

Síndrome de ovario poliquístico e infertilidad. Opciones de tratamiento

*Dra. Mileidy Egleet Mejías Quintero**

RESUMEN

El síndrome de ovario poliquístico es el trastorno endocrino - metabólico más común en las mujeres en edad reproductiva. Es frecuente observar la presencia de resistencia a la insulina e hiperinsulinemia. Está asociado a un rasgo genético complejo, donde múltiples variantes genéticas y factores ambientales interactúan para favorecer el desarrollo de la enfermedad. Suele causar infertilidad debido a la disfunción ovulatoria y menstrual. Para su diagnóstico se suele utilizar los criterios de Rotterdam 2003 y para su tratamiento se recomienda inicialmente la pérdida de peso ya que da lugar a la restauración de los ciclos ovulatorios normales y además mejora la resistencia a la insulina, el hiperandrogenismo y las tasas de embarazo. El tratamiento farmacológico de inicio es la combinación de metformina y citrato de clomifeno y si esta combinación no tiene éxito, los tratamientos de segunda línea incluyen la administración de gonadotropinas seguido de la fertilización in vitro.

Palabras clave: Síndrome ovario poliquístico. Tratamiento.

SUMMARY

Polycystic ovary syndrome is the endocrine disorder - metabolic more common in women of reproductive age. It is frequent observe the presence of insulin resistance and hyperinsulinemia. It is also associated with a complex genetic trait, where multiple genetic variants and environmental factors interact to promote the development of the disease. Usually cause infertility due to the menstrual and ovulatory dysfunction. For its diagnosis is often used the Rotterdam 2003 criteria and for its treatment is initially recommended weight loss because it leads to the restoration of the normal ovulatory cycles and improves insulin resistance, hyperandrogenism and pregnancy rates. The pharmacological treatment starts with the combination of metformin and clomiphene citrate and if this combination is not successful the second-line treatment includes the administration of gonadotropins followed by in vitro fertilization.

Key words: Polycystic ovary syndrome. Treatment.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de ovario poliquístico (SOP) es reconocido como uno de los trastornos endocrinos -metabólicos más comunes de las mujeres en edad reproductiva (1,2).

Se reportó por primera vez en la literatura médica moderna en 1935 por Stein y Leventhal, quienes describieron siete mujeres que sufrían de amenorrea, hirsutismo, y agrandamiento de los ovarios con la presencia de múltiples quistes.

El SOP se caracteriza por hiperandrogenismo, disfunción ovulatoria o anovulación crónica, ovarios poliquístico y resistencia a la insulina (1). Sin embargo, existe una considerable variación interindividual en la presentación. La presencia de resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia es común, aunque no es necesario para el diagnóstico, y coloca a las pacientes en mayor riesgo de diabetes mellitus y enfermedad cardiovascular. Por lo tanto, el SOP afecta de manera adversa funciones endocrinas, metabólicas, y la salud cardiovascular (2,3).

Es una de las principales causas de infertilidad debido a la disfunción ovulatoria/menstrual y trastornos metabólicos (2).

* Facultativo Especialista de Área. Ginecología y Obstetricia. Hospital Gutiérrez Ortigas, Valdepeñas-Ciudad Real. España.

Patogenia

Perspectiva histórica. El SOP es un trastorno funcional de etiología poco clara. Desde hace muchas décadas se han descrito un importante número de teorías para tratar de explicar su etiología. Foguey y Massabuau describen tres posibles mecanismos que pasan desde la inflamación por una causa infecciosa, la congestión resultado de un aumento de presión bien sea causada por una torsión ovárica o una interrupción del flujo sanguíneo, y la distrofia ocasionada por alteraciones en la nutrición del ovario.

Perspectiva actual. Actualmente se cree que el SOP está asociado a un rasgo genético complejo, donde múltiples variantes genéticas y factores ambientales interactúan para favorecer el desarrollo de la enfermedad. Una base heredada demuestra la mayor prevalencia de SOP en mujeres familiares de primer grado. Un estudio demuestra que las influencias genéticas representan hasta el 70 % de la variación en la patogénesis del SOP, siendo la prevalencia de este síndrome en las madres y hermanas de mujeres con SOP de 20 % a 40 %, apoyando firmemente una base genética del SOP.

