.
4. Taylor M. Endometriosis - A missed malady. *Aorn Journal* 2003;77:297-313.
5. Kennedy S, Bergqvist A, Chapron C et al. ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis. *Hum Reprod* 2005;20:2698–2704.
6. Bellelis P, Dias JA, Jr., Podgaec S, Gonzales M, Baracat EC and Abrão MS. Epidemiological and clinical aspects of pelvic endometriosis—a case series. *Rev Assoc Med Bras* 2010; 56:467–471.
7. Jackson B & Telner DE. Managing the misplaced approach to endometriosis. *Canadian Family Physician* 2006;52:1420-1424.
8. Hummelsjoj L. Endometriosis: the patient's perspective. *Women's Health Medicine* 2005;2.
9. Hudelist, English J, et al. Diagnostic accuracy of transvaginal ultrasound for non-invasive diagnosis of bowel endometriosis: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011 Mar;37(3):257-63. doi: 10.1002/uog.8858
10. Schenken, R.S.e.a. UpToDate. in Uptodate (ed. Rose, B.D.) (Waltham, MA, 2012).
11. Gynecologists, R.C.o.O.a. The Investigations and Management of Endometriosis. (2008).
12. Hummelshoj L. Update on Endometriosis. *Women's Health* 2006;2:53-56.
13. American Society for Reproductive Medicine. Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis: 1996. *Fertil Steril* 1997; 67: 817–821.
14. Chapron C, Fauconnier A, Goffinet F, Breart G, Dubuisson JB. Laparoscopic surgery is not inherently dangerous for patients presenting with benign gynecologic pathology: results of a meta-analysis. *Hum Reprod* 2002;17:1334–42.
15. Fedele L, Bianchi S, DiNola G, Landiani M, Busaca M, Vignali M. The recurrence of endometriosis. *Am NY Acad Sci*, 1994; 734: 358-364.
16. Busaca M, Marana R, Caruana P, Candiani M, Muzzi L, Calia C, Bianchi S. Recurrence of ovarian endometrioma after Laparoscopic excision. *Am J Obstet Gynecol*, 1999; 180: 519-523.
17. Schindler AE, Foerting P, Kienle E, Regidor PA. Early treatment of endometriosis with GnRH-agonists: impact on time to recurrence. *Eur J Obstet Gynecol*, 2000: 93:123-125.
18. Walker KG, Shaw MD. Gonadotropin-releasing hormone analogues for the treatment of endometriosis: long term follow up. *Fertil Steril* 1993; 59:511-515.
19. Kistner RW. The treatment of endometriosis by inducing pseudo-pregnancy with ovarian hormones: a report of fifty-eight cases. *Fertil Steril* 1959; 10:539-556.
20. Dawood MY. Endometriosis. In: *Gynecologic Endocrinology*. Gold JJ, Josimovich JB (eds.) New York, Plenum 1987:387-404.

21. Dmowski WP, Endometriosis In:Office Gynecology. Glass RH(ed.) Baltimore, Williams & Wilkins 1987:317-336.
22. Moghissi KS, Boyce CR. Management of pelvic endometriosis with oral medroxyprogesterone-acetate. *Obstet Gynecol*, 1976;47:265-67.
23. Muneyyirci-Delate O, Karacan M. Effect of norethindrone acetate in the treatment of symptomatic endometriosis. *Int J Fertil Womens Med* 1998;43:24–7.
24. Strowitzki T, Marr J, Gerlinger C, Faustmann T, Seitz C. Dienogest is as effective as leuprolide acetate in treating the painful symptoms of endometriosis: a 24-week, randomized, multicentre, open-label trial. *Hum Reprod* 2010;25:633–41.
25. Harada T, Momoeda M, Taketani Y, Aso T, Fukunaga M, Hagino H, et al. Dienogest is as effective as intranasal buserelin acetate for the relief of pain symptoms associated with endometriosis—a randomized, double-blind, multicenter, controlled trial. *Fertil Steril* 2009:675–81.
26. Hart RJ, Hickey M, Maouris P, Buckett W. Excisional surgery versus ablative surgery for ovarian endometriomata. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; CD004992
27. Laughlin-Tommaso SK, Stewart EA, Grossardt BR, et al. Incidence, time trends, laterality, indications, and pathological findings of unilateral oophorectomy before menopause. *Menopause* 2014; 21:442.
28. Chapron C, Pietin-Vialle C, Borghese B, Davy C, Foulot H, Cho pin N. Associated ovarian endometrioma is a marker for greater severity of deeply infiltrating endometriosis. *Fertil Steril* 2009;92:453–7. Epub 2008 Aug 9.
29. RYAN CRANNEY, An update on the diagnosis, surgical management, and fertility outcomes for women with endometrioma. *Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica* 96 (2017) 633–643 U. Leone Roberti Maggiore et al. / *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 209 (2017) 81–85
30. Isil Kasapoglu, M.D.,a Baris Ata, M.D., M.C.T.,b Ozlem Uyaniklar, M.D.,a Ayse Seyhan, M.D.,-cAdnan Orhan, M.D.,a Sule Yildiz Oguz, M.D.,c and Gurkan Uncu, M.D. Endometrioma-related reduction in ovarian reserve: a prospective longitudinal study. *Fertil Steril* 2018;110:122–7.
31. Hamdan^{1,2,3}, G. Dunselman⁴, T.C. Li⁵, and Y. Cheong^{1,3,*} The impact of endometrioma onIVF/ICSI outcomes: a systematicreview and meta-analysis. *Human Reproduction Update*, Vol.0, No.0 pp. 1–17, 2015
32. Hart RJ, Hickey M, Maouris P, Buckett W. Excisional surgery versus ablative surgery for ovarian endometriomata. *Cochrane Data base Syst Rev* 2008 Apr 16;(2):CD004992.
33. Matsuzaki S, Houille C, Darcha C, Pouly JL, Mage G, Canis M. Analysis of risk factors for the removal of normal ovarian tissue during laparoscopic cystectomy for ovarian endometriosis. *Hum Reprod* 2009;24:1402–6. Epub 2009 Feb 26.
34. Koga K, Takemura Y, Osuga Y, Yoshino O, Hirota Y, Hirata T, et al. Recurrence of ovarian endometrioma after laparoscopic excision. *Hum Reprod* 2006;21:2171–4. Epub 2006 Apr 27.
35. Seracchioli R, Mabrouk M, Manuzzi L, Vicenzi C, Frascà C, Elmakky A, et al. Post-operative use of oral contraceptive pills for prevention of anatomical relapse or symptom-recurrence after conservative surgery for endometriosis. *Hum Reprod* 2009;24:2729–35. Epub 2009 Jul 22.

36. Daniels J, Gray R, Hills RK, Lathe P, Buckley L, Gupta J, et al.; LUND Trial Collaboration. Laparoscopic uterosacral nerve ablation for alleviating chronic pelvic pain: a randomized controlled trial. *JAMA* 2009;302:955–61.
37. Zullo F, Palomba S, Zupi E, Russo T, Morelli M, Sena T, et al. Long-term effectiveness of presacral neurectomy for the treatment of severe dysmenorrhea due to endometriosis. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2004;11:23–8.
38. Fuller J, Ashar BS, Carey-Corrado J. Trocar-associated injuries and fatalities: an analysis of 1399 reports to the FDA. *J Minim Invasive Gynecol* 2005;12:302–7.
39. Marcoux S, Maheux R, Bérubé S. Laparoscopic surgery in infertile women with minimal or mild endometriosis. Canadian Collaborative Group on Endometriosis. *N Engl J Med* 1997;337:217–22.
40. ESHRE guideline: management of women with endometriosis†. *Human Reproduction*, Vol.29, No.3 pp. 400–412, 2014 The Effect of Surgery for Endometriomas on Fertility. 2017 Royal College of Obstetricians and Gynaecologists
41. Tummon IS, Asher LJ, Martin JS, Tulandi T. Randomized controlled trial of superovulation and insemination for infertility associated with minimal or mild endometriosis. *Fertil Steril* 1997;68:8–12.
42. Barnhart K, Dunsmoor-Su R, Coutifaris C. Effect of endometriosis on *in vitro* fertilization. *Fertil Steril* 2002;77:1148–55.
43. Sallam HN, Garcia-Velasco JA, Dias S, Arici A. Long-term pituitary down-regulation before *in vitro* fertilization (IVF) for women with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006 Jan 25;(1):CD004635.
44. Young K, Fisher J, Kirkman M. Endometriosis and fertility: women’s accounts of healthcare. *Human Reproduction*, Vol.31, No.3 pp. 554–562, 2016.
45. Dunselman GAJ, Vermeulen N, Becker C, Calhaz-Jorge C, D’Hooghe T, De Bie B, Heikinheimo O, Horne AW, Kiesel L, Nap A et al. ESHRE guideline: Management of women with endometriosis. *Hum Reprod* 2014;29: 400 – 412.
46. Young K, Fisher J, Kirkman M. Endometriosis and fertility: women’s accounts of healthcare. *Human Reproduction*, Vol.31, No.3 pp. 554–562, 2016.
47. Hamdan M, Omar SZ, Dunselman G, Cheong Y. Influence of endometriosis on assisted reproductive technology outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2015;125:79 –8.

Infecciones de transmisión sexual y sus implicaciones reproductivas

Autores: Saúl Barrera M.D. y Roberto Epifanio M.D.

Coautores: Ivonne Díaz Yamal M.D., Alfredo Celis M.D., Jorge Campos M.D., Ricardo Pommer M.D. y Saúl Barrera M.D.

Comité de Medicina Reproductiva, FLASOG 2015-2017

Las infecciones de transmisión sexual (ITS) son de gran preocupación para los especialistas en reproducción, principalmente el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) tipos 1 y 2 y los virus de la hepatitis B (VHB) y C (VHC); ya que causan infecciones incurables que pueden transmitirse a la descendencia. Otros virus de transmisión sexual de relevancia son el virus de la hepatitis A (HAV), los virus linfotrópicos de células T humanas (HTLV) I y II, el virus del papiloma humano (HPV) y varios miembros de la familia del virus del herpes: el virus de Epstein-Barr (EBV), el citomegalovirus (CMV), virus del herpes simple 2 (HSV-2) y el virus del herpes humano (HHV) tipos 6 y 8. (1)

Estos pacientes con enfermedades virales crónicas de transmisión sexual desean hijos a tasas similares a las de la población general. Actualmente existen opciones para disminuir tanto la transmisión vertical como entre parejas cuando son serodiscordantes (2). La creciente cantidad de parejas infectadas por estas enfermedades en edad reproductiva ha generado gran interés en establecer estrategias médicas que permitan cumplir su deseo reproductivo (3), y la práctica de la reproducción asistida se ha adaptado a esta necesidad, permitiendo la realización de tratamientos en estos pacientes.

Estas enfermedades virales crónicas han sido un motivo de preocupación para los especialistas en reproducción asistida (TRA), tanto por la transmisión a la descendencia y/o a la pareja; como la contaminación cruzada en los laboratorios de embriología con los gametos o embriones de otros pacientes que se someten a TRA. A pesar del debate ético que representa someter estas parejas a tratamientos de fertilidad dado los riesgos, un número cada vez mayor de centros de FIV tienen equipos multidisciplinarios para brindarles atención médica y así lograr embarazos seguros. (4)

Se han establecido medidas preventivas con el fin de minimizar el riesgo de contaminación en las TRA. A pesar de ser bajo dentro de un marco apropiado, en 1995 Tedder y col demostraron la contaminación del nitrógeno líquido con virus de hepatitis B, ya que se identificó en este presencia de ADN humano, antígeno de superficie de Hepatitis B (HBsAg) y ADN del VHB con secuencias idénticas a la de los pacientes cuyas muestras se habían criopreservado. (5) En publicaciones antes

del 2000, se demostraron transmisión del HTLV III, VIH, VHB y VHC después de la inseminación artificial con semen de donante. Esto hizo que se aplicaran medidas, como la cuarentena de las muestras de semen donante; sin embargo, el rol de los ovocitos y embriones como portadores de partículas virales no está claro. (6)

Gracias a la sensibilidad y especificidad de las pruebas de diagnóstico se realiza una detección temprana, lo cual permite iniciar de manera oportuna el tratamiento con medicamentos antivirales o antirretrovirales que permiten controlar muchas de estas infecciones y de esta manera poder ofrecer la atención adecuada a este grupo de pacientes.

En 2010, el Comité de Ética de la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva (ASRM) realizó una publicación sobre los tratamientos de fertilidad en pacientes con infección por VIH, estableciéndose que no pueden ser negados desde el punto de vista ético si el centro de fertilidad tiene los recursos para brindar atención. (7)

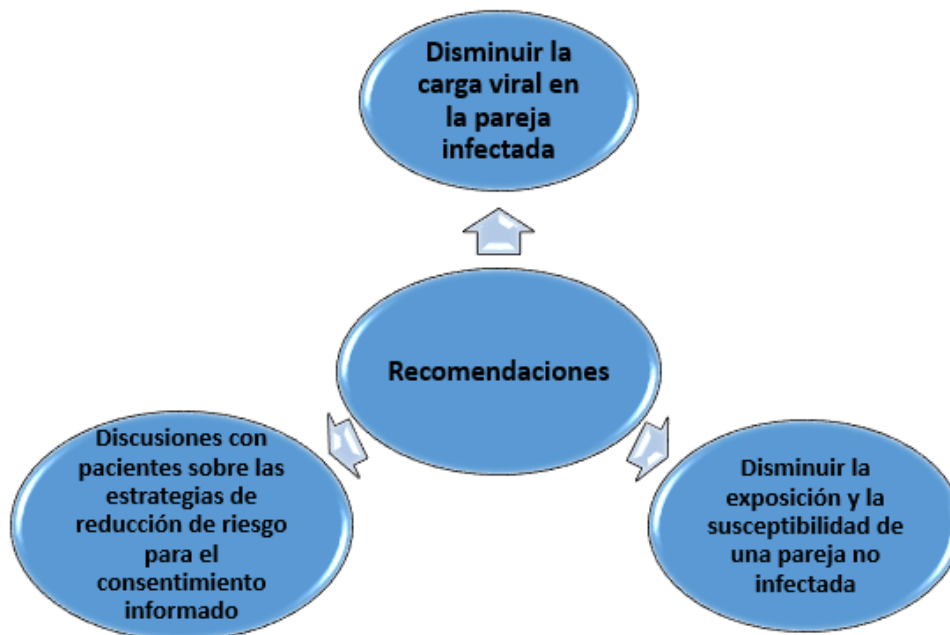


Figura 1. Recomendaciones de ASRM para disminuir riesgo de transmisión viral.

Fuente: Elaborado por coautor.

Y en 2013 la ASRM realiza su última actualización de su comité de opinión sobre las recomendaciones para reducir el riesgo de transmisión viral en parejas que buscan tratamiento de fertilidad utilizando gametos autólogos (6) en el cual se proporcionan estrategias, basadas en los principios científicos y la experiencia clínica.

Infección por VIH

El virus de inmunodeficiencia humana (VIH) puede infectar a personas de todas las edades. El grupo más grande afectado (86%) son personas en edad reproductiva (15 a 44 años de edad). Del grupo de pacientes con la infección viral, entre 28% al 45%, tienen deseo reproductivo, siendo similar a las tasas de fertilidad deseada en la población general. (8)

Debido a que las mujeres representan aproximadamente el 20% de los casos, y a que el VIH se ha vuelto más frecuente entre las parejas heterosexuales que en el pasado, las personas con dicha infección solicitan cada vez con más frecuencia asistencia con la reproducción que minimice el riesgo de transmisión viral a un compañero no infectado y/o a la descendencia. Sin embargo continúa siendo un tema poco tratado.

En 2011 la Fundación del SIDA de San Francisco reportó que solo el 31% de las mujeres VIH-positivas ha tenido una consulta en la cual se aborde el tema de fertilidad con un médico. Y de éstas, el 64% de las veces la consejería fue dada por solicitud de la mujer y no por iniciativa del médico tratante. (9)

La tasa de transmisión del VIH esta directamente relacionado con la carga viral plasmática y es menor en individuos con cargas virales periféricas <10,000 copias/ml. La carga viral seminal del VIH se correlaciona con la carga viral plasmática (10), pero es variable. Personas con cargas virales circulantes indetectables pueden tener VIH en su semen, especialmente si tienen una enfermedad de transmisión sexual coexistente o una inflamación del tracto genital.

Con los esquemas de tratamiento antirretroviral, las tasas de mortalidad son muy bajas, así como la tasa de transmisión es de 0,04% a 0,08% por cada relación sexual sin protección. Sin embargo se mantiene la preocupación con respecto a la posible transmisión viral durante los intentos de concebir. Mandelbrot y col en 1997 hace una de las primeras publicaciones sobre el riesgo de infección en parejas serodiscordantes, siendo la mujer VIH negativa, que buscan tener hijos mediante concepción natural. Mostró que si la pareja masculina VIH-positiva no recibe tratamiento, el riesgo de infección a su pareja asciende a 4.3% durante el período de tiempo necesario para lograr una concepción. (11)

Estrategia de reducción de riesgo

Dentro de las primeras consideraciones y recomendaciones dadas en este contexto, se planteó la adopción o el uso de donación de espermatozoides, sin embargo la mayoría de parejas deciden usar sus propios gametos. Esto ha llevado a establecer estrategias que disminuyan el riesgo residual de transmisión del VIH, el costo y la eficacia en función de los costos de las mismas.

