

Endocrinología reproductiva. Estudios y tratamientos médicos en la paciente con SOP con deseo de fertilidad

Reproducción 2016;31:137-140

Integrantes de la mesa

Gustavo Botti (Coordinador)

Martina Carro (Secretaria)

Susana Kopelman

Héctor Miechi

Alejandro Manzur (Chile)

Selva Lima (Uruguay)

Adriana Grabia

Mariana Angeloni

Germán Van Thillo

Susana Leiderman

Laura Elberger

El síndrome de ovario poliquístico (SOP) es un desorden heterogéneo que afecta del 6 al 10% de las mujeres de edad reproductiva.

Ciertamente, el SOP es considerado el desorden endocrinológico más frecuente que afecta a las mujeres en este grupo etario.

Las principales manifestaciones del síndrome incluyen las irregularidades menstruales debido a la anovulación y los signos de excesos de andrógenos incluyendo hirsutismo, acné y alopecia de origen androgénico.

Una característica central del síndrome es la insulinoresistencia (IR); otro componente importante es la obesidad. Ciertamente, la IR y la obesidad se encuentran presentes en el 50 al 70%, y el 50 al 60% respectivamente, de las pacientes con SOP.

Objetivos de trabajo

- Definición y criterios diagnósticos del SOP.
- Evaluación de la resistencia a la insulina y metabólica.
- Tratamientos adyuvantes.
- Esquemas de estimulación.

Esta es una guía destinada exclusivamente al manejo de la paciente con SOP y deseo de embarazo teniendo en cuenta que el resto de los factores han sido evaluados y se encuentran dentro de los parámetros normales.

Definición del SOP

El síndrome de ovario poliquístico es un trastorno no solo endocrino sino también metabólico con un origen genético influenciado por múltiples factores ambientales, y como se aclaró anteriormente, con una heterogénea manifestación clínica.

Se lo puede definir, entonces, como una disfunción ovárica caracterizada por oligoanovulación y/o signos clínicos y/o bioquímicos de hiperandrogenismo y/o imagen ecográfica de ovario poliquístico. Cabe aclarar que esta definición no incluye a las pacientes adolescentes, y además, se deben excluir previamente otras causas de hiperandrogenismo:

- HSC (hiperplasia suprarrenal congénita).
- Sme Cushing.
- Tumores androgénicos.
- Patología tiroidea.
- Hiperprolactinemia.
- Acromegalia.

Criterios diagnósticos de la SOP (a agosto de 2015)

Si bien son varias las definiciones acerca del diagnóstico del SOP, se decide, al momento (agosto de 2015) que:

- Es necesario la presencia de al menos 2 de 3 de los criterios anteriormente mencionados (oligoanovulación, signos clínicos y/o bioquímicos de hiperandrogenismo y/o la presencia de imágenes ecográficas de ovario poliquístico).

Tabla 1. Posibles fontipos basados en la presencia o ausencia de oligo anovulación, hiperandrogenemia, hirsutismo y ovarios poliquísticos.

Características	Potenciales								Fenotipos							
	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P
Hiperandrogenemia																
Hirsutismo																
Oligo-anovulación																
Ovarios poliquísticos																

(The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. Fert and Steril Vol 91; (2): 456-88).

- La definición tendría un comportamiento dinámico sujeto a los avances de las técnicas diagnósticas.

- De la evolución de criterios diagnósticos, surgen más de 10 fenotipos diferentes.

Evaluación diagnóstica del SOP (a agosto de 2015)

La evaluación se debe realizar en base a los tres puntos siguientes:

- Clínica.
- Laboratorio.
- Imágenes.

Evaluación clínica

Para realizar el diagnóstico de una paciente SOP desde la evaluación clínica se debe tener en cuenta:

- Alteración de los ciclos menstruales (oligo o amenorrea).
- Signos de hiperandrogenismo:
 - Hirsutismo (60-80%).
 - Acné.
 - Alopecia.
 - Seborrea.
- IMC.
- Circunferencia cintura.
- Acantosis Nigricans.
- Tensión Arterial.

Evaluación bioquímica

La evaluación se realiza mediante el laboratorio, debiéndose solicitar los parámetros hormona-

les entre el 2^{do} y el 4^{to} día del ciclo o en amenorrea, en caso que la paciente no ciclara.