Los primeros estudios de asociación y de replicación de todo el genoma de las mujeres con SOP, realizado en individuos chinos de Han, se identificaron tres loci que se asociaron significativamente con el SOP: dos locus en el cromosoma 2, y un tercer locus en el cromosoma 9. Uno de estos locus, en el cromosoma 2p16.3, contiene el gen para el receptor de LH / hCG (LHCGR), un gen de susceptibilidad lógico para el SOP. En el cromosoma 2p21, el locus 9p33.3 incluye variantes del DENND1A, un gen que codifica para una proteína que se une al retículo endoplásmico aminopeptidasa 1 (ERAP1); el aumento de los niveles séricos de ERAP1 se han asociado con SOP acompañado por la obesidad. Un estudio posterior observó que muchas de las mismas variantes en DENND1A y THADA asociados con SOP en la población china también afectaron las probabilidades en individuos de origen europeo. La observación de que los mismos genes influyen en el riesgo de SOP en diversos grupos étnicos, apoya la hipótesis de que el SOP es un trastorno genético (1).

Un estudio similar identificó la misma región en el cromosoma 2p16.3 que codifica el receptor de LH/coriogonadotropina (LHCGR) y del receptor de hormona folículo estimulante (FSH) genes (FSHR) y lo catalogó como el marcador de más fuerte asociación con el SOP en la población china, sin embargo,

no encontró similares resultados en poblaciones europeas.

La identificación de polimorfismos asociados con una enfermedad puede ayudar a dilucidar su patogenia y mejorar el pronóstico de las mujeres con SOP. Muchas publicaciones afirman que varios genes se encuentran implicados en la función ovárica y en el metabolismo ovárico, asociándolos con un aumento de la susceptibilidad al SOP. Se ha identificado que el polimorfismo de un solo nucleótido en el exón 10 del gen del receptor de FSH (FSHR), FSHR p.N680S tiene una asociación significativa de la respuesta ovárica a utilización de la FSH. La genotipificación del polimorfismo FSHR p.N680S puede proporcionar un medio para identificar una población de pobres respondedoras antes de iniciar los procedimientos de fertilización *in vitro* (5).

Muchos genes candidatos han demostrado alguna vinculación o asociación con el síndrome, sin embargo, muchos estudios no han podido replicar los resultados en el mismo gen candidato en diferentes poblaciones. De los más de 100 genes candidatos examinados pocos han dado resultados reproducibles, por lo que serían necesario más estudios para poder ampliar nuestros conocimientos y así obtener beneficios clínicos adicionales (1).

Hay pruebas para que un entorno endocrino anormal en los ovarios genera un defecto intrínseco en la foliculogénesis ovárica. En un estudio histológico de biopsias corticales de ovario en mujeres con ovarios poliquísticos (anovulatorias) y pacientes controles normales, la densidad de pequeños folículos preantrales fue seis veces mayor en mujeres anovulatorias con ovarios poliquísticos en comparación con las normales. Dentro del *pool* folicular preantral, el porcentaje de crecimiento de los folículos (primarios) inicial fue significativamente mayor que el porcentaje de folículos primordiales (en descanso) y se observó una tendencia hacia un mayor porcentaje de folículos atrésicos en los pacientes con ovario poliquístico anovulatorios en comparación con controles. Estos hallazgos sugieren que, si bien puede haber un mayor grupo inicial de folículos en las mujeres con SOP, un porcentaje más alto puede ser reclutados y luego convertirse en atrésico.

La hormona antimülleriana (AMH) se expresa en los pequeños folículos antrales preantrales (<8 mm) y su concentración en el suero reflejan el tamaño del *pool* folículos primordiales. En las mujeres adultas, los niveles de AMH disminuyen gradualmente con la edad (como lo hace el *pool* folículos primordiales) y se

vuelve indetectables en la menopausia. Sin embargo, las concentraciones de AMH parecen estar elevadas en las mujeres con SOP. En un estudio se demostró que las concentraciones séricas de AMH fueron de dos a tres veces mayor en las mujeres con SOP en comparación con las mujeres ovulatorias normales. Además, el número de pequeños folículos antrales detectados por ecografía transvaginal parece estar correlacionada con las concentraciones de AMH en suero. A pesar de ello, una AMH elevada no se considera actualmente como un criterio para el diagnóstico de SOP (6,7).