Pareja serodiscordante: hombre seropositivo y mujer seronegativa

Una publicación de Cochrane 2011 incluyó parejas serodiscordantes en las que el hombre es el infectado, y se consideró que las técnicas de reproducción asistida (TRA) son la forma más segura para evitar la transmisión sexual del VIH. La recomendación dada es la realización del lavado espermático (SW), en el cual los espermatozoides se aíslan mediante un gradiente de densidad secuencial, eliminándose las células redondas, el plasma seminal y la mayoría de los espermatozoides inmóviles. Posteriormente se descarta la presencia de RNA del VIH mediante una evaluación cuantitativa antes y después del procedimiento de lavado de esperma,

con una eliminación del 99% del VIH. (12) Las pruebas virológicas para detectar la presencia de VIH residual proporcionan mayor seguridad, ya que un 5% a 10% de las muestras pueden contener virus residuales después de este procedimiento. (13) En caso de tener fertilidad adecuada, la elección sería una Inseminación intrauterina (IIU), o en parejas con algún factor de infertilidad asociado, la FIV/ICSI es sin duda la elección. (14)

Estudios franceses plantean que a pesar que las TRA, como la inseminación intrauterina (IIU) o FIV previo lavado del semen es la recomendación para lograr la procreación segura, tiene altos costos y restricciones, como el acceso a centros de referencia que a menudo están lejos del hogar de la pareja. Es por esto que basados en el bajo riesgo de transmisión del VIH en relaciones sexuales sin protección en parejas discordantes, se consideraron nuevas estrategias que tienen como fundamento el tratamiento antirretroviral. (15)

Los regímenes de Terapia Antirretroviral de Gran Actividad (HAART) constan de múltiples medicamentos que se administran a individuos VIH positivos para disminuir la carga viral. El estudio observacional multicéntrico prospectivo PARTNER (JAMA 2016), fue realizado en 14 países europeos entre 2010 a 2014. Se incluyeron 1166 parejas serodiscordantes, donde la pareja VIH positiva recibía HAART, tenían relaciones sexuales sin preservativos y con una carga viral < 200 copias/ml de ARN viral. No se produjeron transmisiones durante los años de seguimiento, lo que da una tasa de transmisión de VIH dentro de la pareja de cero, con un límite de confianza superior del 95% de 0.30/100 pareja-años de seguimiento. (16)

Mabileau y col también establece estrategias a realizar en caso de tener una mujer no infectada con VIH o infectada con VIH-1 recibiendo tratamiento antirretroviral y que tenga <50 copias/ml de ARN de VIH en plasma (Figura 2)

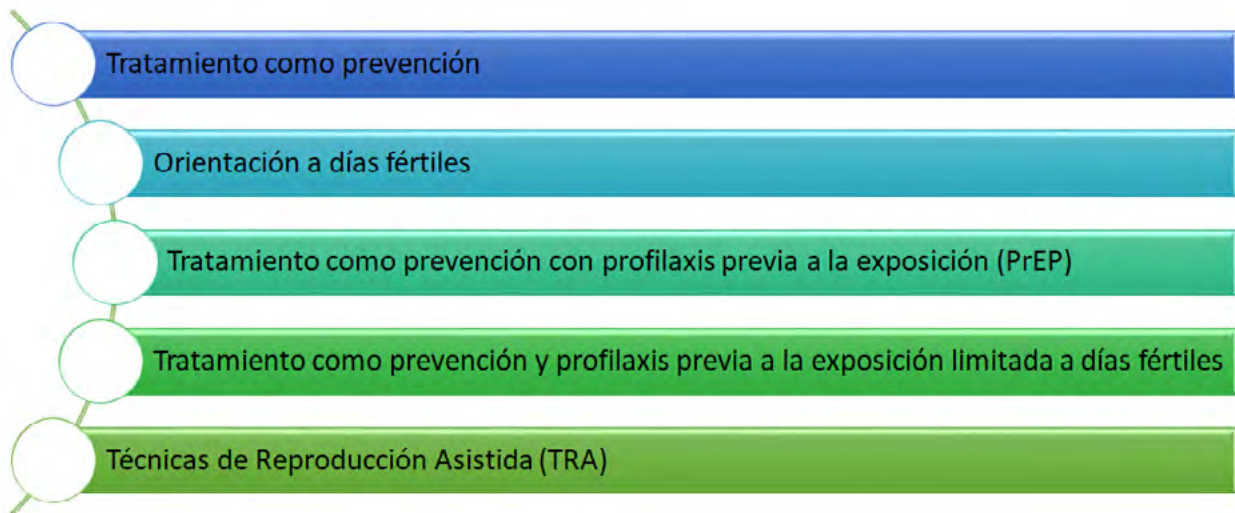


Figura 2. Estrategias en parejas serodiscordantes con mujeres VIH Negativo o < 50 copias/ml ARN VIH.

Fuente: Elaborado por coautor.

El riesgo de transmisión del VIH fue más alto con el Tratamiento como prevención y más bajo para las Técnicas de reproducción asistida (5,4 y 0 mujeres infectadas con VIH/10,000 embarazos,

respectivamente). Limitarse a los días fértiles fue más efectivo y menos costoso que la profilaxis previa a la exposición (0,9 vs. 1,8 mujeres infectadas con VIH/10,000 embarazos respectivamente). (15)

Pareja serodiscordante: mujer seropositiva y hombre seronegativo

En caso de ser la mujer la VIH positiva, la estrategia de elección para lograr un embarazo y minimizar el riesgo para la pareja masculina VIH negativa es a través de la IUI o la FIV, siendo las opciones de tratamiento de primera línea recomendada. Los regímenes HAART antes y durante del embarazo, independiente del recuento de CD4 o la carga viral, así como la PrEP son extremadamente efectivos para reducir el riesgo de transmisión del VIH. Mantener cargas virales bajas disminuye el riesgo de transmisión durante procedimientos invasivos antenatales como la amniocentesis o la biopsia de vellosidades coriónicas, sin descartarse el riesgo teórico inherente. (17)

La lactancia materna puede aumentar el riesgo de transmisión postnatal, por lo que el Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) recomiendan no amamantar si está la posibilidad de alimentación de reemplazo. El uso de HAART durante el embarazo y evitar la lactancia materna, llevan el riesgo de transmisión a $< 1\%$. Y cuando no recibe el tratamiento antirretroviral la tasa de transmisión asciende a un 15 -40%. (18)

La carga viral también permite determinar la vía idónea del parto. Si esta es > 1000 copias/ml la cesárea es la elección. La técnica de lavado de espermatozoides con gradiente de densidad descrita anteriormente no es necesaria cuando la pareja masculina es VIH-negativa. (2)

Seguimiento de la pareja seronegativa

En una pareja serodiscordante, la pareja no infectada debe realizarse la serología y carga viral del VIH cada tres meses durante el tratamiento y el embarazo. En caso de ser la mujer seronegativa y detectarse una neoinfección por VIH durante el embarazo, ésta debe ser remitida a un servicio obstétrico e infectología.

El uso de medicamentos antirretrovirales durante el embarazo, definir la vía idónea del parto y evitar la lactancia materna pueden reducir el riesgo de transmisión vertical del VIH a menos del 2%. (19)

Infección por VIH y la reserva ovárica

Un artículo de revisión publicado en el 2015 evaluó la respuesta a la estimulación ovárica y la efectividad de FIV en casos de mujeres con infección por VIH. Se realizó una búsqueda en la base de datos PubMed para identificar los estudios que evaluaron este desenlace, y se encontró que la tasa de cancelación de ciclos de estimulación ovárica fue mayor y la tasa de embarazo fue menor en mujeres infectadas por el VIH Vs mujeres sanas. (20) Resultados similares fueron reportados por Partisani y col, encontrando niveles de FSH 36% más altos que los observados en el grupo de control, mientras que la inhibina B y la hormona antimulleriana (AMH) fueron 57% y 23% más bajas, respectivamente. (21) El conteo folicular antral (AFC) también fue significativamente menor en las mujeres con VIH.

Se han tenido varias consideraciones que expliquen estos resultados, entre ellas que el tratamiento antirretroviral tiene un impacto negativo directo sobre la reserva ovárica y por ende en la respuesta ovárica a la estimulación; sin embargo los datos no son suficientes para confirmarlo. Se plantea que los efectos secundarios de estos medicamentos, como la disfunción mitocondrial o la modificación en el metabolismo de los lípidos y la resistencia a la insulina podrían tener consecuencias sobre la foliculogénesis y los procesos reguladores de la ovulación. (22)

Conclusión

Con regímenes de tratamiento más efectivos, la tasa de mortalidad ha disminuido dramáticamente entre las personas que se infectan, convirtiendo el

VIH de una enfermedad mortal en una enfermedad crónica manejable que progresa con mucha menos frecuencia al síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) y la muerte.

Infección por virus de Hepatitis B

El VHB es un virus de ADN de doble cadena, el cual es una causa importante de hepatitis aguda

y crónica. Es una de las enfermedades infecciosas más comunes en el mundo, afectando aproximadamente a 350 millones de personas en todo el mundo. (23) Los datos indican que el 37,09% de los pacientes infectados por VHB son menores de 30 años, y el 46,80% de los pacientes infectados tienen entre 30 y 49 años (24), correspondiente a la edad reproductiva.

Las vías de transmisión del VHB son:

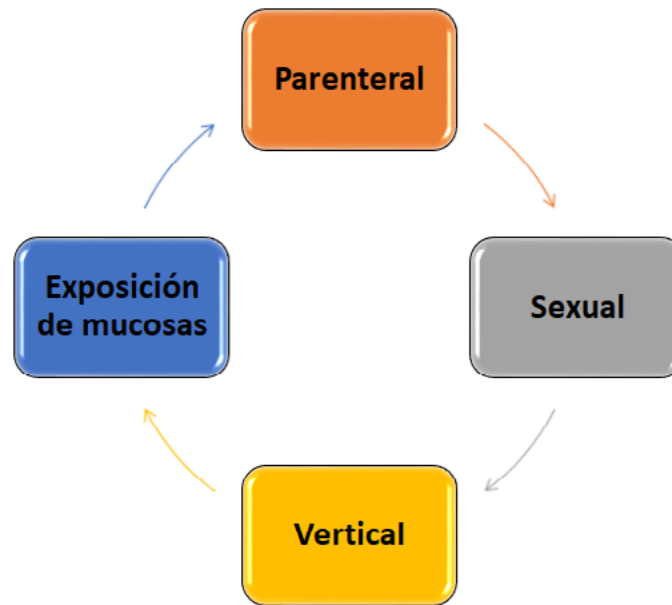


Figura 3. Vías de transmisión del Virus de Hepatitis B.

Fuente: Elaborado por coautor.

En parejas serodiscordantes, es necesario determinar el estado de vacunación de la pareja que no está infectada, ya que la tasa de transmisión por vía sexual es del 25% si no está vacunada o no es inmune. Las precauciones de seguridad universales y la vacunación contra el VHB, disponible desde 1982, son las formas más efectivas de reducir el riesgo de la infección. (2)

En la infección por VHB el lavado de espermático no es una estrategia necesaria para reducir el riesgo porque el ADN del virus puede integrarse al espermatozoide. Por ende la eliminación del plasma seminal no elimina el virus.

En las parejas serodiscordantes que tienen deseo reproductivo: (25,26)

1. Si el compañero no infectado no es inmune, se administrará:
 - a. Esquema de vacunación contra la hepatitis B
 - b. Inmunoglobulina antihepatitis B.
2. El infectado de manera crónica, se le administrará:
 - a. Tratamiento con peginterferón alfa y ribavirina antes del tratamiento de fertilidad para reducir la carga viral de la pareja infectada

3. Se debe evitar el contacto sexual y la posible exposición viral durante el período de vacunación
4. Se toman títulos séricos al finalizar el esquema de vacunación para asegurar la inmunidad.
5. Al confirmar la inmunidad, la pareja puede iniciar los intentos de concebir espontáneamente ya que el riesgo de transmisión se elimina una vez se es inmune.

Por lo cual una vez la pareja seronegativa complete su esquema de vacunación, no hay ninguna indicación para utilizar técnicas de reproducción asistida.

En las mujeres embarazadas, el antígeno de superficie de Hepatitis B (AgSHB) se utiliza como método de tamizaje. Se pueden presentar los siguientes casos: (27)

1. AgSHB Positivo: 10 a 20% de los recién nacidos se infectarán si no se realiza inmunoprofilaxis neonatal.
2. AgSHB Positivo y Ag eHB: riesgo de transmisión vertical del 90% sin esquema de vacunación.

La vacunación dentro de las 12 horas posteriores al nacimiento, así como la administración de inmunoglobulina antihepatitis B, reduce el riesgo de transmisión de madre a hijo; seguido de dos inyecciones más de vacuna contra el VHB en los primeros seis meses de vida. Aunque incluso con la vacunación, las tasas de infección de hepatitis B infantil varían del 8% al 12%. La lactancia materna no está contraindicada en mujeres con infección crónica por VHB. (28)

Lei Jin y col reportó que en su centro de medicina reproductiva, la prevalencia de una o ambas parejas infectadas con el VHB comprende el 21,75% de todos sus pacientes que requieren técnicas de reproducción asistida (TRA). Además evaluó la transmisión vertical del virus y si este tiene un impacto sobre el desarrollo del feto y los resultados de la FIV. Se incluyeron 71 parejas, de las cuales nacieron 24 bebés, y ningún recién nacido tuvo

defectos al nacer. 12 bebés nacieron de parejas con ovocitos y/o embriones positivos para VHB, 20 bebés fueron positivos para Ac contra HBsAg (anti HBs); 3 fueron negativos para el HBsAg, Anti HBs, anticuerpo contra el antígeno del núcleo de la hepatitis B (anti-HBc), el HBeAg y el anticuerpo contra el antígeno e de la hepatitis B (anti-HBe). Sólo un bebé fue seropositivo para anti-HBs, anti-HBc y anti-HBe a los 6 meses de edad, pero tuvo seroconversión de anti-HBe positivo a anti-HBe negativo a los 9 meses de edad. Lo cual permite concluir que la presencia de HBsAg en ovocitos y embriones puede no resultar en la transmisión vertical de HBV en la descendencia de los portadores. (24)

Infeción por VHB y resultados reproductivos

Son varias las publicaciones en las que se ha evaluado el impacto del VHB en los resultados reproductivos de pacientes sometidos a Fertilización *In vitro* (FIV), pero sigue sin estar claro. Un estudio retrospectivo de casos y controles investigó el impacto del VHB en los parámetros del espermograma, en la estimulación ovárica y los resultados de la FIV y la transferencia de embriones.

Incluyó 224 parejas en las cuales al menos un compañero era HBsAg positivo y 448 parejas seronegativas fueron los controles. Se encontró que:

1. En caso de hombre seropositivo:
 - El porcentaje de los espermatozoides con forma normal fue significativamente más bajo en los positivos para HBsAg (11.9 +/- 9.4% vs. 19 +/- 11.9%, $P < 0.01$).
 - La duración de la infertilidad fue mayor en pacientes seropositivos para VHB (4,9 años Vs 4,1 años, $p < 0,01$).
2. En caso que la pareja femenina sea HBsAg positiva:
 - Se observó disminución en la calidad embrionaria.

Las tasas de fertilización cuando una de los dos miembros de la pareja es HBsAg positivo fueron significativamente más bajas que los controles, en caso del hombre seropositivo son de 82.8% vs. 80.2%, $P < 0.05$; y en caso de ser la mujer positiva, de 76.6% vs. 84.3%, $P < 0.01$. Pero no mostró diferencias estadísticamente significativas en las tasas de embarazo clínico.

Los resultados de este estudio sugieren que la infección crónica por VHB puede representar una causa importante de infertilidad.

Infección por VHC

El VHC es un virus de ARN cuya principal vía de transmisión es sanguínea, a través de la exposición parenteral ya sea por transfusiones de hemoderivados, agujas compartidas o lesiones por pinchazo de agujas. (28) Antes de la implementación de los protocolos para seleccionar los donantes de sangre y/o órganos en 1992, el 50% de todas las infecciones estaban relacionadas con transfusiones. (29) Los modos secundarios de transmisión son la saliva, la orina, el semen, las secreciones vaginales y la leche materna, así como la transmisión sexual y vertical. Siendo la vía de transmisión sexual, de las menos comunes, ya que representa solo el 10% de todas las infecciones. (29)

La hepatitis C puede ser aguda o crónica, aunque el 75% del 80% de los pacientes con hepatitis C desarrollan la forma crónica de la enfermedad. A diferencia del VHB, no existe una vacuna para el VHC, por lo tanto, es esencial emplear medidas de reducción de riesgo durante la reproducción asistida. (19)

Existe un pequeño, pero medible, riesgo de transmisión del VHC a través del semen. Por lo que se debe asesorar a todos los pacientes con hepatitis C sobre los riesgos de transmisión sexual, vertical y el riesgo de su equipo de atención médica.

Pareja serodiscordante: hombre VHC positivo

Se recomienda el lavado espermático, que puede reducir la carga viral en el semen y el riesgo de transmisión a la pareja. (30) También se ha demostrado que el uso de FIV/ICSI reduce el riesgo de transmisión del VHC. (19)

En caso de infección crónica

Si cualquiera de los miembros de la pareja tiene una infección crónica por el VHC (HCVRNA positivo), se debe considerar:

1. El tratamiento con peginterferón alfa y ribavirina para reducir la carga viral de la pareja infectada antes del tratamiento de iniciar tratamientos de fertilidad.
2. Se recomienda que el tratamiento inicial sea de 48 semanas.
3. El embarazo debe ser diferido por seis meses más después de finalizar el tratamiento, independientemente de qué pareja esté en tratamiento. (30)
4. No existe vacuna para prevención la infección por el VHC, pero se han logrado avances en los últimos 5 años en el desarrollo de antivirales.
5. Las terapias con inhibidores de la proteasa del virus de la hepatitis C de gran eficacia se introdujeron por primera vez en 2011, con tasas de curación $> 95\%$ después de un tratamiento de 12 a 24 semanas. (31)

Hay que tener en cuenta varios aspectos importantes: (19)

- El peginterferón alfa figura como un medicamento de la categoría C para el embarazo.
- La ribavirina es un medicamento de la categoría X con propiedades teratogénicas. Además está contraindicado en la pareja masculina de una mujer embarazada, ya que se ha considerado como causa de nuevas mutaciones.

- Durante el uso de ribavirina, se recomienda:

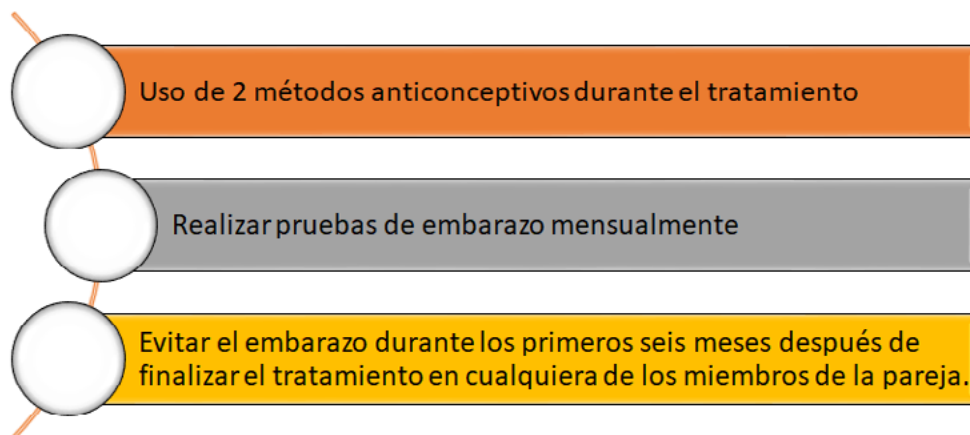


Figura 4. Recomendaciones con el uso de la Ribavirina.

Fuente: Elaborado por coautor.

Se ha determinado que la carga viral materna es el principal factor determinante de los resultados adversos durante el embarazo:

- Los estudios no demuestran aumento en los resultados adversos del embarazo en mujeres infectadas por el VHC.
- Se incrementa el riesgo de transmisión vertical en las mujeres que no reciben tratamiento o que no logran una respuesta virológica sostenida.
- El riesgo de transmisión vertical es mayor con niveles virales $> 10^6$ copias/ml.
- No existe una vacuna disponible para los recién nacidos de mujeres VHC positivas

- El VHC ha sido aislado de la leche materna, sin embargo la lactancia materna no parece aumentar el riesgo de transmisión en madres asintomáticas (Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos ACOG y la Academia Americana de Pediatría AAP) (32)

Conclusión

La principal barrera para el manejo de la fertilidad en los pacientes con infecciones virales crónicas es el costo, sin embargo es importante reconocer que existen opciones que buscan reducir el riesgo de transmisión del VIH, la hepatitis B y la hepatitis C a una pareja sexual no infectada y al feto.