Se solicitan:

- FSH.
- LH.
- Estradiol.
- Prolactina.
- TSH.
- Delta4 androstenediona.
- 17OH- Progesterona.
- DHEA-S.
- Testosterona.
- SHBG o testosterona libre.

Evaluación ecográfica TV

Se debe solicitar la ecografía entre el 2do y 4to día del ciclo o en amenorrea en caso que la paciente no ciclara.

- Al menos uno de los dos ovarios debe tener un volumen ovárico mayor a 10 cm³ y/o la presencia de 12 o más folículos de 2 a 9 mm. Éstos deben ser evaluados en un mismo corte.

- Se debe descartar la presencia de imágenes foliculares en desarrollo o quistes ováricos.

Teniendo en cuenta que el síndrome de ovario poliquístico es un desorden heterogéneo que puede estar acompañado por alteraciones metabólicas como la resistencia a la insulina, es menester realizar su análisis y diagnóstico para decidir el tratamiento apropiado.

Evaluación de la resistencia a la insulina y metabólica

Se deben tener en cuenta:

- Antecedentes familiares de DBT.
- Síntomas y signos clínicos, que se deben evaluar:
 - IMC.
 - Circunferencia cintura.
 - Acantosis Nigricans.
 - Tensión Arterial.
- Laboratorio:
 - TTOG (75 g Glu y medición e Glucemia e Insulina basal y 120 min).
- Perfil lipídico.

Tratamientos adyuvantes

Se recomienda la incorporación de los tratamientos adyuvantes, sobre todo como primera línea de manejo en la paciente con síndrome de ovario poliquístico.

Con respecto a los mismos, se ha demostrado su utilidad en el caso de:

- Cambio de hábitos.
- Descenso de peso (al menos 5-10% de su peso corporal).
- Actividad física aeróbica y regular (al menos 50 min, 5 veces por semana).
- Indicación de metformina con evidencia clínica y/o de laboratorio de insulinoresistencia.
- Dosis diaria de 500 a 2.250 mg (con incrementos graduales según tolerancia y respuesta).

Con respecto a la incorporación del D-chiroinositol y Myo-inositol como tratamiento adyuvante, no hay suficiente evidencia a la fecha para recomendar su uso.

Esquemas de estimulación

Dentro de las opciones para el tratamiento de la estimulación de ovulación para baja complejidad, se encuentran el citrato de clomifeno, el letrozole y las gonadotropinas.

El manejo y las respectivas recomendaciones de cada medicación, son las siguientes:

Citrato de clomifeno

- Se debe comenzar con 50 mg diarios durante 5 días consecutivos, desde el 3ro a 5to día del ciclo o del sangrado post-deprivación. En caso de falta de respuesta, aumentar dosis en ciclos subsiguientes. La dosis máxima recomendada es de 150 mg.

- Realizar monitoreo ecográfico para evaluar crecimiento y desarrollo folicular. Ante la ausencia de desarrollo folicular, se puede esperar respuesta hasta el día 21 del ciclo.

- Se recomienda realizar entre 3 a 6 ciclos ovulatorios.

- La descarga con 5.000 UI de hCG se realiza con folículos de más de 18 mm de diámetro promedio, evaluando sincronía endometrial (mayor de 6 mm).

Esta recomendación es deseable pero no imprescindible.

- Los criterios de cancelación son: en caso de descarga con hCG, cancelar ante la presencia de más de 2-3 folículos (según factores agregados).

Letrozole

- Se indica 2,5 a 5 mg diarios durante 5 días consecutivos, comenzando el 3^{ro} a 5^{to} día del ciclo o del sangrado post-deprivación. En caso de falta de respuesta, aumentar dosis en ciclos subsiguientes.

- Realizar monitoreo ecográfico para evaluar crecimiento y desarrollo folicular. Ante la ausencia de desarrollo folicular, se puede esperar respuesta hasta el día 21 del ciclo.

- Se recomienda realizar entre 3 a 6 ciclos ovulatorios.

- La descarga con 5.000 UI de hCG se realiza con folículos de más de 18 mm de diámetro promedio, evaluando sincronía endometrial (mayor de 6 mm).

Esta recomendación es deseable pero no imprescindible.

- Los criterios de cancelación son: en caso de descarga con hCG, cancelar ante la presencia de más de 2-3 folículos (según factores agregados).