ABREVIATURAS

ITS: Infecciones de transmisión sexual

VIH: Virus de inmunodeficiencia humana

VHB Y C: Virus de la hepatitis B y C

HAV: Virus de la hepatitis A

HTLV I Y II: Virus linfotrópicos de células T humanas

EBV: Virus de Epstein-

CMV:	Citomegalovirus
HSV:	Virus del herpes simple
HHV:	Virus del herpes humano
HBsAg:	Antígeno de superficie de hepatitis B
TRA:	Terapia de reproducción asistida
ASRM:	Sociedad Americana de Medicina Reproductiva
FIV:	Fertilización <i>In Vitro</i>
ICSI:	Inyección intra citoplasmática de espermatozoides
IIU:	Inseminación intrauterina
HAART:	Regímenes de Terapia Antirretroviral de Gran Actividad
ACOG:	Colegio Americano de Ginecología y Obstetricia
AFC:	Conteo Folicular Antral
AAP:	Academia Americana de Pediatría

BIBLIOGRAFÍA

1. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Recommendations for reducing the risk of viral transmission during fertility treatment with the use of autologous gametes: a committee opinion. *Fertility and Sterility* Vol. 99, No. 2, February 2013 0015-0282.
2. Hanson BM, Dorais JA, Reproductive considerations in the setting of chronic viral illness, *American Journal of Obstetrics and Gynecology* (2017), doi: 10.1016/j.ajog.2017.02.012.
3. Englert Y, Lesage B, Van Vooren JP, Liesnard C, Place I, Vannin AS, et al. Medically assisted reproduction in the presence of chronic viral diseases. *Hum Reprod Update* 2004;10:149–62
4. Englert Y, Van Vooren JP, Place I, Liesnard C, Laruelle C, Delbaere A. ART in HIV-infected couples: has the time come for a change of attitude? *Hum Reprod* 2001;16:1309–15.
5. Tedder RS, Zuckerman MA, Goldstone AH, Hawkins AE, Fielding A, Briggs EM, et al. Hepatitis B transmission from contaminated cryopreservation tank. *Lancet* 1995;346:137–40
6. Cobo A, Bellver J, De los Santos MJ, Remohí J. Viral screening of spent culture media and liquid nitrogen samples of oocytes and embryos from hepatitis B, hepatitis C, and human immunodeficiency virus chronically infected women undergoing *in vitro* fertilization cycles. *Fertility and Sterility*® Vol. 97, No. 1, January 2012 0015-0282
7. Ethics Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Human immunodeficiency virus and infertility treatment. *Fertil Steril* 2010; 94:11–5
8. Oladapo O. Fertility desires and intentions of HIV-positive patients at a suburban specialist center. *J Natl Med Assoc* 2005;97:1672-81.
9. Leggett H. Becoming a positive parent: reproductive options for people with HIV. *SF AIDS Foundation Bull* 2011;Winter-Spring:43-52
10. Coombs RW, Speck CE, Hughes JP, Lee W, Sampoleo R, Ross SO, et al. Association between culturable human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) in semen and HIV-1 RNA levels in semen and blood: evidence for compartmentalization of HIV-1 between semen and blood. *J Infect Dis* 1998;177:320–30.
11. Mandelbrot L. Natural conception in HIVnegative women with HIV-infected partners. *Lancet* 1997;349:850-1.
12. Politch JA, Xu C, Tucker L, Anderson DJ. Separation of human immunodeficiency virus type 1 from motile sperm by the double tube gradient method vs other methods. *Fertil Steril* 2004;81:440–7.
13. Marina S, Marina F, Alcolea R, Exposito R, Huguet J, Nadal J, et al. Human immunodeficiency virus type 1—serodiscordant couples can bear healthy children after undergoing intrauterine insemination. *Fertil Steril* 1998;70: 35–9
14. Eke A, Oragwu C, Sperm washing to prevent HIV transmission from HIV-infected men but allowing conception in sero-discordant couples. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, no. 1, Article ID CD008498, 2011.
15. Mabileau G, Schwarzingler M, Flores J, Patrat C, Luton D, Epelboin S, Mandelbrot L, Matheron S, Yazdanpanah S. HIV-Serodiscordant Couples Desiring a Child: “Treatment as Prevention”,

- PreExposure Prophylaxis, or Medically Assisted Procreation?. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 6 May 2015. DOI:10.1016/j.ajog.2015.05.010
16. Rodger AJ, Cambiano V, Bruun T, et al. Sexual activity without condoms and risk of HIV transmission in serodifferent couples when the HIV-positive partner is using suppressive antiretroviral therapy. *JAMA* 2016;316:171-81.
 17. World Health Organization. Antiretroviral drugs for treating pregnant women and preventing HIV infections in infants: 2010 version. Lyon: World Health Organization; 2010.
 18. Andany N, Letchumanan M, Bondy L, Murphy K, Loutfy MR. Amniocentesis in the HIV-infected pregnant woman: is there still cause for concern in the era of combination antiretroviral therapy? *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2013;24:91-5.
 19. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Recommendations for reducing the risk of viral transmission during fertility treatment with the use of autologous gametes: a committee opinion. *Fertility and Sterility* Vol. 99, No. 2, February 2013 0015-0282
 20. Marques C, Guerreiro C, Reis Soares S. Lights and Shadows about the Effectiveness of IVF in HIV Infected Women: A Systematic Review. *Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology* Volume 2015, Article ID 517208. DOI:10.1155/2015/517208
 21. J. Ohl, M. Partisani, C. Demangeat, F. Binder-Foucard, I. Nisand, and J.-M. Lang, "Alterations of ovarian reserve tests in Human Immunodeficiency Virus (HIV)-infected women. *Gynecologie Obstetrique Fertilité*, vol. 38, no. 5, pp. 313–317, 2010.
 22. C. de Mendoza, M. Sanchez-Conde, E. Ribera, P. Domingo, and V. Soriano, "Could mitochondrial DNA quantitation be a surrogate marker for drug mitochondrial toxicity?" *AIDS Reviews*, vol. 6, no. 3, pp. 169–180, 2004.
 23. Custer B, Sullivan SD, Hazlet TK, Iloeje U, Veenstra DL, Kowdley KV. Global epidemiology of hepatitis B virus. *J Clin Gastroenterol* 2004;38(10 Suppl): S158–68
 24. Lei Jin, Rui Nie, Yufeng Li, Nan Xiao, Lixia Zhu, and Guijin Zhu. Hepatitis B surface antigen in oocytes and embryos may not result in vertical transmission to offspring of hepatitis B virus carriers. *Fertility and Sterility*® Vol. 105, No. 4, April 2016
 25. Mayo, Treatment to prevent hepatitis B infection after exposure. Mayo Clinic Website, 2016. Available at: <http://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/hepatitis-b/basics/treatment/con-20022210>. Accessed Nov. 18, 2016.
 26. American Society for Reproductive Medicine. Hepatitis and reproduction. *Fertil Steril* 2008;90:226-35.
 27. Jourdain G. Prevention of mother-to-child transmission of hepatitis B virus: a phase III, placebo-controlled, double-blind, randomized clinical trial to assess the efficacy and safety of a short course of tenofovir disoproxil fumarate in women with hepatitis B virus e-antigen. *BMC Infect Dis* 2016;16:393
 28. Mast EE, Weinbaum CM, Fiore AE, Alter MJ, Bell BP, Finelli L, et al. A comprehensive strategy to eliminate Hepatitis B virus transmission in the United States. Recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee (ACIP) Part II: Immunization of adults. *MMWR Recomm Rep* 2006;55(RR16):1–25.

29. Centers for Disease Control and Prevention, Viral hepatitis: hepatitis C information. CDC. Website, 2016. Available at: <http://www.cdc.gov/hepatitis/hcv/>. Accessed Nov. 20, 2016.
30. Pasquier C, Daudin M, Righi L, Berges L, Thauvin L, Berrebi A, et al. Sperm washing and virus nucleic acid detection to reduce HIV and hepatitis C virus transmission in serodiscordant couples wishing to have children. *AIDS* 2000; 14:2093–9.
31. American Association for the Study of Liver Diseases - Infectious Diseases Society of America. Recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C. 2016. Available at: <http://www.hcvguidelines.org>. Accessed Dec. 4, 2016.
32. American Academy of Pediatrics. AAP policy on breastfeeding and use of human milk. American Academy of Pediatrics Website - Health Professionals Section, 2016. Available at: <http://www2.aap.org/breastfeeding/policyonbreastfeedinganduseofhumanmilk.html>. Accessed Dec. 4, 2016.

Edad paterna y reproducción

Autor: Sergio Papier M.D.

Coautores: Ivonne Díaz Yamal M.D., Roberto Epifanio M.D.,
Jorge Campos M.D. y Pablo Valencia M.D.

Comité de Medicina Reproductiva, FLASOG 2018-2020

La edad de la mujer siempre ha sido considerada como un factor determinante para el éxito reproductivo. Por lo cual la atención se ha centrado siempre en el envejecimiento reproductivo femenino, pero no tanto en la edad paterna, actualmente los trabajos ya se han ido enfocando en ella dado que también se ha visto una disminución en función espermática y fertilidad masculina relacionada con la edad. (1)

Durante mucho tiempo se ha cuestionado si el “reloj biológico” existe para los varones (2), el concepto de “andropausia” no es un evento claramente definido para los hombres, como la menopausia es para las mujeres.

Hay una disminución en la función testicular producto de la disminución de los niveles de testosterona cada año. Con el avance de la edad se afectan parámetros espermáticos que incluyen volumen del semen, motilidad y morfología pero no se ha demostrado alteración de la concentración. Un estudio ha sugerido que las probabilidades de concepción disminuyen un 3% por año. (1)

La edad más avanzada sobre la que se ha documentado paternidad en la literatura médica es el de un hombre de Carolina del Norte que engendró un embarazo a la edad de 94 con una mujer de 27 años.

La edad promedio de paternidad ha ido aumentando en las últimas décadas en los países occidentales en paralelo a el aumento de la edad de maternidad. En las últimas 4 décadas en los EEUU la edad paterna ha aumentado 3.5 años de 27.4 a 30.9 años como también ha habido un aumento de los hijos de padres mayores a 40 años de 4.1 % a 8.9% igualmente de padres mayores de 50 años de 0.5% a 0.9% en los últimos 40 años (2), dado que ha habido un incremento en la expectativa de vida, edad más avanzada al momento del matrimonio y factores socioeconómicos que han llevado a las parejas procrastinar la concepción. (3)

Un problema importante al evaluar el impacto de la edad paterna en la fertilidad es la falta de un consenso sobre lo que debería definirse como edad paterna avanzada (APA). El criterio más utilizado para definir APA es la edad > 40 años en el momento de la concepción. (2)

Los trabajos han sugerido un vínculo entre la edad del hombre y los cambios en el entorno testicular, particularmente el aumento de la producción de especies de oxígeno reactivo por mitocondrias (4), este fenómeno afecta la integridad del genoma y epigenoma del esperma. También se afectan la longitud del telómero y la tasa de mutaciones de novo. (3) Como el genoma espermático se activa durante las primeras etapas de escisión embrionaria, las alteraciones en el ADN de los espermatozoides podrían llevar a la detención del desarrollo embrionario debido a errores elevados en la remodelación de la cromatina post-meiótica y aumento de la tasa de aneuploidía embrionaria, además, las desintegraciones del genoma del esperma (SGD) pueden comprometer la viabilidad del embrión, lo que resulta en la pérdida del embarazo, (5) Por lo tanto, SDG es la explicación más probable del impacto negativo de APA en los resultados reproductivos.

Los cambios descritos en la función testicular, hormonas y DNA, afectan negativamente la fertilidad y los resultados reproductivos en parejas mayores, lo que contribuye a una mayor incidencia de defectos congénitos de nacimiento y muertes fetales. El aumento de la edad masculina también se ha demostrado que es asociado con numerosos trastornos como la acondroplasia, el autismo, la esquizofrenia y los trastornos bipolares. (3)

Hormonas y función testicular

Se ha reportado una disminución del volumen y tamaño testicular con la edad, incrementándose esto en mayores de 75 años, lo que se asocia con una disminución de las células de Sertoli que son las que tapizan los túbulos seminíferos y están involucradas en la espermiogénesis. También un engrosamiento de la membrana basal de los túbulos seminíferos y una disminución del flujo sanguíneo testicular lo cual a su vez también contribuiría a los cambios antes mencionados. (3)

La disminución con la edad de la producción de testosterona por la células de Leydig debido a la reducción del número de estas células, conlleva a aumento de FSH (6) y a que se desencadenen entonces síntomas de andropausia como baja libido, pérdida de la función cognitiva y fatiga lo cual desmejora la función sexual y la espermiogenesis disminuyéndose así la calidad espermática, siendo ambos factores causales de disminución del potencial de fertilización. (7)

Otras hormonas que se afectan: los niveles de dehidroepiandrosterona (DHEA) y estrógeno bajan y se produce aumento de LH y de la globulina transportadora de esteroides sexuales (SHBG). (3) (7)

Parámetros espermáticos

El análisis del semen es un primer paso importante en la evaluación de laboratorio del varón

infértil. Incluye la evaluación del volumen de eyaculación, concentración de esperma, motilidad, y morfología según criterios de la OMS. (34) Algunos estudios han demostrado que con el aumento de la edad paterna y al comparar 30 años vs 50 años, el volumen (3%-22%) disminuye dado a los cambios que ocurren en la vesícula seminal y en la próstata que reducen el agua y las proteínas, la motilidad espermática (3%-37%) y el porcentaje de morfología normal (4%-18%) tienden a disminuir. (3) Una vez se detecta alteración de alguno de los parámetros o hay antecedentes de los mismos, se debe realizar examen físico masculino por urología. (3), (8)

Genética del envejecimiento masculino

Se ha observado la ocurrencia de los siguientes eventos:

- Compactación anormal de las protaminas.
- Incremento de la producción de las especies reactivas de oxígeno que causan estrés oxidativo.
- Reducción de las reservas de antioxidantes.
- Estos tres factores van a contribuir a la fragmentación del DNA, que también puede ocurrir en caso de infecciones e inflamación.

La fragmentación del DNA es el resultado de la ruptura de una o dos cadenas, se evalúa mediante test de fragmentación de DNA, análisis de la estructura de la cromatina espermática (SCSA) o mediante el ensayo de marcaje deoxinucleotidil transferasa (TUNEL). (3, 8) El daño en el DNA también puede deberse a la aneuploidía, así como a las mutaciones, la disyunción cromosómica y la segregación meiótica. (3)

Se ha encontrado que los niveles de índice de fragmentación de DNA van variando y aumentando conforme aumenta la edad, siendo para 30–35, 35–40 y 40–45 de 19.4%, 20.1% y 26.4% respectivamente. (9)

La edad paterna avanzada aumenta la fragmentación del DNA en el esperma lo que afecta las

tasas de éxito de FIV / ICSI, así el resultado de las técnicas de reproducción y desarrollo embrionario dado hay una disminución en las tasas de formación del blastocisto, mas no de aquellos embriones en etapa de clivaje. (3, 10) A pesar de la creciente que correlaciona positivamente la fragmentación del DNA espermático y la infertilidad masculina reducida, no está estandarizado la evaluación de rutina de la fragmentación de DNA. (3)

Los telómeros tapan los extremos de cromosomas eucariotas, su rol primario es preservar la estructura genómica y mantener su estabilidad. Con el envejecimiento se produce una replicación incompleta del DNA en la división celular, lo que conduce a que su largo se vaya disminuyendo progresivamente y en algún momento esto causa que la célula no se pueda dividir y entre en arresto. (3) El largo normal es mantenido por la telomerasa que agrega múltiples copias de esta unidad de ADN a la porción terminal de una hebra del tramo de repetición y que se expresa al máximo en las células altamente proliferativas como las células germinales y las neoplásicas. (11)

Aneuploidías

Se trata de la presencia de un número anormal de cromosomas en una célula. Se produce en un espermatozoide cuando sufre meiosis, pero los cromosomas no se dividen por igual en células hijas debido a la disyunción. La mayoría de los embriones aneuploides mueren en el útero y, por lo tanto, la aneuploidía cromosómica es la principal causa de pérdida gestacional. Sin embargo, el 1% de los embarazos aneuploides llevan a nacidos vivos lo que explica un gran número de defectos congénitos de nacimiento y/o retraso mental.

En promedio, el 10% de las células espermáticas de la población masculina sana tienen aneuploidías cromosómicas e incluyen los cromosomas 21 y 22, sin embargo, este número aumenta con la edad paterna. La incidencia de la disomía del cromosoma

18 aumenta significativamente entre los hombres mayores (> 50 años) en comparación con los hombres más jóvenes. (3) Cuadro 1.

Cuadro 1. Efectos de la edad paterna en algunas de las aneuploidías cromosómicas.

Tipo de aneuploidía	Riesgo Relativo
Trisomía 21	Aumentada
Trisomía 18	Mixto
Trisomía 13	Mixto
Trisomía 16	No afectada
Trisomía 15	No afectada
47XXY	Mixto
45XO	Mixto

Fuente: Tomado de Sharma et al. *Reproductive Biology and Endocrinology* (2015) 13:35

Influencia de la epigenética

La epigenética es una modificación hereditaria estable en las colas de histonas pero no la secuencia de ADN que conduce a la expresión génica alterada, a diferencia de las mutaciones los patrones epigenéticos pueden ser interrumpidos o silenciados

por factores como la nutrición, la edad, drogas, toxinas y la variación fenotípica. Los procesos de espermatogénesis y espermiogénesis pueden ser afectados por la reprogramación epigenética, lo que puede desmejorar o inhibir pasos de la fertilización e implantación embrionaria (Figura 1). Se ha observado que factores epigenéticos pueden afectar la metilación del ADN La pérdida de la metilación del gen H19-DMR (Diferencialmente Metilado) imprime paternamente se ha reportado en esperma de pacientes con bajos conteos espermáticos, al igual que la hipermetilación del ADN causa pobre calidad espermática. Estas aberraciones pueden estar presentes en varones con oligozoospermia severa e incluso normozoospermicos, pero pueden no afectar los resultados de las técnicas de reproducción asistida. (12)

Se han reportado en ratones expresiones disminuidas de los genes Ace -1, Prm1, Prm2 y Smcp conforme aumentaba la edad paterna. Estos están involucrados en la espermatogénesis y son regulados por factores epigenéticos. (3), (13)

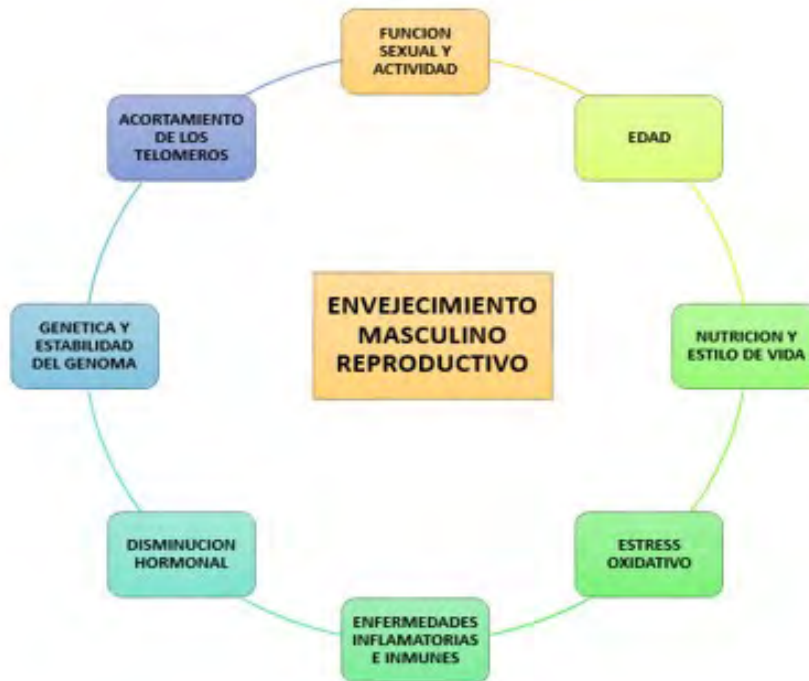


Figura 4. Factores involucrados en la infertilidad por envejecimiento masculino.

Fuente: Elaborado por coautor.

Aborto espontáneo

El aborto espontáneo se define como la pérdida del embarazo que ocurre antes de las 20 semanas de gestación, se observa en 10-15% de los embarazos clínicamente reconocidos. El aumento de la edad paterna se asocia significativamente con el riesgo de abortos espontáneos. (3) Slama et al. informaron que los sujetos > de 35 años tenían un riesgo mayor de 1.27 veces en comparación con los <35 años de edad con respecto al aborto espontáneo, igualmente encontraron que el riesgo de aborto espontáneo (pérdida fetal <sem 20) aumentaba con el aumento de la edad paterna, por lo que los embarazos engendrados por hombres de 40 y 50 años tenían, respectivamente, 1,58 veces y 1,90 veces más riesgo de aborto espontáneo en comparación con los embarazos engendrados por un hombre de 20 años de edad. (14), (15)

En un estudio francés, Belloc et al. informó un aumento en la tasa de aborto involuntario en 32,4% en padres \geq 45 años en comparación con el 13.7% en los padres que tenían <30 años. (3), (16)

Esquizofrenia

La esquizofrenia es un trastorno en el cual hay una incapacidad para el desarrollo social y el funcionamiento ocupacional con desarrollo de psicosis crónica, es etiológicamente heterogéneo pero tiene un fuerte influencia genética siendo muchos de los casos atribuidos a la edad paterna avanzada.

Se ha informado que la asociación entre la edad paterna y la esquizofrenia se deben principalmente a la acumulación de mutaciones de novo en el esperma pero también se ha visto que otros mecanismos pueden desempeñar un papel: La disregulación de la epigenética en la metilación del ADN, las modificaciones de histonas o el nivel de remodelación de la cromatina, con respecto al aumento de la edad paterna también podría aumentar el riesgo de esquizofrenia. La impronta genómica,

también conocida como impronta parental, es un fenómeno en el que un gen se expresa de una manera específica según su origen. Las alteraciones en los mecanismos epigenéticos como la impronta parental también pueden tener implicaciones negativas en la descendencia. (3)

Una cohorte de 87 907 niños en Jerusalén que estaba vinculada al Registro Psiquiátrico israelí fue estudiada y se encontró que el riesgo relativo de esquizofrenia para la descendencia de padres de 45 a 49 años fue de 2.0 y de 2.96 para la descendencia de padres > 50 años. (1), (17)

En un estudio de cohorte sueco que involucro a 754,330 sujetos se informó que con cada 10 años de aumento en la edad paterna en el momento de la concepción, el riesgo de que una descendencia tenga esquizofrenia aumentó en 1.47 veces, pero la descendencia de padres más jóvenes (<21 años) también tenían un mayor riesgo de esquizofrenia en comparación con los padres de 21-24 años en el momento de la concepción. En un metaanálisis realizado por Miller et al. que comprende 12 estudios de cohorte y de casos y controles, los descendientes de padres mayores (> 30 años) tuvieron mayores riesgos de esquizofrenia en comparación con la edad paterna de referencia de 25 a 29 años. (3)

Autismo

El autismo se refiere un grupo de alteraciones complejas caracterizadas por dificultades comunicativas verbales y no verbales, en la interacción con personas y tendencia a mostrar comportamientos repetitivos, intereses restringidos y anormalidades sensoriales. (18) Generalmente diagnosticado en la infancia. Dado la alta heredabilidad de la epigenética esto explicaría la razón por la que hay mayor riesgo de autismo generacional. Algunos han propuesto que las mutaciones de novo ocurridas con la edad en hombres acarrear un mayor riesgo de trastornos del desarrollo neurológico como el autismo. (3)

Se ha encontrado relación entre la edad paterna avanzada y una disminución del grosor cortical en la corteza cingulada posterior en los pacientes con autismo (18). Y un aumento de riesgo de 3.3 veces de concebir niños con autismo con una edad paterna superior a los 45 años (3). Un trabajo dadas prospectivo con una población de 1 millón de niños encontró un RR de 1.6 para padres > 40 a 44 (3) y un estudio de cohorte israelí encontró una OR de 5.75 para padres de 40 a 49. (19) Un gran estudio de Estados Unidos encontró una asociación entre autismo y la edad materna y paterna, con un riesgo relativo de 1.3 por cada aumento de 10 años en la edad paterna. (1)

Desórdenes genéticos

Pueden ser causados por herencia autosómica dominante o por mutaciones de novo. Es el caso de

la acondroplasia, la cual se ha vinculado con el aumento de la edad paterna. Las mutaciones de novo han sido la mayor causa asociada a desórdenes genéticos ligados a la edad, el número de mutaciones de novo en su esperma aumenta conforme avanzan los años, y la posibilidad de que un niño tenga una mutación deletérea. (3)

En un estudio realizado por Kong et al. utilizando análisis de secuenciación profunda, informaron que la tasa de mutaciones ocurridas por año es controlada por la edad paterna tenida al momento de la concepción, además mostro que con el aumento de la edad paterna se producía un aumento de las sustituciones de pares de bases de la línea germinal a razón de 2 pares de bases por año, siendo el promedio a los 29 años de edad masculina la tasa de mutación por nucleótido de 1.20×10^{-8} . (20). La anterior alteración se asociará con desórdenes genéticos de la descendencia.

ABREVIATURAS

- Gen H19-DMR:** Gen H19 Diferencialmente metilado
- DHEA:** Dehidroepiandrosterona
- SCSA:** Estructura de la cromática espermática
- TUNEL:** Ensayo de marcaje deoxinucleotidil transferasa
- ADN:** Ácido desoxirribonucleico
- EE. UU:** Estados Unidos de América
- OMS:** Organización Mundial de la Salud
- PRM1 y 2:** Protamina gen

BIBLIOGRAFÍA

1. Clinical Practice Guideline No. 346-Advanced Reproductive Age and Fertility J Obstet Gynaecol Can August 2017 (Replaces No. 269, November 2011)
2. Daniel J. Mazur¹ & Larry I. Lipshultz Infertility in the Aging Male, Current Urology Reports (2018) 19:5
3. Rakesh Sharma¹, Ashok Agarwal^{1*}, Vikram K Rohra¹, Mourad Assidi^{2,3}, Muhammad Abu-Elmagd^{2,3} and Rola F Turki³, Effects of increased paternal age on sperm quality, reproductive outcome and associated epigenetic risks to offspring Reproductive Biology and Endocrinology (2015) 13:35
4. Wiener-Megnazi Z, Auslender R, Dirnfeld M. 2012. Advanced paternal age and reproductive outcome. Asian J Androl 14: 69
5. Kaarouch I, Benkhalifa et Al, Paternal age: Negative impact on sperm genome decays and IVF outcomes after 40 years., Mol Reprod Dev. 2018 Mar;85(3):271-280.
6. Pérez Agudelo L, Fisiología reproductiva masculina Capítulo 6, Infertilidad y endocrinología reproductiva, Cuarta edición, 2015, Universidad Militar Nueva Granada Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud Bogotá, Colombia
7. Ramasamy, R., Chiba, K., Butler, P., & Lamb, D. J. (2015). Male biological clock: a critical analysis of advanced paternal age. Fertility and Sterility, 103(6), 1402–1406.
8. Stephanie Belloc, Pharm.D.,a Moncef Benkhalifa, Ph.D.,a Martine Cohen-Bacrie, M.D.,a Alain Dalleac, M.D., Ph.D.,a Edouard Amar, M.D.,b and Armand Zini, M.D.c. Sperm deoxyribonucleic acid damage in normozoospermic men is related to age and sperm progressive motility. Fertil Steril. 2014 Jun;101(6):1588-93.
9. Moskovtsev, S. I., Willis, J., & Mullen, J. B. M. (2006). Age-related decline in sperm deoxyribonucleic acid integrity in patients evaluated for male infertility. Fertility and Sterility, 85(2), 496–499.
10. Frattarelli, J. L., Miller, K. A., Miller, B. T., Elkind-Hirsch, K., & Scott, R. T. (2008). Male age negatively impacts embryo development and reproductive outcome in donor oocyte assisted reproductive technology cycles. Fertility and Sterility, 90(1), 97–103.
11. Blackburn EH¹. Switching and signaling at the telomere. Cell. 2001 Sep 21;106(6):661-73.
12. El Hajj, N., Zechner, U., Schneider, E., Tresch, A., Gromoll, J., Hahn, T., ... Haaf, T. (2011). Methylation Status of Imprinted Genes and Repetitive Elements in Sperm DNA from Infertile Males. Sexual Development, 5(2), 60–69.
13. Katz-Jaffe, M. G., Parks, J., McCallie, B., & Schoolcraft, W. B. (2013). Aging sperm negatively impacts in vivo and in vitro reproduction: a longitudinal murine study. Fertility and Sterility, 100(1), 262–268.e2.
14. Anne-Marie Nybo Andersen, M.D., Ph.D. and Stine Kjaer Urhoj, M.Sc. Is advanced paternal age a health risk for the offspring? Fertility and Sterility® Vol. 107, No. 2, February 2017
15. Slama, R., Bouyer, J., Windham, G., Fenster, L., Werwatz, A., & Swan, S. H. (2005). Influence of Paternal Age on the Risk of Spontaneous Abortion. American Journal of Epidemiology, 161(9), 816–823.

16. Belloc, S., Cohen-Bacrie, P., Benkhalifa, M., Cohen-Bacrie, M., De Mouzon, J., Hazout, A., & Ménézo, Y. (2008). Effect of maternal and paternal age on pregnancy and miscarriage rates after intrauterine insemination. *Reproductive BioMedicine Online*.
17. Malaspina D, Harlap S, Fennig S, et al. Advancing paternal age and the risk of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58:361e7
18. Kojima M, Yassin W, Owada K, Aoki Y, Kuwabara H, Natsubori T, Iwashiro N, Gonoi W, Takao H, Kasai K, Abe O, Kano Y, Yamasue H. Neuroanatomical Correlates of Advanced Paternal and Maternal Age at Birth in Autism Spectrum Disorder. *Cereb Cortex*. 2018 May 25.
19. Reichenberg A, Gross R, Weiser M, et al. Advancing paternal age and autism. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63:1026e32.
20. Kong A, Frigge ML, Masson G, Besenbacher S, Sulem P, Magnusson G, et al. Rate of de novo mutations and the importance of father's age to disease risk. *Nature*. 2012;488:471–5.

Valoración de la pareja infértil

Autor: Pablo Valencia M.D.

Coautores: Ivonne Díaz Yamal M.D., Roberto Epifanio M.D.,
Jorge Campos M.D. y Sergio Papier M.D

Comité de Medicina Reproductiva, FLASOG 2018-2020

Introducción

La infertilidad se define clínicamente como “la incapacidad de una pareja para lograr un embarazo después de 12 meses de relaciones sexuales regulares sin protección”. Para las parejas jóvenes sanas, la probabilidad de concebir por ciclo reproductivo es de aproximadamente 20% a 25% y las probabilidades acumuladas de concepción aproximada del 85% en el primer año (1). En correlación con los datos anteriores tenemos, que la infertilidad afecta alrededor del 13% al 15% de las parejas en todo el mundo, afectando seriamente su vida y representando un problema clínico común, así como un problema de salud pública.

Es muy importante recordar el impacto que tiene la edad con la fecundidad de las mujeres. En 2002 un 11% de las mujeres entre 15 a 29 años tienen infertilidad, comparado con un 17% en mujeres entre los 30 a 34 años, un 23% entre los 35 a 39 años y un 27% en mujeres entre los 40 a 44 años. La reproducción humana no es muy eficiente como se podría creer. Las parejas fértiles logran tasas máximas de fertilidad que varía entre un 20 a 25% por mes. (2)(3)

Las incidencias de pérdidas tempranas también se ven afectadas por la edad materna, con una tasa de 7 a 15% en mujeres menores de 30 años, entre 10 al 21% en mujeres entre los 30 a 34 años, un 20 al 28% en mujeres entre 35 a 39 años, y un 34 a 52% en mujeres de 40 a más años. (4)(5)

Se debe conseguir una relación médico paciente de mucha confianza. Con frecuencia se trata de parejas muy frágiles emocionalmente con larga data de infertilidad con sentimientos de angustia, ansiedad, frustración y negativismo. Las experiencias previas no atinadas con otros médicos nos obligan a poner de nuestra parte toda la capacidad para escuchar con atención, aún el lenguaje no hablado, y tratar con cortesía y respeto

Evaluación de la pareja infértil

En general se debe empezar la valoración de la pareja infértil cuando pasan 12 meses sin conseguir un embarazo y en mujeres mayores de 35 años después de seis meses de no lograr embarazo. Sin embargo, en otras circunstancias también se recomienda empezar la valoración antes de este tiempo, como en casos de: antecedentes de oligomenorrea y amenorrea, antecedentes de cirugías pélvicas importantes, infecciones tubáricas, antecedentes de factor masculino y en pacientes que han recibido quimo o radioterapia. (6)

Se estima que el 75% de las parejas infértiles lograrán la concepción después de la evaluación y el tratamiento para la infertilidad. (3) El éxito de las intervenciones terapéuticas depende de la asesoría adecuada y la evaluación diagnóstica de la pareja infértil. (7)

Causas de infertilidad

La infertilidad puede ser primaria, cuando ocurre en parejas sin historia previa de concepción, o secundaria en la cual si existe antecedente de

concepción previa. Las causas más comunes en los países desarrollados son el resultado de factores femeninos en el 30% de los casos, factores masculinos en el 20%, mixto (femenino/masculino) en el 40%, y en aproximadamente entre el 10-20% de las parejas no se puede detectar un factor etiológico obvio (infertilidad inexplicable). (1)

Antes de aplicar cualquier terapia, se realizará un diagnóstico inicial basado en la evidencia en ambos miembros de la pareja, basándose en el historial médico, el examen físico y las investigaciones apropiadas (análisis del semen, función ovárica y tracto genital femenino). Una evaluación inicial completa y eficiente es esencial para identificar y probar las causas de la infertilidad, proporcionar información precisa y elegir el tratamiento más adecuado. Los aspectos emocionales de los trastornos reproductivos nunca deben pasarse por alto y debe haber un apoyo psicosocial disponible además de la atención médica.

Historia clínica y examen físico

La realización de una historia clínica detallada enfocada en los problemas que pueden causar problema de infertilidad es lo más importante ya que no orientará a que exámenes se requieren para llegar al diagnóstico. Según el comité de opinión de la ASRM (6) en el interrogatorio y la exploración física debe incluir lo siguiente:

- Duración de la infertilidad y resultados de estudios o tratamientos previos.
- Historia menstrual (edad de la menarca, duración de los ciclos menstruales, presencia de síntomas premenstruales, presencia o no de dismenorrea).
- Antecedentes obstétricos (número de embarazos, complicaciones obstétricas, abortos).
- Antecedentes del uso de anticoncepción (implantes, parches, inyecciones, tabletas).
- Frecuencia coital y disfunción sexual.

- Antecedentes quirúrgicos (que tipo de cirugías, indicaciones, complicaciones, enfermedades inflamatorias pélvicas, exposición a enfermedades de transmisión sexual).
- Enfermedades tiroideas, galactorrea, hirsutismo, dolor pélvico o abdominal y dispaurenia.
- Uso de medicamentos, o alérgias.
- Antecedentes familiares de malformaciones, retrasos en desarrollo sexual, menopausia precoz, o problemas de infertilidad en familiares.
- Exposición o trabajos con sustancias tóxicas ambientales.
- Tabaquismo, alcohol o uso de drogas recreacionales.
- En la exploración física debemos registrar lo siguiente:
 - Peso, índice de masa corporal, presión arterial y frecuencia cardíaca.
 - Aumento del tamaño de la tiroides, presencia de nódulos o sensibilidad tiroidea.
 - Revisión mamaria y valoración de galactorrea.
 - Signos de exceso de andrógenos (hirsutismo).
 - Problemas vaginales o cervicales, secreciones vaginales.
 - Dolor pélvico o abdominal, aumento en el tamaño de órganos o presencia de masas abdominales o pélvicas.
 - Valorar tamaño, forma, posición y movilidad del útero.
 - Masas en fondo de saco de Douglas, dolor o presencia de nódulos.

Evaluación diagnóstica del factor femenino

Función ovulatoria

En primer lugar, es necesario saber si existe ovulación. Una mujer que tiene menstruaciones cada 21 a 35 días acompañado de síntomas premenstruales (sensibilidad mamaria, distensión

abdominal, cefalea, dolor en flancos), en principio está ovulando. Partiendo de esta premisa, hay que plantearse la necesidad de confirmar la ovulación y de diagnosticar situaciones en las que las reglas periódicas se acompañan de alteraciones patológicas. Las pacientes con hemorragias uterinas anormales, oligomenorreas o amenorrea generalmente no requieren de pruebas diagnósticas muy extensas para saber que son anovulatorias.

La ovulación puede confirmarse mediante:

1. Temperatura basal corporal. Es una forma barata y sencilla, aunque algo tediosa para la mujer. Los ciclos ovulatorios generalmente están asociados con una curva bifásica bien definida, el ciclo anovulatorio tiene una curva monofásica, sin embargo, hay algunas pacientes ovulatorias en las que no se puede definir claramente una curva bifásica. Esta prueba no puede definir con precisión el momento de la ovulación y puede ser algo complicada de realizarse. Debido a esto, esta forma de valorar la ovulación ya no se considera como requisito para la investigación de los ciclos ovulatorios.
2. Biopsia endometrial en fase lútea. Es una forma biológicamente interesante de demostrar una producción normal esteroidea del ovario e indirectamente de que ha habido ovulación. También resulta molesta e incluso dolorosa, aunque las modernas legras de plástico, que actúan por aspiración, disminuye la incomodidad de las pacientes. Su utilidad es más que dudosa debido a la inconsistencia en su interpretación y no se recomienda actualmente para valorar ovulación sino para diagnosticar problemas endometriales como: hiperplasia endometrial, cáncer de endometrio o endometritis.
3. Determinación sérica de progesterona a mitad de la fase lútea. Esta prueba nos da una información confiable de la función ovulatoria siempre y cuando se la realice en los días adecuados. La prueba debe obtenerse para ser más confiable una semana antes de la fecha que llegará la

regla y no en un día específico del ciclo menstrual (día 21, 22, o 23). Una concentración de progesterona mayor de 3 ng/ml indica que hubo ovulación en ese ciclo menstrual.

4. Pruebas de ovulación en orina para detectar LH. Esta prueba detecta el pico preovulatorio de LH que provoca la ovulación luego de 1 o 2 días. Estas pruebas brindan evidencia indirecta de ovulación y ayuda a establecer el periodo de mayor fertilidad que es el día de la prueba de LH positiva y el día siguiente.
5. Menstruación. Debe recalarse que basta que una mujer menstrúe todos los meses acompañado de síntomas premenstruales para asegurar, con la misma fidelidad diagnóstica que las pruebas señaladas, que la paciente es capaz de ovular.

Valoración de la reserva ovárica

El término reserva ovárica se refiere al potencial reproductivo de una paciente en función del número y calidad de los óvulos. Una reserva ovárica disminuida se refiere a mujeres en edad reproductiva que tienen ciclos regulares y que responden de forma disminuida a la estimulación de la ovulación y tienen menor probabilidad de embarazo. Las pruebas para medir la reserva ovárica son: FSH y Estradiol en día 2 o 3 del ciclo, prueba de citrato de clomifeno, conteo de folículos antrales por ecografía vaginal, y recientemente la medición de la Hormona Antimülleriana. Estas pruebas dan mucha información pronóstica en pacientes con riesgo de reserva ovárica disminuida como: edad mayor de 35 años, antecedentes familiares de menopausia precoz, tener un solo ovario o antecedentes de cirugía ovárica, quimioterapia, o radiación pélvica, infertilidad inexplicable, mala respuesta a intentos de estimulación de la ovulación.