Gonadotropinas

- Se recomienda comenzar con 37,5 a 75 UI diarios en forma consecutiva, comenzando el 3ro a 5to día del ciclo o del sangrado post-deprivación.

- Realizar monitoreo ecográfico con ajuste de dosis (aumento del 50%) cada 7 días según respuesta. Ante la ausencia de desarrollo folicular, se puede esperar respuesta hasta el día 21 del ciclo.

- Se recomienda realizar entre 3 a 6 ciclos ovulatorios.

- La descarga con 5.000 UI de hCG se realiza con folículos de más de 18 mm de diámetro promedio.

- Los criterios de cancelación son: en caso de descarga con hCG, cancelar ante la presencia de más de 2-3 folículos (según factores agregados).

Electrocauterización ovárica

Dentro de las opciones terapéuticas se encuentra la electrocauterización ovárica o *drilling* ovárico. Este método quirúrgico tiene precisas indicaciones.

Debe ser realizado en manos expertas para no provocar mayores lesiones en el ovario.

Indicaciones

- Falta de respuesta a los inductores de ovulación.
- Dificultades en el manejo de la inducción de la ovulación.

Indicaciones para pasar a tratamiento de alta complejidad

Una vez intentado el manejo de la paciente con síndrome de ovario poliquístico con las técnicas de baja complejidad, en el caso que no se haya obtenido respuesta, se recomienda pasar a un tratamiento de alta complejidad.

Sus indicaciones son:

- Ausencia de embarazo luego de 6 ciclos ovulatorios.
- Dificultad extrema en el manejo del ciclo o monitoreo ovulatorio (riesgo de hiperrespuesta).

Referencias

1. Azziz R, et al. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete taskforce report. *Fert and Steril* 2009; 91(2): 456-488.
2. Legro R S, et al. Clomiphene, Metformin, or Both for Infertility in the Polycystic Ovary Syndrome. *The New England Journal of Medicine* 2007; 356(6): 551-556.
3. Panidis D, et al. The guidelines issued by the ESHRE and ASRM regarding the induction de ovulation with metformin in patients with the polycystic ovary syndrome potentially require reconsideration. *Hormones Review* 2013; 12(2): 192-200.
4. Wright Bates Jr G, et al. Polycystic Ovarian Syndrome Management Options. *Obstet Gynecol Clin N Am* 2012; 39: 495-506.
5. Lebbi I, et al. Ovarian drilling in PCOS: Is it really useful? *Frontiers in Surgery*. 2015; 2(30).
6. Legro R S, et al. Letrozole versus Clomiphene for infertility in the Polycystic Ovary Syndrome, *N Engl J Med* 2014; 371: 119-129.
7. Misso M L, et al. Aromatase inhibitors for PCOS: a systematic review and meta-analysis. *Hum Rep Update* 2012; 18(3): 301-312.
8. The Thessaloniki ESHRE/ASRM- Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome. *Fert and Steril* 2008; 89(3): 505-522.
9. Legro R, et al. Diagnosis and Treatment of Polycystic Ovary Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98(12): 4565-4592.
10. Yanamandra N K, et al. Outcome of Ovarian Drilling in Women with Polycystic Ovary Syndrome. *Journal of Clinical and Diagnostic Research* 2015; 9(2): QC01-03.
11. Palomba S, et al. Complications and challenges associated with polycystic ovary syndrome: current perspectives. *Internat Journal of Women's Health* 2015; 7: 745-763.
12. ESHRE/ASRM – Sponsored 3er PCOS Consensus Workshop Group. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Rep* 2012; 27(1): 14-24.
13. Moran L, et al. Cambios en el estilo de vida para mujeres con síndrome de ovario poliquístico. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011; 2: Art N: CD007506.
14. La Marca A, Et al. The menstrual cycle regularization following D-chiro-inositol treatment in PCOS women: a retrospective study. *Gynecol Endocrinol*, 2015; 31(1): 52-56.
15. Inhibidores de la aromatasa para pacientes subfértiles con síndrome de ovario poliquístico. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014; 2: Art N: CD010287.
16. Tang T, et al. Use of metformin for women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update* 2012; 9(1).
17. Farzana A, et al. Frequency and outcome of treatment in polycystic ovaries related infertility. *Pak J Med Sci* 2015; 31(3): 694-699.