Hasta hace poco, para hacer el diagnóstico de pobre respuesta ovárica aplicaban los criterios de Bolonia (8) realizados por la ESHRE en 2011 los cuales incluyen por lo menos 2 de los siguientes criterios:

1. Edad materna avanzada (≥ 40 años) o tener otro factor de riesgo para respuesta ovárica baja.
 2. Antecedente de una respuesta ovárica baja (≤ 3 óvulos con protocolos de estimulación convencionales).
 3. Pruebas de reserva ovárica anormales (conteo de folículos antrales < 5 a 7 folículos, Hormona Antimülleriana < 0.5 a 1.1 ng/ml).
- * Si en dos intentos de estimulación ovárica hay una respuesta ovárica baja después de usar dosis máximas de medicamentos es suficiente para diagnosticar a una paciente como baja respondedora en ausencia de edad materna avanzada.

A partir del 2016, se propusieron los Criterios de POSEIDON (8), para brindar una clasificación más detallada y disminuir la heterogeneidad de los criterios de Bologna. Las pacientes se dividieron en 4 subgrupos sobre la base de parámetros cuantitativos y cualitativos (edad, AFC o niveles de HAM, y respuesta ovárica en caso de ciclos previos de EOC). En las mujeres de mayor edad no solo es importante la cantidad de ovocitos, sino la calidad en cuanto a la aneuploidía y su impacto en la tasa de nacidos vivos (TNV). Además, se imprime el concepto de la Calculadora de TRA (Técnicas de Reproducción Asistida). Estimación del número de ovocitos necesarios para lograr por lo menos un blastocisto euploide.

Se espera que los grupos 3 y 4 de la clasificación de POSEIDON, en especial el grupo 4 con mujeres de mayor edad, tengan una menor cantidad y calidad ovocitaria y menos embriones euploides para la transferencia, con una menor TNV que las pacientes más jóvenes con reserva ovárica de normal a alta. La disponibilidad de por lo menos un embrión euploide para la transferencia cambia el pronóstico en las pacientes con PRO, ya que aproximadamente el 60% de los embriones euploides logran implantarse, con independencia de la edad. A mayor número de ovocitos recuperados, mayor probabilidad de obtener una cohorte de embriones que incluyan por lo menos un blastocisto euploide.

Niveles de FSH y Estradiol en fase folicular temprana

Los niveles de FSH obtenidos entre el día 2 a 4 del ciclo se usa comúnmente para medir la reserva ovárica. (9) Valores por encima de 10mU/L a 20mU/L se han asociado con baja respuesta a la estimulación de la ovulación y dificultad para lograr el embarazo. Sin embargo, su sensibilidad es muy variable para determinar que paciente responderá mal a una estimulación de la ovulación la cual varía entre un 10 al 80% y además hay mucha variación entre ciclos. El valor sérico de exclusivamente de estradiol no debe usarse para diagnosticar una reserva ovárica disminuida, debe usarse para interpretar un valor de FSH alterado. Cuando los niveles de FSH son normales pero el estradiol esta elevado (>60-80pg) en la fase folicular temprana, no hay evidencia que estos valores estén asociados a una pobre respuesta a la estimulación de la ovulación, aumento en las cancelaciones de ciclo de FIV o menores tasas de embarazo. (10) Para nosotros y después de varias año de usarlo un valor de FSH al 3er día del ciclo igual o mayor de 10 mUI/ml es indicativo de una reserva ovárica disminuida y una FSH mayor 15mU puede relacionarse con fallo ovárico oculto y nos obliga a implementar tratamientos más agresivos para lograr una gestación

Prueba con Citrato de Clomifeno

Consiste en medir los niveles de FSH antes y después de la administración de 100mg de Citrato de Clomífero del 5to al 9no día del ciclo menstrual; las mediciones se realizan los días 3 y 10 del ciclo. El uso de esta prueba está en desuso por la realización de mejor prueba para detectar reserva ovárica disminuida como la medición de Hormona Antimulleriana y el conteo de los folículos antrales.

Conteo de Folículos Antrales

Es la suma de los folículos antrales en ambos ovarios usando ecografía vaginal durante la fase folicular temprana del ciclo menstrual. Los folículos

antrales son aquellos tiene un diámetro medio entre 2 a 10mm. Un conteo de folículos antrales bajo se considera entre 3 a 6 folículos totales y este valor está asociado a una pobre respuesta a la estimulación de la ovulación en un ciclo de FIV, pero no es un marcado confiable para predecir embarazo. (11) El conteo de los folículos antrales tiene una excelente confiabilidad interciclo e interobservadores cuando se realiza en un centro de fertilidad; pero esta confiabilidad se pierde cuando se la hacen ginecólogos generales o radiólogos sin experiencia. Por lo tanto, es muy importante que esta medición se la realice en el centro de fertilidad por los especialistas que tengan experiencia en hacerlo. De esta forma es uno de los mejores marcadores para diagnosticar una reserva ovárica disminuida y seleccionar el mejor esquema de estimulación de la ovulación para obtener un número adecuado de óvulos para el tratamiento. (12)

Medición de la Hormona Antimulleriana (AMH)

Esta hormona es producida en las células de la granulosa de los folículos tempranos, son independientes de las gonadotropinas de la hipófisis por lo que su concentración es constante durante todo el ciclo ovárico y entre los ciclos menstruales tanto en mujeres joven sanas y ovulatorias como en mujeres con problemas de infertilidad. (13)(14) Debido a estas características la medición de los niveles de AMH se puede obtener en cualquier día del ciclo menstrual. A diferencia de muchos estudios iniciales, datos recientes indican que los niveles de AMH pueden estar disminuidos por el uso de tratamientos hormonales (uso de tabletas anticonceptivas, agonistas de GnRH), en obesidad, y en hipogonadismo hipogonadotrópico. (15)(16)(17)

Por otro lado, los niveles de AMH están 2 o 3 veces más elevados en pacientes con ovarios poliquísticos que en pacientes normales. Valores de AMH menores a 1ng/ml se ha asociado a baja respuesta a la estimulación de la ovulación, mala calidad embrionaria y bajos resultados en pacientes

que se realizan fecundación *in vitro*. (18)(19)(20) La edad de la mujer sigue siendo el mejor marcador pronóstico para las tasas de nacido vivo. A pesar de toda esta información sobre los niveles de AMH para valorar la reserva ovárica, todavía no se puede concluir que es el mejor marcador que hay para predecir reserva ovárica. La medición de AMH es muy costosa en la mayoría de países latinoamericanos,

es una prueba muy sensible a la manipulación por lo que sus valores no son confiables si la muestra la transportan a otros laboratorios para procesarla y todavía no hay una estandarización en los kits para realizarla ni en los valores de referencia. En la Tabla 1 se muestran las fortalezas y debilidades de las dos mejores pruebas en la actualidad para valorar la reserva ovárica.

Tabla 1. Conteo de folículos antrales (AFC) vs Hormona Antimullerian (AMH).

Hormona Antimulleriana		Conteo de folículos antrales
A FAVOR	Buenos rangos de referencia Poca variabilidad intra e interciclo	Fácil de realizarla. Resultados inmediatos. Se puede aprovechar para diagnosticar otros problemas ováricos y uterinos.
EN CONTRA	Hay que esperar para tener resultados. No hay estandarización entre las diferentes pruebas que se utilizan. La muestra es muy sensible y los resultados varían si no se procesa inmediatamente. Prueba costosa en la mayoría de países de Latinoamérica.	Se debe medir en fase folicular temprana. Requiere de ecografía vaginal. Variación entre quien lo realice. Tipo de ultrasonidos.

Fuente: Elaborado por coautor.

Factor cervical

Los problemas en la producción del moco cervical y su interacción con los espermatozoides son muy raros que sea la única causa de infertilidad en la mujer. La prueba post-coital es muy subjetiva en sus resultados y en sus criterios para realizarla, es poco reproducible, es incómoda para las pacientes, casi nunca hace cambiar un tratamiento de fertilidad y más importantemente no predice la posibilidad de lograr un embarazo. Por todo lo anterior esta prueba no debe realizarse dentro de los estudios a la mujer. (21)

Factor uterino

La anomalía anatómica del útero se puede diagnosticar mediante: ecografía transvaginal, histerosonografía, histerosalpingografía, laparoscopia, histeroscopia, resonancia magnética y ecografía

vaginal 3D. La laparoscopia permite la visión directa del contorno uterino. Todos los métodos son complementarios en el diagnóstico definitivo de los dos trastornos más importantes del útero, los miomas y las malformaciones uterinas. Los miomas pueden identificarse fácilmente con ecografía transvaginal. Este método los localiza con exactitud, e incluso hoy día se puede calcular con bastante precisión la relación entre los miomas y los vasos uterinos con el empleo del doppler color. Ello permite plantear, con una base racional aceptable la conveniencia o no de la cirugía conservadora. Para hacer el diagnóstico diferencial entre el mioma y otras entidades, como los pólipos, resulta esencial la histeroscopia, además, esta es una vía magnífica para resolver quirúrgicamente las patologías presentes en la cavidad uterina.

Las malformaciones uterinas se pueden detectar mediante una ecografía vaginal o una histerosalpingografía, sin embargo, el diagnóstico de

certeza precisará de una resonancia magnética por personal médico capacitado o más fácilmente mediante una ecografía vaginal en 3D que actualmente es el estudio de elección para detectar las anomalías uterinas. Es importante mencionar que ni la histerosalpingografía ni la histeroscopia, son definitivas para hacer el diagnóstico diferencial entre útero bicornue y útero septado. En caso de confirmarse la presencia de un septo uterino, la histeroscopia resulta definitiva para su resección, sin que haya necesidad de recurrir a la laparoscopia. Actualmente la resonancia magnética realizada por

una persona experta y la ecografía vaginal 3D están desplazando a los estudios antiguos para diagnosticar malformaciones uterinas. Las laparoscopias ya no tienen utilidad para el diagnóstico de estas malformaciones. Para el diagnóstico de las malformaciones uterina no se recomienda la clasificación de la ASRM realizada en 1988, si no el consenso sobre la clasificación de anomalías congénitas del tracto genital femenino realizado por la ESHRE y la ESGE (European Society for gynecological endoscopy) de 2013 el cual se basa en el uso de ecografías vaginales en 3D (Figura 1 y Tabla 2) (22).

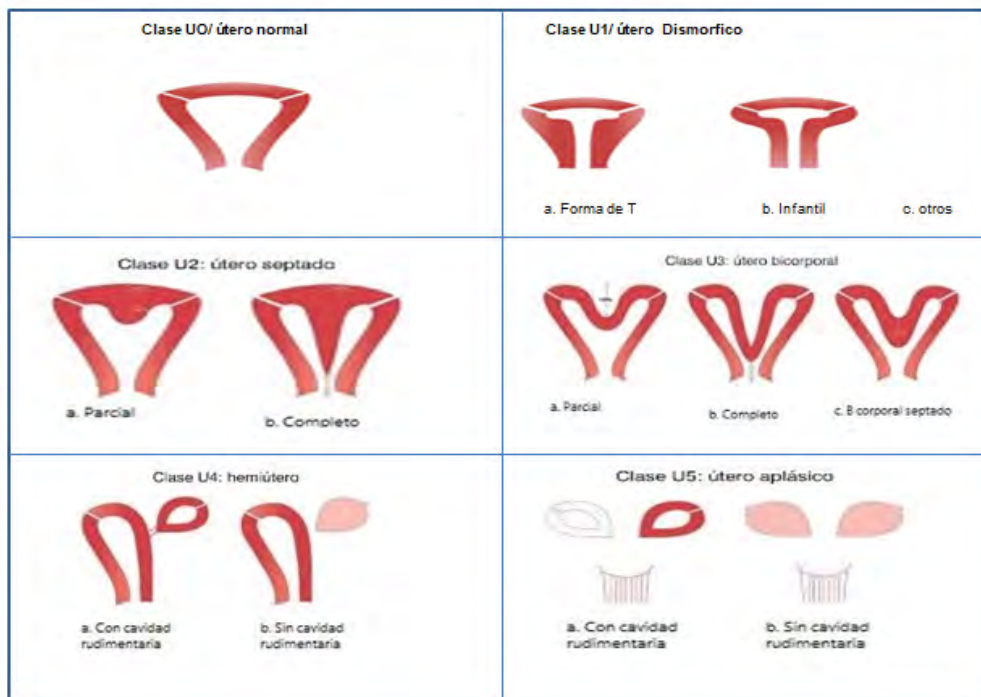


Figura 1. Clasificación de anomalías uterinas ESRHE: representación esquemática 2013.

Tabla 2. Clasificación ESHRE/ESGE Anomalías del tracto genital femenino. Grigoris F. H. Reproduction 2013.

	Anomalia Uterina principal	Sub-clase Principal	Sub-clase coexistente Anomalia cervical/vaginal
Clase 0	Útero normal		
Clase I	Útero dismorfo	Forma de T Infantil	
Clase II	Útero septado	Parcial Completo	
Clase III	Útero bicorpóreo	Parcial Completo Septado bicorpóreo	

Anomalía Uterina principal		Sub-clase Principal	Sub-clase coexistente Anomalía cervical/vaginal
Clase IV	Útero formado unilateral o hemiútero	Cuerno rudimentario con cavidad (comunicante o no) Cuerno rudimentario sin cavidad/aplasia (sin cuerno)	Cervix: C0: Normal C1: Septado C2: Doble "normal" C3: Aplasia/displasia unilateral C4: Aplasia/displasia Vagina: V0: Vagina normal V1: Septo vaginal longitudinal no obstructivo V2: Septo vaginal longitudinal obstructivo V3: Septo vaginal transverso/himen imperforado V4: Aplasia vaginal
Clase V	Aplásico/displásico	Cuerno rudimentario con cavidad (bi o unilateral)	
Clase VI	Malformación no clasificada		

Factor tubárico

Los problemas tubáricos son una causa muy importante dentro de las causas de infertilidad femenina por lo que siempre se deberá valorar su estado. La permeabilidad tubárica puede comprobarse mediante el empleo de sustancias líquidas añadidas a técnicas de imagen que identifiquen el paso de las mismas desde la cavidad uterina hacia el exterior de la cavidad abdominal. Para la valoración del factor tubárico se requiere los siguientes exámenes:

1. Histerosalpingografía. Es el examen clásico para valorar la permeabilidad tubárica el cual sigue teniendo validez actualmente. Se lo puede realizar con medio de contraste acuosos de yodo o a base de lípidos. Podemos interpretar con este examen si la obstrucción es proximal o distal, si hay salpingitis ístmica nodosa, como está la arquitectura tubárica y sugerir si hay fimosis fimbrial o adherencias peritubáricas si vemos que el medio de contraste pasa lentamente o se queda coleccionado en la pelvis. Su valor predictivo positivo es de un 38% y su

valor predictivo negativo es de 94%. (23) Cuando los hallazgos sugieren obstrucción tubárica proximal se requiere de más investigación para excluir que esta obstrucción sea debido a problemas técnicos como mala localización del catéter o espasmos del ostium tubárico por la incomodidad en la realización del examen.

2. Histerosonografía. El uso de diferentes líquidos durante una ecografía vaginal ha permitido obtener bastante información sobre la vía tubárica, sin embargo, todavía no ha logrado sustituir a los otros métodos de análisis de la permeabilidad tubárica como la histerosalpingografía. La desventaja de la histerosonografía es que no permite ver el trayecto de las trompas, no permite ver alteraciones en la mucosa tubárica, y no permite ver la dirección de las trompas, es por esto que la histerosalpingografía y la laparoscopia son los mejores métodos para valorar las trompas.

3. Laparoscopia. Su uso junto con cromotubación con medio de contraste como azul de metileno o índigo carmín puede demostrar la permeabilidad tubárica proximal y distal. También es posible identificar y corregir problemas tubáricos

como estenosis prefimbriales o adherencias tubáricas que se identifiquen en ese momento. Si una histerosalpingografía reportan hallazgos normales el realizar una laparoscopia diagnóstica para un factor tubárico no está indicado al ser la laparoscopia un método invasivo con uso de anestesia general y con los riesgos de cualquier procedimiento quirúrgico.

- 4. Prueba de anticuerpos contra Clamidia.** La detección de anticuerpos contra *Clamidia trachomatis* se ha asociado con enfermedad de las trompas; sin embargo su utilidad clínica es limitada. Comparada con la laparoscopia tiene una sensibilidad modesta de un 40%, un valor predictivo positivo de un 60%, pero un valor predictivo negativo bueno de un 80%. (24)

Factor peritoneal

Las enfermedades del peritoneo como endometriosis o síndromes adherenciales pueden ser causas frecuentes de infertilidad en la mujer. Durante la realización de la historia clínica y de la exploración podemos sospechar de su existencia, pero no son suficientes para diagnosticarlas. Estos problemas pueden estar presentes en pacientes con infertilidad inexplicable que no tienen realizada una laparoscopia. La laparoscopia es el único método para diagnosticar y corregir los problemas del peritoneo. Sin embargo, la repercusión sobre la infertilidad de una endometriosis mínima o leve es poca, la mayoría de pacientes con síndrome adherenciales importantes tienen antecedentes que requieren laparoscopia (dolor pélvico, endometriosis moderada o severa, infecciones pélvicas, o cirugías) o tienen histerosalpingografía anormal. Por lo que una laparoscopia solo debería estar indicada en pacientes con síntomas o factores de riesgo para alguna patología del peritoneo, una histerosalpingografía anormal o hallazgos en la ecografía transvaginal que no requiera del uso de técnicas de reproducción asistida. Su uso en pacientes asintomáticas sin antecedentes de importancia no está indicado.

Valoración del factor masculino en infertilidad

El estudio básico del factor masculino en infertilidad debe iniciar con una completa historia clínica y exploración física. El espermograma y un examen hormonal básico son los primeros exámenes de laboratorio que se deben solicitar. El objetivo de esta investigación es el de detectar problemas que produzcan infertilidad masculina y que sean corregibles. Las causas masculinas de infertilidad son casi tan frecuentes como las femeninas. La frecuencia del factor masculino varía entre 30 y 40% y está íntimamente relacionada con la concentración y/o calidad de los espermatozoides. Estas causas pueden ser congénitas (criptorquidia, hipospadias), traumáticas, inflamatorias, enfermedades de transmisión sexual, cirugías inguinoescrotales, parotiditis postpuberal, enfermedades pulmonares crónicas, patología urológica (prostatitis, litiasis) o alteraciones mecánicas o funcionales que impidan la erección, penetración y/o eyaculación.

Historia clínica

Esta debe incluir los antecedentes del desarrollo como malformaciones en los genitales, criptorquidea, retraso en la aparición de la pubertad. Averiguar sobre antecedentes de herniorrafias en especial en la niñez que puede estar asociado a daño en los conductos deferentes. Antecedentes de paperas, enfermedades de transmisión sexual, cirugías a nivel genital, traumatismos. Averiguar síntomas de infecciones uretrales, disfunción eréctil y eyaculatoria.

Preguntar sobre la función de algunos órganos específicos como enfermedades pulmonares e infecciones de vías respiratorias altas que puede sugerir enfermedades genéticas como el síndrome de Young, síndrome de Kartagener o fibrosis quística. Uso de tratamientos gonadotóxicos, uso de medicamentos, alcohol, drogas, exposición a tóxicos ambientales como calor en el área genital, o químicos que pueden provocar problemas endocrinológicos.

Exploración física

Debe enfocarse en identificar signos generales que nos aseguren que hay un buen desarrollo de los caracteres sexuales secundarios con buena androgenización (distribución del cabello, ausencia de ginecomastia, desarrollo musculo esquelético normal), y una exploración básica de los genitales. La exploración genital incluye la localización del meato uretral, la palpación de los testículos para valorar su tamaño y consistencia. Para el tamaño de los testículos se debe emplear el orquimetro de Prader, su tamaño puede indicar testículos activos con espermatogénesis presente. El rango normal es entre 12 a 30 ml, testículos más pequeños pueden indicar hipogonadismo o disfunción testicular.

Se debe examinar el tamaño, textura, posición y orientación del epidídimo, así como la presencia bilateral de los conductos deferentes. La ausencia congénita bilateral de los conductos deferentes (CBAVD) puede sugerir la presencia de mutaciones para el gen que regula la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR).

Espermograma

Es la prueba fundamental en el estudio del varón infértil, debe incluir un estudio detallado de los espermatozoides y del plasma seminal. Es aconsejable la realización de dos espermogramas con intervalos de 2 a 3 meses entre ellos, dadas las grandes diferencias y variaciones fisiológicas que se producen. Los días de abstinencia debe ser entre 2 a 7 días. La Organización Mundial de la Salud en 2010 (OMS) establece nomenclaturas y valores de referencia para la interpretación del espermograma. (25) Este manual mencionan que la abstinencia sexual debe ser entre 2 a 7 días de abstinencia sexual y se cambian los valores de referencia en relación con el manual anterior de 1992.

Estos valores son:

- Volumen: 1.5 ml o más.
- pH: mayor a 7.2.

- Concentración por ml: igual o mayor a 15 millones/ml.
- Concentración total: igual o mayor a 40 millones de espermatozoides por eyaculado.
- Movilidad total: igual o mayor a 40%.
- Movilidad progresiva: igual o mayor a 32%.
- Morfología de Kruger (estricta): mayor al 4%.
- Leucocitos: menor a 1 millón.
- Células redondas: menor a 5 millones.

Lamentablemente en la mayoría de países de Latinoamérica este examen tan importante lo realizan en sitios poco confiables sin tener el personal calificado para su interpretación, por lo que se puede obtener distintos resultados del mismo paciente. Es por esto y con razón que las clínicas de fertilidad solo confían en los resultados obtenidos en sus laboratorios y que lo realizan personal capacitado en este tipo de exámenes.

Estudios hormonales

Los problemas en el eje hipotálamo-hipófisis-testículo pueden causar problemas de infertilidad masculina pero su incidencia es baja. Los problemas hormonales son casi siempre normales en pacientes con parámetros seminales normales y no estaría indicado en estos casos. Las indicaciones para realizar el estudio hormonal en el hombre son: 1) concentración espermática menor de 10 millones/ml; 2) disfunción eréctil; 3) otros hallazgos clínicos que sugieran problemas endocrinológicos.

Las hormonas básicas que se solicitan son: FSH y testosterona. Cuando los valores de testosterona total son menores de 300 ng/ml, se debe solicitar más exámenes: medición de nuevos valores de testosterona en la mañana, testosterona libre, LH y prolactina. La relación entre los niveles de testosterona, LH, FSH y Prolactina nos puede orientar sobre las posibles causas de los niveles de testosterona bajos, tal como se indica en la siguiente tabla.

Tabla 3. Niveles hormonales en varias circunstancias clínicas.

Enfermedad	FSH	LH	Testosterona	Prolactina
Espermatogénesis normal	Normal	Normal	Normal	Normal
Hipogonadismo hipogonadotrópico	Baja	Baja	Baja	Normal
Espermatogénesis anormal	Alta/Normal	Normal	Normal	Normal
Falla testicular	Alta	Alta	Normal/baja	Normal
Adenoma hipofisiario	Normal/baja	Normal/baja	Baja	Alta

Fuente: Elaborado por coautor.

Prueba de fragmentación del ADN en espermatozoides

El daño en el ADN espermático puede producirse por factores intrínsecos como la deficiencia de protamina o mutaciones que afectan la compactación del ADN, o por causas extrínsecas como calor, radiaciones, o uso de sustancias gonadotóxicas. El término fragmentación del ADN se refiere al ADN espermático desnaturalizado o dañado que no se puede corregir. Hay método directo para medirlo como la técnica Comet (single cell gel electrophoresis assay) o la técnica del TUNEL (terminal deoxynucleotide mediated dUTP *nick-end labelling*); estas técnicas analizan el número de cortes presentes en el ADN espermático.

El daño en el ADN espermático es más frecuente en pacientes infértiles y puede estar asociado a malos resultados reproductivos al igual que con abortos recurrentes. Sin embargo, los datos actuales son muy limitados para encontrar una relación directa entre anomalías en la integridad del ADN y los resultados reproductivos por lo que estos estudios no se recomiendan realizarlos de forma rutinaria dentro de la investigación del varón infértil. (26)

A pesar que no existe un tratamiento específico para un ADN fragmentado en los espermatozoides se ha visto que la reparación del varicocele o el uso de antioxidantes en dosis altas pueden ayudar a corregirlo. También se ha observado que en pacientes

que tienen aumentada la fragmentación del ADN en los espermatozoides del eyaculado, el obtener los espermatozoides directamente del testículo mejora su calidad en cuanto a una menor fragmentación del ADN. Debido a que el pronóstico clínico de los valores de la integridad del ADN no afectan o deciden sobre los tratamientos de fertilidad que necesita la pareja su utilidad es controversial. (27)

Pruebas genéticas

Cuando hay falla testicular con oligozoospermia severa (< 5 mill/ml) o azoospermia se debe solicitar pruebas genéticas como cariotipo y estudio de las microdeleciones del cromosoma Y. El cariotipo puede diagnosticar problemas cromosómicos numéricos como un síndrome de Klinefelter o problemas estructurales como translocaciones Robertsonianas o recíprocas. El síndrome de Klinefelter es el problema cromosómico más frecuente con una incidencia de casi un 11% en casos de azoospermia. En aproximadamente la mitad de pacientes con síndrome de Klinefelter se pueden encontrar espermatozoides en una biopsia testicular que se pueden usar para una fecundación *in vitro* con ICSI, pero debido a los riesgos aumentados de aneuploidias se debe recomendar el uso de PGT-A (*Preimplantational genetic testing for aneuploidies*).

El brazo corto del cromosoma Y contiene los genes que determinan el sexo llamados SRY y el brazo largo del cromosoma Y contiene los genes

que se encargan de la espermatogénesis. Las microdeleciones en tres regiones específicas del brazo largo del cromosoma Y (AZFa, AZFb, AZFc) conocidas como el factor Azoospermia (AZF), pueden alterar de forma severa la espermatogénesis. La prevalencia de microdeleciones en el cromosoma Y en pacientes con azoospermia es de un 7% (28). La mayoría de estas mutaciones se producen de novo, es decir, sin transmisión familiar. La deleción más frecuente es en la región AZFc que se ve en un 60% de los casos. Un tercio de los pacientes con esta mutación tienen oligozoospermia severa y la mayoría azoospermia. Al realizar una biopsia testicular en pacientes con solo la deleción en la región AZFc, se puede encontrar espermatozoides en la mitad de las biopsias para ser utilizados en ICSI (29). Si usamos estos espermatozoides en ICSI es muy probable esta deleción se transmita a un hijo varón causando infertilidad, por lo que es muy importante el consejo genético en parejas con este problema.

Cuando hay deleciones en las regiones AZFa y AZFb los pacientes son solo azoospermicos sin tener probabilidades de encontrar espermatozoides en biopsias testiculares. Histológicamente cuando hay deleciones de la región AZFa se encuentra el síndrome de células de Sertoli solo. Cuando hay deleciones en la región AZFb el hallazgo histológico es de una detención de las células germinales con desarrollo hasta la etapa de espermatocito primario. Cuando están presentes estas microdeleciones la mejor recomendación es el uso de un donante de semen.

La ausencia congénita bilateral de los conductos deferentes es una causa importante de azoospermia obstructiva en varones sanos sin antecedentes genitales de importancia. En estos pacientes un 50% son portadores de mutaciones para el gen de fibrosis quística (CFTR). Estas mutaciones deben pedirse en todos los pacientes con azoospermia obstructiva, y si se detectan estas mutaciones en el

hombre es mandatorio realizar el mismo examen en su pareja. De recomendarse en recomendarse en caso que los dos sean portadores de las mutaciones un consejo genético por especialistas sobre los riesgos de tener un hijo con fibrosis quística, la realización de una fecundación *in vitro* con diagnóstico genético preimplantacional para fibrosis quística (PGT-M), o uso de banco de semen para su tratamiento de infertilidad.

El caso de infertilidad no explicada

¿Cómo debe aconsejar parejas infértiles cuando el resultado de su evaluación diagnóstica son normales? Esta circunstancia potencialmente frustrante se puede abordar explicando las limitaciones de las pruebas de diagnóstico. Una descripción más precisa de su condición sería un estado de tener infertilidad «infradiagnosticada». Los factores más probables que contribuyen a la infertilidad no explicada son los problemas relacionados con la reducción de la calidad del espermatozoides y el óvulo, la fertilización o las anomalías ocultas de las trompas de Falopio y la cavidad peritoneal no diagnosticadas mediante histerosalpingografía o laparoscopia. La utilidad de la FIV para diagnosticar problemas con la fertilización, la calidad de los espermatozoides y los óvulos y el crecimiento del embrión obviamente no es práctica.

En esta situación de infertilidad inexplicable, la probabilidad de embarazo por ciclo menstrual con intentos naturales continuos de embarazo será de aproximadamente el 4% por ciclo (7), y esta posibilidad disminuye con el aumento de los períodos de infertilidad antes de la evaluación y con la edad de la mujer. La pareja con infertilidad inexplicable puede estar seguro de que van a tener mayores tasas de embarazo con la inducción de la ovulación y la inseminación empírica intrauterina seguida de la FIV si necesario (30).

ABREVIATURAS

FSH:	Hormona folículo estimulante
LH:	Hormona luteinizante
ASRM:	Sociedad Americana de Medicina Reproductiva
AFC:	Conteo Folicular Antral
ESHRE:	Sociedad Europea De Reproducción Humana
HAM:	Hormona <i>antimulleriana</i>
TRA:	Terapia de reproducción asistida
FIV:	Fertilización <i>In Vitro</i>
ICSI:	Inyección Intra Citoplasmática de Espermatozoides
EOC:	Estimulación Ovárica Controlada
TNV:	Tasa de Nacidos Vivos
GnRH:	Hormona liberadora de gonadotropina
PRO:	Pobres respondedoras
ESGE:	Sociedad Europea de Ginecología Endoscópica
PGT-A:	Diagnóstico Genético Preimplantacional para Aneuploidias
PGT-M:	Diagnóstico Genético Preimplantacional Para Fibrosis Quística
AZF:	Factor azoospermia
CFTR:	Gen de la fibrosis quística

BIBLIOGRAFÍA

1. Antoine J-M, Mandelbaum J. Initial Evaluation of the Infertile Couple. Ref Modul Biomed Sci. 2017;2:490-497. doi:10.1016/b978-0-12-801238-3.64962-0.
2. Zinaman Mj, Clegg ED. Estimates of human fertility and pregnancy loss. Fertil Steril 1996;65:503-9
3. Edmonds DK, Lindsay KS. Early embryonic mortality in women. Fertil Steril 1982;38:447-53
4. Stein ZA. A women's age: childbearing and child rearing. Am J Epidemiol 1985;121:327-42
5. Hassold T, Chiu D. Maternal age specific rates of numerical chromosome abnormalities with special reference to trisomy. Hum Genet 1985; 70:11-7
6. Diagnostic evaluation of the infertile female: a committee opinion. Fertil Steril 2015;103
7. Marshburn PB. Counseling and Diagnostic Evaluation for the Infertile Couple. Obstet Gynecol Clin North Am. 2015;42(1):1-14. doi:10.1016/j.ogc.2014.10.001.
8. Poseidón Group (Patient-Oriented Strategies Encompassing Individualized Oocyte Number) Carlo Alviggi, Claus Y. Andersen, Klaus Buehler, Alessandro Conforti, Giuseppe De Placido, Sandro C. Esteves, Robert Fischer, and others Fertility and Sterility, Vol. 105, Issue 6, p1452–1453 Published online: February 24, 2016.
9. Licciardi FL. Day 3 estradiol serum concentration as prognosticators of ovarian stimulation response and pregnancy outcome in patients undergoing *in vitro* fertilization. Fertil Steril 1995;64:991-4
10. Smotrich DB. Prognostic value of day 3 estradiol on *in vitro* fertilization outcome. Fertil Steril 1995;64:1136-40
11. Hendriks DJ. Antral follicle count in the prediction of poor ovarian response and pregnancy after *in vitro* fertilization: a metaanalysis and comparison with basal follicle stimulating hormone level. Fertil Steril;2005;83:291-301
12. Mutlu et al. AFC determines poor ovarian response better than AMH but age is the only predictor for live birth in IVF cycles. J Assist Reprod Genet 2013;30:657-665
13. Fanchin R. High reproductibility of serum anti Mullerian hormone measurements suggests a multi staged follicular secretion and strengthens its role in the assessment of ovarian follicular status. Human Reprod 2005;20:923-7.
14. La Marca A. Serum anti-Mullerian hormone throughout the human menstrual cycle. Human Reprod 2006;21:3103-7.
15. Kallio S. Antimullerian hormone levels decrease in women using combined contraception independently of administration route. Fertil Steril 2013;99:1305-10.
16. Su HI. The impact of depot GnRh agonists on AMH levels in healthy reproductive aged women. J Clin Endocrinol Metab 2013;98:E1961-6.
17. Chan C. Clinical pregnancy in a woman with idiopathic hypogonadotropic and low AMH: utility of ovarian reserve markers in IHH. J Assist Reprod Genet 2014;31:1317-21.
18. Muttukrishna S. Antral follicle count, anti-mullerian hormone and inhibin B: predictors of ovarian response in assisted reproductive technology. BJOG 2005;112:1384-90.

19. Van Rooij IA. Serum anti-Mullerian hormone levels: a novel measure of ovarian reserve. *Human Reprod* 2002;17:3065-71
20. Ebner T. Basal level of anti-mullerian hormone is associated with oocyte quality in stimulated cycles. *Human Reprod* 2006;21:2022-6.
21. Oei SG. Effectiveness of the postcoital test: randomized controlled trial. *BMJ* 1998;317:502-5.
22. Grimbizis GF, Gordts G, Di Spiezio SA, Brucker S, De Angelis C, Gergolet M, Li T-C, Tanos V, Brölmann H, Gianaroli L et al. The ESHRE/ESGE consensus on the classification of female genital tract congenital malformations. *Hum Reprod* 2013a;28:2032–2044.
23. Coppus SF. The predictive value of medical history taking and Chlamydia IgG ELISA anti-body testing in the selection of subfertile women for diagnostic laparoscopy: a clinical prediction model approach. *Human Reprod* 2007;22:1353-8
24. den Hartog JE. Chlamydia trachomatis associated tubal factor subfertility: immunogenetic aspects and serological screening. *Human Reprod Update* 2006;12:719-30.
25. World Health Organization. WHO laboratory manual for the examination of human semen and sperm-cervical mucus interaction. 2010
26. Collins JA. Do sperm DNA integrity test predict pregnancy with *in vitro* fertilization? *Fertil Steril* 2008;89:823-31
27. Practice Committee of the American Society of Reproductive Medicine. The clinical utility of sperm DNA integrity testing: a guideline. *Fertil Steril* 2013;99:673-7
28. McLachlan RI. Clinical Review. State of the art for genetic testing of infertile men. *J Clin Endocrinol Metab* 95:1013-24
29. Hopps CV. Detection of sperm in men with Y chromosome microdeletions of the AZFa, AZFb and AZFc regions. *Human Reprod* 2003;18:1660-5
30. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Effectiveness and treatment for unexplained infertility. *Fertil Steril* 2006;86(4):S111–4.

Inducción de la ovulación en procedimientos de reproducción asistida de baja complejidad

Autor: Jorge Campos M.D.

Coautores: Ivonne Díaz Yamal M.D., Roberto Epifanio M.D., Pablo Valencia M.D. y Sergio Papier M.D.

Comité de Medicina Reproductiva, FLASOG 2018-2020

Introducción

Se considera que una pareja es infértil cuando no consigue la gestación al cabo de 1 año de intentarlo sin usar métodos anticonceptivos; estas parejas representan aproximadamente el 16% de la población. El 4% de estas parejas consiguen la gestación en el segundo año de intentarlo, y en el tercer año tan solo lo hacen el 1%. (1)

Las denominaciones de alta complejidad y baja complejidad representan una forma de clasificación del problema para el buen entendimiento entre la pareja y su médico respecto al tratamiento, y siempre tienen que aplicarse de manera individualizada. Estos términos persiguen el objetivo de que la información relativa a las técnicas de reproducción asistida tenga un carácter didáctico. De manera breve, el concepto de alta complejidad se refiere a la Fertilización *In Vitro* (FIV) y a sus distintas modalidades, mientras que el concepto de baja complejidad se refiere a la Inseminación Intrauterina (IIU) y las Relaciones Sexuales Dirigidas (RSD).

La inducción de la ovulación es el aspecto más importante y más comúnmente utilizado en el tratamiento de la infertilidad, tanto de los

casos más sencillos como de los más complejos. Las condiciones necesarias para la estimulación ovárica en el contexto de la reproducción asistida de baja complejidad son las siguientes: una reserva ovárica apropiada, trompas permeables y un espermograma con más de 5 millones de espermatozoides en el semen preparado. (2) Este método consiste en la programación de la relación sexual, la inseminación o ambos factores en el momento en que la ovulación es más probable. (3)

Antes que hablar de la inducción de la ovulación, sus indicaciones, los medicamentos empleados para este fin, sus complicaciones y beneficios, consideramos pertinente iniciar aclarando un término muchas veces no delimitado apropiadamente. La inducción de la ovulación consiste en el uso de intervenciones médicas o quirúrgicas, destinadas a estimular una ovulación normal en las mujeres con disfunción ovárica, y es actualmente utilizada en diversos otros escenarios, como para programar el momento del coito, en factor masculino leve, disfunción sexual y otras. Es el estándar de tratamiento para el manejo de la infertilidad anovulatoria, más aun en aquella secundaria a Síndrome de Ovario Poliquístico (SOP). (4)

Las acciones llevadas a cabo para este fin, pueden promover desarrollo folicular o la ovulación en pacientes con otras causas de infertilidad, e incluso en algunas condiciones, pueden utilizarse para hiperestimular a los ovarios para una captura ovular en procesos de reproducción asistida, sin embargo este no es el fin de la inducción, y a este procedimiento se le denomina Hiperestimulación ovárica controlada. Hacemos esta distinción, ya que en la literatura muchas veces estos términos se sobrepone e inclusive se utilizan como sinónimos, sin ser esto apropiado.

Al tomar la decisión de iniciar un proceso de inducción de la ovulación, cabe mencionar que es pertinente evaluar las causas subyacentes de infertilidad, con una historia clínica completa y un examen físico, tomando en cuenta que en la infertilidad

de origen ovulatorio, pueden en general llevarse a cabo intervenciones sencillas, de bajo costo, y efectivas, para lograr nuestra meta, deben así mismo considerarse estudios de laboratorio e imagen que incluyan los siguientes: (4)

- TSH con o sin perfil tiroideo completo
- Prolactina sérica
- Testosterona sérica o andrógenos séricos en aquellas pacientes con datos de exceso de los mismos
- 17-OHP si existe la sospecha de hiperplasia suprarrenal congénita
- HbA1c en pacientes con obesidad o evidencia de intolerancia a los carbohidratos
- Espermograma
- Histerosalpingografía

La finalidad de los estudios mencionados, será establecer de manera apropiada las causales de infertilidad, pudiendo de esta manera delimitar si la inducción de la ovulación es el tratamiento apropiado para el caso específico y en su caso proponerlo y establecer sus limitantes y beneficios. (5)(6)

Otro punto importante en el estudio previo al tratamiento consiste en establecer si pueden llevarse a cabo medidas previas al mismo que permitan mejorar el pronóstico reproductivo o inclusive generar una ovulación espontánea, dentro de ellas se pueden incluir:

- Pérdida de peso en pacientes con sobrepeso/obesidad.
- Tratamiento de endocrinopatías subyacentes.
- Identificación de pacientes en riesgo importante de presentar Síndrome de Hiperestimulación ovárica (SHO).

A este respecto cabe resaltar que la disminución ponderal se considera una terapia de primera línea y debe ser el primer paso en todas las mujeres infértiles obesas con SOP (IMC mayor a 30 kg/m²), jugando un papel vital en el tratamiento de las pacientes

con infertilidad anovulatoria, llegando a restaurar espontáneamente la ovulación con UNA disminución del 5 al 10% del Índice de Masa Corporal (IMC), así como mejorando la respuesta a los fármacos inductores de la ovulación y mejorando el pronóstico obstétrico en este grupo de pacientes. (4)(7)

En un estudio aleatorizado, Karimzadeh y Javedani (8) compararon las modificaciones al estilo de vida, (dieta y ejercicio) con protocolos de inducción de la ovulación, resultando tasas más altas (aunque sin significancia estadística) de embarazo en este grupo (20%) al compararlo con metformina (14.4%), citrato de clomifeno (12.2%) o tratamientos combinados (14.4%) Así mismo Clark y su equipo (9) demostraron que el 90% de las pacientes que completaban un plan de ejercicio y dieta apropiados por un periodo de 6 meses, lograban la ovulación espontánea, que habitualmente iniciaba hacia el 5º mes de tratamiento, con pérdidas de peso promedio de 6.5 kg, sin importar si el IMC continuaba por arriba de 30 kg/m² (Se considera que una pérdida de peso de 5-10% puede inducir ovulación espontánea o aumentar la respuesta al CC). (9)

El efecto deletéreo de la obesidad sobre la fertilidad genera disrupción a diversos niveles del eje Hipotálamo Hipófisis:

- Hiperinsulinemia que tiene una acción co-gonadotrópica en el ovario para estimular la formación de andrógenos.
- Papel directo de la resistencia a la insulina o hiperinsulinemia en el hipotálamo, que afecta la secreción de gonadotropinas.
- Niveles elevados de leptina actúan directamente inhibiendo la producción de estrógeno y progesterona ováricos, con disminución de la respuesta ovárica a la FSH.
- Liberación de estrógenos en el tejido adiposo, por la expresión de la aromatasa de manera local, exacerbando la disrupción de la comunicación en el eje.

Cabe mencionar que algunas publicaciones, incluso refieren como medida apropiada, la administración de medidas contraceptivas en mujeres con índices de masa corporal mayores a 35 kg/m², difiriendo la búsqueda de embarazo hasta lograr un peso apropiado. (5)(6)

1. Fármacos empleados para la inducción de la ovulación

Citrato de Clomifeno (CC)

El citrato de clomifeno ha sido por los últimos 50 años el medicamento más ampliamente recetado en el mundo para la inducción de la ovulación, y el de más amplio uso al momento, y siendo por este motivo, el más ampliamente estudiado. (6)(10)

Es un derivado no esteroideo del trifeniletileno, estructuralmente similar al estrógeno, lo que permite que se ligue de manera competitiva a su receptor. Al ser un modulador selectivo del estrógeno, muestra propiedades agonistas y antagonistas, siendo las primeras, que implican una disminución de los niveles de estrógeno, las que le brindan su uso en la inducción de la ovulación, al unirse al receptor nuclear de estrógenos por periodos de tiempo prolongados, disminuyendo la disponibilidad de receptores, y generando una falsa señal de hipoestrogenismo, lo que activa el eje hipotálamo hipófisis con secreción activa aumentada de gonadotropinas (FSH, LH), que generan desarrollo folicular.

Su principal aplicación es en la infertilidad en pacientes anovulatorias, y es la primera línea de tratamiento para este grupo de pacientes WHO-II (Hipogonadismo Normo-gonadotrópico, siendo el Síndrome de Ovario Poliquístico (SOP) su causa más común); con pocas posibilidades de respuesta en pacientes WHO-I (Hipogonadismo hipo-gonadotrópico), que en general requerirá la administración de gonadotropinas, preferentemente con combinación de FSH/LH) y WHO III (Hipogonadismo

hiper-gonadotrópico), que en general se refiere a pacientes con falla ovárica). (7)

Este fármaco se administra por vía oral, habitualmente iniciando en los primeros 2 a 5 días después del inicio de la menstruación, espontánea o inducida, o arbitrariamente en pacientes con amenorrea siempre y cuando cuenten con una prueba de embarazo negativa. Se ha demostrado que la ovulación y tasas de embarazo, son similares sin encontrarse diferencias significativas al comparar el inicio del tratamiento en cualquiera de los días ya referidos. (7)

Suele iniciarse con dosis de 50 mg por 5 días, pudiendo llevarse a cabo incrementos de 50mg por ciclo hasta conseguir el desenlace deseado (ovulación) y hasta un máximo de 100-150 mg (La FDA acepta dosis máximas de 100 mg, sin embargo la ACOG ha aprobado el uso de dosis de hasta 150 mg, e incluso en algunos estudios se han referido dosis de hasta 250 mg al día por periodos de hasta 10 días en casos específicos). (6)(7)

Se ha estimado que hasta 40-50% de las pacientes responden con dosis de 50 mg, y porcentajes menores responderán al incremento de las dosis (18-30% Adicional con dosis de 100 mg y 6% más con dosis de 150 mg), habiendo poco beneficio al utilizar dosis mayores a 150 mg. La tasa global de ovulación lograda se estima en 73%, con hasta 65% de tasa de embarazo acumulada. Se acepta una incidencia de "resistencia" al CC de 15 hasta 40%. (4) (6)(11)(12)

Se acepta como falla al citrato de clomifeno, como la imposibilidad de lograr un embarazo a pesar de ovulación demostrada durante 6 ciclos, por lo que se sugieren ciclos de máximo 6 meses de duración con este tratamiento, debiendo individualizarse el caso, tomando en cuenta el tiempo de infertilidad, edad de la paciente, FSH basal y condicionantes de infertilidad para tomar la decisión de proseguir este manejo u optar por técnicas reproductivas más complejas. (7)(11)

La tasa de embarazo múltiple reportada para el CC es de entre 4 y 8%, sin embargo su uso extendido por muchos médicos sin un seguimiento apropiado, lo han convertido en el más grande causal de Embarazo múltiple iatrogénico en USA y otros países. (5)

Hay varios medicamentos que se pueden asociar a los tratamientos con CC con el objetivo de mejorar la respuesta:

- *Corticoides*: en las mujeres con hirsutismo o con concentraciones elevadas de andrógenos pueden administrarse 0,5 mg/día de dexametasona (por las noches), 5 mg/día de prednisona u otros corticoides equivalentes. (13) Estas pacientes muestran una mayor resistencia al clomifeno y su asociación con corticoides persigue disminuir el pico nocturno de liberación de corticotropina (ACTH, *adrenocorticotropichormone*) y de los andrógenos foliculares.
- *Bromocriptina/cabergolina/lisurida*: en las pacientes con concentraciones séricas elevadas de prolactina y en las que se ha realizado la evaluación necesaria para la exclusión de tumores, se puede conseguir la ovulación mediante el uso de bromocriptina. La hiperprolactinemia altera los pulsos de la GnRH y puede dar lugar a problemas que van desde las alteraciones de la fase lútea hasta la amenorrea hipoestrogénica. (14)
- *Metformina (Glifage®)*, *Metformina®*: debido a su efecto de sensibilización frente a la insulina (hipoglucemiante), la metformina también está indicada para la inducción de la ovulación en las mujeres con SOP, dado que la incidencia de insulinorresistencia en estas pacientes es relativamente elevada. En numerosos estudios (15) se ha demostrado que la metformina administrada de forma aislada puede restablecer la regularidad del ciclo menstrual y reiniciar la ovulación en el 25-95% de los casos. En ensayos clínicos de gran envergadura efectuados con asignación aleatoria y control se ha observado que, aunque algunas mujeres anovulatorias muestran ovulación en respuesta a la administración de

metformina como medicamento único (con una dosis de 1,5 g/día por vía oral), la efectividad para dicho objetivo es mayor cuando la metformina se administra junto con CC. (16)

Inhibidores de la aromatasa

Este grupo de fármacos está conformado por derivados tiazólicos que funcionan como inhibidores no esteroideos competitivos de la aromatasa. Dentro de ellos podemos encontrar al letrozole, triazol y anastrozol, siendo el primero el de uso más difundido para inducción de ovulación.

Al bloquear la acción de la aromatasa, evitan la conversión de andrógenos a estrógenos, creando un estado hipoestrogénico, que genera una retroalimentación negativa en el eje hipotálamo hipófisis, lo que conlleva a un aumento de la pulsatilidad de GnRH y liberación ulterior de gonadotropinas, que finalmente conduce a un aumento en la actividad folicular.

Es importante mencionar a este respecto que la vida media del letrozole es corta (45 horas vs 2 semanas del CC), y una vez suspendida su administración, se lleva a cabo un descenso importante en la FSH, lo que genera una menor posibilidad al desarrollo multifolicular y por tanto una disminución de la tasa de embarazo múltiple, además de permitir, al recuperar la disponibilidad normal de estrógenos, la producción de moco cervical y una adecuada proliferación endometrial. (5)(7)

Se ha propuesto que esta familia de fármacos pueda desplazar al CC como terapia de primera línea para Inducción de la ovulación, sin embargo, diversos estudios han fallado en demostrar una superioridad de letrozole sobre el citrato de clomifeno, esto se ha estudiado ampliamente por las ventajas teóricas ya referidas del letrozole y las desventajas del CC como el amplio margen de pacientes "resistentes" al mismo, y la presencia de pacientes con datos de atrofia endometrial al someterse a este manejo. (5)(7)

Al momento no existe información suficiente que permita sugerir que estos agentes puedan desplazar al CC como terapéutica de primera línea para IO. El reporte de Cochrane más reciente a este respecto muestra resultados significativos en tasa de recién nacidos vivos (OR 1.64 95% IC 1.32-2.04), sin diferencia significativa en la tasa de embarazo clínico (OR 3.17, 95% IC 0.12-83.17). En dicho estudio concluyen que se debe tomar precaución al interpretar estos datos ya que la calidad de la evidencia es baja. (5)(17)

Las indicaciones para el uso de letrozole incluyen:

- Pacientes resistentes al CC.
- Aquellas que presentan sintomatología secundaria intensa (vasomotora, visual, cefalea).
- Aquellas pacientes que presentan efectos secundarios indeseables con la IO con CC (atrofia endometrial, con endometrio menor a 7mm).

La posología del letrozole es muy similar a aquella del CC, iniciando habitualmente con dosis de 2.5 y hasta 7.5 mg diarios, a partir del tercer día del ciclo menstrual, y pudiendo realizarse incrementos de 2.5 mg cada mes si no existe una respuesta favorable. Se han reportado tasas de ovulación de aproximadamente 77% con este manejo, con tasas de embarazo de hasta 33%. (7)(10)

Cabe mencionar que al no estar aprobado el uso de este fármaco para inducción de ovulación (su único uso aceptado por FDA es el Ca de mama postmenopáusico), debe advertirse a las pacientes de este hecho. Al momento no existe evidencia de malformaciones atribuibles a este fármaco, en un estudio comparativos de gonadotropinas, CC y letrozole.

Hubo 9 lactantes (de 8 embarazos) en los que se identificaron anomalías congénitas en el siguiente orden: 4 en el grupo de gonadotropinas, 3 en el grupo de clomifeno y 2 en el grupo de letrozole lo que no muestra una diferencia significativa. (6)(7)(18)

En el estudio: letrozole, gonadotropina, o clomifeno para infertilidad inexplicada, muestran que en mujeres con infertilidad inexplicada, la estimulación ovárica con letrozole dio lugar a una frecuencia significativamente menor de gestación múltiple, pero también una menor frecuencia de nacido vivo, en comparación con la gonadotropina, pero no en comparación con clomifeno. (32.2% post gonadotropina, 23,3% después de clomifeno ($P = 0,02$ para la comparación con gonadotropina), y el 18,7% después de la administración letrozole ($P < 0,001$ para la comparación con gonadotropina). (18)

Así mismo, en comparaciones de letrozole vs. clomifeno, para pacientes con síndrome de ovario poliquístico; Legro describe como hallazgos: mayor tasa acumulada de nacimientos con letrozole, de 27.5 vs 19% ($p=0.007$), sin diferencias en el porcentaje de anomalías congénitas. Además una tasa acumulada de ovulación también mayor en el grupo de letrozole (62%) que en el de clomifeno (48%, $p<0.001$). No hubo diferencias significativas en pérdidas gestacionales: 32 vs 29% o en embarazos gemelares: 3 y 7% con letrozole y clomifeno, respectivamente. (19)(20)

Gonadotropinas

Se consideran terapias de segunda línea para la Inducción de la ovulación. En este rubro podemos mencionar las gonadotropinas urinarias (con más amplia experiencia, ya que son el primer producto preparado con este fin) y las gonadotropinas recombinantes, sin embargo sin diferencias significativas en su eficacia. (5)

Dentro de las indicaciones para el uso de estos fármacos encontramos:

- Hipogonadismo Hipogonadotrópico (mismo en que se prefiere preparados “mixtos” de FSH y LH por la ablación preexistente de los niveles de ambas hormonas), ya que son pacientes en que se encuentra afectado el eje Hipotálamo Hipofisis y que por tanto tienen poca probabilidad de

responder a otros tratamientos con inductores de ovulación.

- Pacientes resistentes al CC, siendo esto relativamente frecuente en pacientes con SOP, y debiendo en este grupo específico de pacientes, ser cautos en la dosificación administrada para evitar el desarrollo de SHO o embarazo múltiple, por la gran posibilidad de desarrollo multifolicular que existe en ellas (reportándose hasta tres veces más folículos y óvulos que pacientes normovulatorias con el mismo manejo). (4),(7),(21).

Con la finalidad de disminuir el riesgo de SHO, se sugiere utilizar estos fármacos en protocolos step up de baja dosis (35-75 UI), continuando la dosis inicial por al menos 7 días, y con incrementos subsecuentes pequeños de entre 25 y 37.5 UI. Se reportan mejores tasas de monovulación en protocolos de step up vs step down (68.2% versus 32.0%; $P < 0.0001$). La Hiperestimulación ovárica (definida como más de 3 folículos de al menos 16 mm (4.7% de las pacientes de protocolos de *step up* vs 36% de protocolos de *step down*), los dos grupos usaron la misma cantidad de FSH-r, pero la duración fue mayor en el grupo de *step up*. (11)

Al comparar las gonadotropinas para IO vs CC para este mismo fin, se observa una mayor tasa de embarazo para las primeras (52.1% vs 41.2% $P < 0.021$), con una tasa acumulada de recién nacido vivo de 47.4% vs 36.9% $p=0.031$, ambas calculadas para 3 ciclos de tratamiento. (11)

Debe considerarse previo a su uso, el que no se cuenta con formulaciones orales de las mismas, los costos, y los efectos adversos derivados del uso de estas, como embarazo múltiple y SHO, así como la necesidad imperante de monitoreo con seguimiento folicular e incluso determinación de niveles de estradiol. (5)

Aunque no hubo diferencia significativa en la incidencia de embarazo clínico, entre gonadotropinas combinadas, CC y letrozole, la tasa de nacidos

vivos es mayor con el uso de gonadotropinas. Así como también mayor tasa de cancelación de ciclo y de reacciones adversas graves como el síndrome de hiperestimulación ovárica. (18)

2. Otros métodos para inducción de ovulación

Drilling ovárico laparoscópico

La resección ovárica en cuña fue el tratamiento clásico propuesto por Stein para el manejo del SOP, sin embargo este ha sido ampliamente desplazado por el uso de inductores de la ovulación. Hay una versión moderna que reemplaza la resección en cuña y es el *drilling* por laparoscopia que beneficia a un grupo seleccionado de pacientes quienes no pueden acceder a tratamientos con gonadotropinas en ciclos de FIV, cuando demuestran resistencia al Citrato de clomifeno. Este procedimiento es efectivo durante pocos meses después del procedimiento, y la tasa de embarazo múltiple es la más baja entre los métodos de inducción de la ovulación. Aproximadamente 50% de las mujeres tienen un nacido vivo y 16% aborto tras el procedimiento. Se documentan adherencias posoperatoria. Los autores recomiendan realizar no más de 4 a 10 punciones, pues un mayor número de ellas puede asociarse a falla ovárica prematura. (6)

Esta medida es solamente efectiva por unos meses, siendo la tasa de embarazo múltiple la más baja de los tratamientos disponibles para inducción de ovulación y reportándose tasas de hasta 50% de recién nacidos vivos en algunos estudios. (6)

Se ha considerado una terapia de segunda línea en pacientes con SOP resistentes a CC, y habitualmente solamente se llega a utilizar, al coexistir con otras indicaciones quirúrgicas. (5) Debe considerarse el costo derivado de este procedimiento, los riesgos asociados a esta y cualquier intervención quirúrgica, el riesgo de formación de adherencias, y la

probabilidad de afección a la función ovárica a largo plazo, por la disminución de la reserva folicular.

Otro punto importante sería el costo, ya que no se ha demostrado una diferencia significativa en tasas de embarazo al comparar esta medida con la IO con CC (misma que resulta un tratamiento de bajo costo y buena eficacia), sin las desventajas ya mencionadas. No se ha demostrado superioridad de este abordaje al compararlo con la combinación de metformina con CC, en embarazo (OR 0.88 95% IC, 0.53-1.47) o tasa de embarazo (OR 0.95, IC 95% 0.6-1.54). Por tanto, antes de ofrecer este tipo de tratamientos, deben considerarse detenidamente sus desventajas, si bien no contamos con estudios apropiados de sus consecuencias a largo plazo, motivo por el cual, no podemos recomendar su uso para este fin. (5)

No se recomienda usar de manera concomitante con gonadotropinas, salvo hasta seis meses después de realizado el procedimiento, por incremento de embarazos múltiples. (22)

Un metanálisis no encontró diferencias significativas en tasas de embarazo, recién nacido vivo o aborto espontáneo con este tratamiento comparado con IO con CC, tamoxifeno, gonadotropinas o letrozole, e incluso menciona una menor tasa de recién nacido vivo posterior a este tratamiento al compararlo con IO con CC y metformina (OR 0.13 95%IC 0.03-0.52). (11)

Tratamientos adyuvantes

CC y hCG

Se ha descrito beneficio al utilizar hCG en pacientes con infertilidad inexplicables o con factor masculino asociado, para desencadenar la ovulación. Sin embargo los metanálisis han fallado en probar este beneficio, y puede ser suficiente solamente el tomar medidas para monitorizar la ovulación, y solamente emplear hCG en aquellos casos

en que se quiera programar una Inseminación artificial (IAH) con este procedimiento. (11)

CC y Metformina

El uso de la metformina como una opción terapéutica para el SOP y la inducción de la ovulación en el mismo, fue reportada por primera vez en un estudio piloto en 1994 por Velázquez y colaboradores, (23) al observarse que muchas de las pacientes con SOP presentaban resistencia a la insulina e intolerancia a los carbohidratos, se esperaba que el uso de agentes sensibilizantes a la insulina resultaría en un gran adelanto en el manejo de la infertilidad anovulatoria, sin embargo han fallado en demostrar un beneficio claro a este respecto. (4)

La metformina ha demostrado regular el ciclo menstrual en 1-3 meses de tratamiento en pacientes anovulatorias con SOP, efectos dependientes del IMC y la resistencia a la insulina. (11)

El metanálisis de Palomba (24) no encontró mayor eficacia en la metformina que en el CC para inducción de la ovulación (OR 1.55 95% IC 0.4-5.99), embarazo clínico (OR 1.22 95% IC 0.23-6.55) o recién nacido vivo (OR 1.17 IC 95% 1.16-8.61) (Cabe mencionar que al momento el gold standard de tratamiento lo constituye el CC, por lo que un estudio apropiado siempre tendría que comparar cualquier otro fármaco con este para poder demostrar un beneficio real) sin embargo un estudio de Cochrane reciente (25) reporta que el uso de metformina sola, era mejor que el placebo o no dar tratamiento para ovulación (OR 1.81 95% IC, 1.13-2.93) y embarazo clínico (OR 2.31 IC 95% 1.52-3.51), pero no para Recién nacido vivo (OR 1.8 95% IC 0.52-6.16). Las dosis habituales de este medicamento son entre 1500 y 2000 mg al día, distribuidos habitualmente en 2 dosis.

Deben resaltarse también los efectos adversos de estos fármacos, a saber náusea, vómito y diarrea, sin embargo estos pueden minimizarse al realizar inicios con dosis bajas y escalonadas hasta llegar

a la meta terapéutica en periodos de hasta 3 a 4 semanas.

El manejo simultáneo de estos medicamentos ha sido ampliamente estudiado, existiendo controversia en las conclusiones, y sin evidencia suficiente a favor de su uso para inducción de la ovulación. En el metanálisis de Palomba esta terapia combinada no difería del CC sin adyuvantes en tasa de ovulación (OR 0.84 IC 95% 0.6-1.18), embarazo clínico (OR 0.84 95% IC 0.62-1.15) o Recién nacido vivo (OR 0.99 IC 95% 0.7-1.4), sin embargo puede ser considerado en pacientes con SOP que han demostrado ser resistentes al tratamiento con CC, o que presentan IMC mayores a 30 kg/m². (24)

El uso de la metformina como adyuvante en el subgrupo de pacientes "resistentes" al CC pudiera también estar justificado, existiendo metanálisis que reportan aumento significativo de la tasa de embarazo (OR 6.82 IC 95% 3.59-12.96), embarazo clínico (OR 2.67 IC 95% 1.45-4.94) pero no en recién nacido vivo (OR 1.74 95%IC 0.79-3.86). (4)

Cabe mencionar que el uso de metformina en mujeres con SOP manejadas con inducción de la ovulación mediante gonadotropinas, ha demostrado en algunos estudios aumentar la tasa de embarazo y recién nacido vivo (P:0.0001 y 0.020 respectivamente) y reducir la tasa de cancelación de ciclo. (4)

Inductores de ovulación y antagonistas de GNRH:

La luteinización prematura va en detrimento de la calidad del oocito, afecta la fertilización y así mismo las tasas de implantación, por lo tanto dada la experiencia de los resultados de protocolos antagonistas en alta complejidad se ha intentado su uso en estimulación ovárica para tratamientos de baja complejidad con protocolos de gonadotropinas para inseminación intrauterina. Se sabe que la luteinización prematura puede presentarse hasta en el 20% de los ciclos, puesto que alcanzar 2 o incluso

3 folículos dominantes puede provocar un pico de estradiol que desencadene una elevación en LH. Por ello se realizó en 2013 una revisión sistemática que incluyó varios RTC que muestran que el uso de antagonistas iniciado cuando el folículo dominante alcanza 13-14 mm y hasta el día del gatillo; puede decrementar la posibilidad de luteinización prematura y elevar la tasa de embarazo clínico en un 42%, sin embargo los resultados fueron encontrados en el subgrupo de pacientes con SOP, sin embargo se necesitan más estudios en grupos más grandes para tener una conclusión definitiva, sobre todo en pacientes con SOP. (26)

3. Factores predictores de respuesta a IO

Se ha observado que las pacientes que no responden a la terapéutica primaria con IO con CC tienden a presentar amenorrea, índices de masa corporal mayores ($31.3 \pm 2.6 \text{ kg/m}^2$), mayor índice de grasa abdominal (circunferencia abdominal mayor a 94.9 cm o grasa total abdominal medida por TAC mayor a 95.5 cm^2), mayor resistencia a la insulina (HOMA mayor a 4.5), hiperandrogenismo, niveles de AMH mayores (mayor a 4.3 ng/ml), volúmenes ováricos mayores (11.7 cm^3) y pulsatilidades ováricas estromales más bajas. (12)

4. Métodos para monitoreo de la ovulación

Debe tomarse en cuenta que al llevarse a cabo una inducción de ovulación, cobra especial importancia el establecer el momento de la misma, de manera que se pueda aconsejar a la pareja acerca del mejor periodo de búsqueda de embarazo o incluso en casos específicos programar una IAH. (6)

Temperatura basal corporal

La base fisiológica de este método lo constituye el aumento de temperatura basal causado por los

niveles altos de progesterona posterior a la ovulación. Este es un método sencillo de detectar la ovulación, sin embargo su principal desventaja es que solo puede confirmarse ovulación de manera retrospectiva y su uso suele ser tedioso y poco exacto. (6)(7)

Detección del pico urinario de LH

Existen pruebas caseras para este fin, siendo un método sencillo y relativamente confiable, basado en la detección del pico de LH previo a la ovulación, y permitiendo predecir la misma, sin embargo su uso puede estar limitado en pacientes que se encuentran en tratamiento de IO, ya que pueden presentar niveles altos endógenos de LH, que repercuten en la aparición de pruebas persistentemente positivas o ambivalentes. (6)(7)

Medición de progesterona sérica

Puede llevarse a cabo para monitorear la ovulación, siendo el momento ideal en la fase lútea media del ciclo, y esperando niveles de 3 a 10 ng/ml como confirmatorios de esta. Su principal desventaja consiste en ser un método retrospectivo de evaluación, que permite confirmarla, más no predecirla, sin embargo puede utilizarse de manera confiable para establecer el tratamiento subsecuente a seguir. (6)(7)

Seguimiento folicular

El seguimiento ultrasonográfico suele ser el gold standard de seguimiento en procedimientos reproductivos, sin embargo sus principales desventajas son la necesidad de personal capacitado, y el costo generado por el mismo. Puede desencadenarse la ovulación mediante la administración exógena de hCG con base en esto cuando el folículo dominante mide entre 20 y 28 mm (Al usar CC, ya que al utilizar gonadotropinas se toma en cuenta un diámetro de entre 18 y 20 mm para este fin), siendo esto útil para programar una IAH.

Cabe mencionar que como todo manejo médico, esto debe ser individualizado con base en los recursos disponibles y poblaciones específicas que se manejen, pudiendo el seguimiento folicular ofrecer ventajas importantes al respecto, ya que es útil para predecir la ovulación antes de que esta se lleve a cabo, y permite disminuir la posibilidad de embarazo múltiple, al poder observar el desarrollo ovular y tomar decisiones de acuerdo al mismo. (7)

5. Uso de progesterona para soporte de fase lútea

Es ampliamente conocido que la progesterona es necesaria para activar la receptividad endometrial, siendo la encargada de inducir cambios secretorios y regulación positiva de factores para la implantación. Pueden existir disrupciones iatrogénicas en el eje hipotálamo hipófisis durante la inducción de la ovulación y la hiperestimulación ovárica controlada, que condicionen fases lúteas cortas con disminución en las concentraciones habituales de progesterona, llegando esto a reportarse hasta en 20% de las mujeres que cursan con IO mediante Gonadotropinas, y siendo esto la base para el soporte exógeno de fase lútea.

No se ha encontrado beneficio en embarazo clínico por ciclo de brindar soporte de fase lútea con progesterona exógena en pacientes recibiendo CC (OR 0.89 95%IC 0.47-1.67), así como en los que recibieron terapia combinada con CC y hMG (OR 1.34 95%IC 0.81-2.23), sin embargo se demuestra beneficio al utilizarlo en IO con gonadotropinas exógenas (OR 1.77 95% IC 1.2-2.6). (27)

Los hallazgos anteriores pudiendo ser explicados por el incremento en los niveles de LH secundarios al uso de CC, que incluso pueden observarse a pesar de la administración de antagonistas de GnRH, resultando en un aumento dosis respuesta de los niveles de progesterona en fase lútea con respecto al estrógeno sérico, comparado con la disminución franca observada en ciclos con gonadotropinas. (24)

Pero en el estudio prospectivo, aleatorio y controlado de Bjuresten. La tasa de recién nacido fue significativamente mayor en el grupo de estudio que uso progesterona vaginal micronizada, 400 mg dos veces al día, que en el grupo control, 30% frente al 20%. En el resto de tasas, aborto temprano, embarazo clínico y aborto espontáneo no hubo diferencias significativas. (23)

6. Complicaciones de la inducción de la ovulación

Formación de quistes ováricos residuales

Es relativamente común observar la presencia de quistes ováricos posterior al tratamiento. Muchos estudios han demostrado que los anticonceptivos orales no son efectivos en lograr la resolución de estos quistes y que la mayoría se resuelve espontáneamente entre 1 y 3 ciclos menstruales posterior a su aparición, por lo que el manejo indicado suele ser conservador. (6)

Embarazo de alto orden

La incidencia de embarazo gemelar asociado al uso de CC es de entre 3 y 13%. Las estrategias para reducir esta complicación potencialmente grave son la cancelación del ciclo si se encuentran más de 2 folículos preovulatorios, o ante la detección de niveles de estradiol mayores a 1000 pg/ml. Puede también en estos casos llevarse a cabo la aspiración de folículos supernumerarios o cambiar el tratamiento a FIV en caso necesario. (6)

Síndrome de Hiperestimulación Ovárica (SHO)

Esta es una complicación seria y potencialmente mortal de cualquier tratamiento reproductivo, sin embargo su incidencia en Inducción de la ovulación es rara. Debe tomarse especial precaución a este respecto en pacientes con SOP, más aún si se utilizan gonadotropinas para el tratamiento. (6)

Riesgo de cáncer

Dada la incidencia actual de cáncer y lo grave de esta patología, múltiples parejas acuden a consulta con dudas a este respecto. Todos los estudios del tema son retrospectivos, encontrándose conclusiones contradictorias, fundamentalmente por la posibilidad de que sea la infertilidad por sí mismo, un factor de riesgo para este desenlace, sin embargo aparentemente la incidencia de cáncer ovárico invasivo no aumenta en este subgrupo de pacientes. (6)

Conclusiones

- El primer punto de abordaje para las pacientes con infertilidad anovulatoria, lo constituye el cambio en estilo de vida, la adición de dieta y ejercicio para lograr reducción ponderal (en aquellas que lo necesiten) e índices de masa corporal apropiados, que incluso pueden permitir el desarrollo de una ovulación (y por tanto, embarazo) de manera espontánea.
- El *gold standard* para la inducción de la ovulación lo sigue constituyendo actualmente el citrato de clomifeno, sin embargo en casos específicos y con las precauciones pertinentes pueden utilizarse otros medicamentos considerados

actualmente de segunda línea como el letrozole y las gonadotropinas. Se sugiere siempre la realización de seguimiento folicular al menos en el primer ciclo de Inducción de ovulación, para minimizar los riesgos de SHO y embarazo múltiple y mejorar los resultados.

- La pobre eficacia y los efectos secundarios del citrato de clomifeno hacen necesaria la búsqueda de otras terapias, donde letrozole se plantea como una alternativa en el tratamiento de la infertilidad asociada a SOP, con estudios que muestra total acumulado de recién nacidos vivos significativamente mayor. Pero se sugiere la necesidad de estudios de mayor tamaño para analizar el perfil de seguridad de letrozole.
- De acuerdo con cada caso en particular, debe procurarse que el tratamiento reproductivo sea escalonado y específico, de manera tal que se promueva un menor riesgo y coste económico del mismo para conseguir el resultado deseado.
- El uso de antagonistas en protocolos de inducción de la ovulación de baja complejidad usando gonadotrofinas es una estrategia que ha demostrado beneficio especialmente en pacientes que no tienen síndrome de ovario poliquístico, aumentando las tasas de embarazo clínico sin elevar el riesgo de SHO.

ABREVIATURAS

FIV:	Fertilización <i>In Vitro</i>
IIU:	Inseminación intrauterina
RSD:	Relaciones Sexuales Dirigidas
SOP:	Síndrome de Ovario Poliquístico
TSH:	Hormona Estimulante de la Tiroides
17-OHP:	17- hidroxiprogesterona
HbA1C:	Hemoglobina glicosilada
CC:	Citrato de clomifeno
WHO:	World Health Organization (Organización Mundial de la Salud)

FSH:	Hormona folículo estimulante
LH:	Hormona Luteinizante
FDA:	<i>Food and Drug Agency</i>
ACOG:	<i>American College of Obstetrics and Gynecology</i>
USA:	Estados Unidos de América
GnRh:	Hormona liberadora de gonadotropinas
IO:	Inducción de ovulación
SHO:	Síndrome de Hiperestimulación Ovárica
IMC:	Índice de Masa Corporal
IAH:	Inseminación Artificial
hMG:	Menotropina

BIBLIOGRAFÍA

1. Te Velde ER, Pearson PL. The variability of female reproductive ageing. Vol. 8, Human Reproduction Update. 2002. p. 141–54.
2. Allen NC, Herbert CM, Maxson WS, Rogers BJ, Diamond MP, Wentz AC. Intrauterine insemination: a critical review. *Fertil Steril* [Internet]. 1985;44(5):569–80. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3902513>
3. Abu Hashim H, Ombar O, Abd Elaal I. Intrauterine insemination versus timed intercourse with clomiphene citrate in polycystic ovary syndrome: a randomized controlled trial. *Acta Obs Gynecol Scand* [Internet]. 2011;90(4):344–50. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/store/10.1111/j.1600-0412.2010.01063.x/asset/j.1600-0412.2010.01063.x.pdf?v=1&t=ikyu7pkw&s=65c5001716c5e4e99b046f48d83a66d109d0e064>
4. Abu Hashim H. Twenty years of ovulation induction with metformin for PCOS; What is the best available evidence? Vol. 32, *Reproductive BioMedicine Online*. Elsevier Ltd; 2016. p. 44–53.
5. Perales-Puchalt A, Legro RS. Ovulation induction in women with polycystic ovary syndrome. Vol. 78, *Steroids*. 2013. pp. 767–72.
6. Bhagavath B, Carson SA. Ovulation induction in women with polycystic ovary syndrome: An update. In: *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2012. p. 195–8.
7. Von Hofe J, Bates GW. Ovulation Induction. *Obs Gynecol Clin North Am* [Internet]. 2015;42(1):27–37. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25681838>
8. Karimzadeh MA, Javedani M. An assessment of lifestyle modification versus medical treatment with clomiphene citrate, metformin, and clomiphene citrate-metformin in patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* [Internet]. 2010;94(1):216–20. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2009.02.078>
9. Clark a M, Thornley B, Tomlinson L, Galletley C, Norman RJ. Weight loss in obese infertile women results in improvement in reproductive outcome for all forms of fertility treatment. *Hum Reprod* [Internet]. 1998;13(6):1502–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9688382>
10. Tourgeman DE. Ovulation induction is not the same as superovulation: The effect of selective estrogen receptor modulators and aromatase inhibitors. *Fertil Steril*. 2003;80(6):1333–4.
11. Birch Petersen K, Pedersen NG, Pedersen AT, Lauritsen MP, la Cour Freiesleben N. Mono-ovulation in women with polycystic ovary syndrome: a clinical review on ovulation induction. *Reprod Biomed Online* [Internet]. 2016;32(6):563–83. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S147264831630030X>
12. Ellakwa HE, Sanad ZF, Hamza HA, Emara MA, Elsayed MA. Predictors of patient responses to ovulation induction with clomiphene citrate in patients with polycystic ovary syndrome experiencing infertility. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*. 2015;
13. Daly DC, Walters CA, Soto-Albors CE, Tohan N, Riddick DH. A randomized study of dexamethasone in ovulation induction with clomiphene citrate. *Fertil Steril* [Internet]. 1984;41(6):844–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6233176>

14. Casanueva FF, Molitch ME, Schlechte JA, Abs R, Bonert V, Bronstein MD, et al. Guidelines of the Pituitary Society for the diagnosis and management of prolactinomas. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006;65(2):265–73.
15. Costello MF, Eden JA. A systematic review of the reproductive system effects of metformin in patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2003;79(1):1–13.
16. Thessaloniki T, Pcos EA, Workshop C, March G, Tarlatzis BC, Fauser B, et al. Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril [Internet]*. 2008;89(3):505–22. Available from: <Go to ISI> ://WOS:000254026700003\nhttp://www.fertstert.org/article/S0015-0282(07)03661-8/pdf
17. Franik S, Kremer JAM, Nelen WLD, Farquhar C, Marjoribanks J. Aromatase inhibitors for subfertile women with polycystic ovary syndrome: Summary of a Cochrane review. Vol. 103, *Fertility and Sterility*. Elsevier Inc.; 2015. p. 353–5.
18. Diamond MP, Legro RS, Coutifaris C, Alvero R, Robinson RD, Casson P, et al. Letrozol, Gonadotropin, or Clomiphene for Unexplained Infertility. *N Engl J Med [Internet]*. 2015;373(13):1230–40. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4739644&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
19. Piña-aguilar RE, Moreno-garcía JD. El surgimiento del letrozol como fármaco de elección en el tratamiento del síndrome de ovario poliquístico The rise of letrozol as the drug of election in the treatment of polycystic ovary syndrome. 2015;141–4.
20. Legro RS, Brzyski RG, Diamond MP, Coutifaris C, Schlaff WD, Casson P, et al. Letrozol versus Clomiphene for Infertility in the Polycystic Ovary Syndrome. *N Engl J Med [Internet]*. 2014;371(2):119–29. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4175743&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
21. Saleh SE, Ismail MT, Elshmaa NS. The efficacy of converting high response - Ovulation induction cycles to *in vitro* fertilization in patients with PCOS. *Middle East Fertil Soc J*. 2014;19(1):51–6.
22. Nölting M, Gulluzzo L, Pérez M, Correa M, López C, Miechi H, et al. Consenso sobre síndrome de ovario poliquístico. *Fed Argentina Soc Obstet Y Ginecol [Internet]*. 2011;10:69–76. Available from: http://www.fasgo.org.ar/archivos/consensos/ovario_poliq.pdf
23. Bjuresten K, Landgren BM, Hovatta O, Stavreus-Evers A. Luteal phase progesterone increases live birth rate after frozen embryo transfer. *Fertil Steril*. 2011;95(2):534–7.
24. Palomba S, Falbo A, La Sala GB. Metformin and gonadotropins for ovulation induction in patients with polycystic ovary syndrome: a systematic review with meta-analysis of randomized controlled trials. *Reprod Biol Endocrinol*. 2014;12:3.
25. Tang T, Lord JM, Norman RJ, Yasmin E, Balen AH. Insulin-sensitising drugs (metformin, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for women with polycystic ovary syndrome, oligoamenorrhoea and subfertility. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(1):CD003053.
26. Luo S, Li S, Jin S, Li Y, Zhang Y. Effectiveness of GnRH antagonist in the management of subfertile couples undergoing controlled ovarian stimulation and intrauterine insemination: A meta-analysis. *PLoS One*. 2014;9(10).
27. Ebrahimi M, Asbagh FA, Darvish S. The effect of luteal phase support on pregnancy rates of the stimulated intrauterine insemination cycles in couples with unexplained infertility. *Int J Fertil Steril*. 2010;4(2):51–6.