La sobre-expresión de la AMH y AMHR-II mRNAs en las mujeres con SOP oligo/anovulatoria está siendo estudiado en la actualidad y se piensa que podría ser debido tanto a la elevación del nivel de LH y / o a la inhibición de su acción represiva. En las mujeres con SOP es importante el papel de la LH en la detención del crecimiento folicular y se sugiere que esta función implica el sistema AMH / AMHR-II (7).

Diagnóstico

Aunque existen varios criterios propuestos para el diagnóstico del SOP, se suele utilizar los criterios de Rotterdam 2003 (que requiere dos de cada tres de los siguientes criterios: oligo-y/o anovulación, signos clínicos y / o bioquímicos de hiperandrogenismo y ovarios poliquísticos (por ultrasonido) (1,2).

Además, otras condiciones que imitan SOP deben ser excluidos (por ejemplo, trastornos que causan oligo/anovulación y/o hiperandrogenismo, tales como enfermedad de la tiroides, hiperplasia suprarrenal congénita no clásica, hiperprolactinemia y tumores secretores de andrógenos). Los criterios actuales de Rotterdam, se considera que tienen especificidad y sensibilidad suficientes para definir SOP e incluyen la presencia de 12 o más folículos en cada ovario con una medición de 2 a 9 mm de diámetro y/o el aumento de volumen de ovario (> 10 mL; usando la fórmula siguiente: $0,5 \times \text{ancho} \times \text{espesor de longitud}$). Un ovario que se ajuste a esta definición es suficiente para definir el SOP. Se sugirió que los criterios anteriores de la distribución del folículo, aumento de la ecogenicidad del estroma, y el volumen de ovario pueden ser eliminados como criterios de diagnóstico. Sin embargo, aunque los criterios actuales por ecografía para el diagnóstico de ovarios poliquísticos son precisos, existen pacientes con clínica evidente de hiperandrogenismo y oligomenorrea que cumplen con los criterios para el diagnóstico de SOP, por lo

que la ecografía no es necesaria para documentar la presencia de ovarios poliquísticos (8).

Infertilidad y SOP

La infertilidad afecta a 40 % de las mujeres con SOP. Además es la causa más común de infertilidad anovulatoria. Aproximadamente el 90 %-95 % de las mujeres con anovulación que acuden a las clínicas de infertilidad tienen SOP. Las mujeres con SOP tienen un número normal de folículos primordiales y los folículos primarios y secundarios se incrementan significativamente. Sin embargo, debido a alteraciones en los factores implicados en el desarrollo folicular normal, el crecimiento folicular se detiene, los folículos alcanzan un diámetro de 4-8 mm y el folículo dominante no se desarrolla, por lo que la ovulación no ocurre (3).

Estos problemas de infertilidad suelen requerir tratamientos de reproducción asistida, con la utilización de medicamentos que favorezcan la ovulación como el citrato de clomifeno, gonadotropinas o incluso fertilización *in vitro* (FIV). Estos métodos de tratamiento son conocidos por aumentar la incidencia de embarazos múltiples, la diabetes gestacional, pre eclampsia, etc.

El SOP se suele asociar con resultados obstétricos adversos (9) y muchos estudios indican que estas mujeres tienen un riesgo aumentado de pérdida precoz del embarazo, tales como aborto espontáneo en el primer trimestre de gestación (3) el cual ocurre en el 30 %-50 % de las mujeres con SOP en comparación con el 10 %-15 % de las mujeres normales. En la fisiopatología probable para pérdida precoz del embarazo, encontramos que el aumento de la resistencia a la insulina pudiera jugar un papel esencial en el desarrollo de aborto espontáneo.

Hay estudios en donde la metformina ha demostrado reducir pérdida precoz del embarazo en estas mujeres con un medio hormonal alterado.

Una vez embarazadas las mujeres con SOP presentan mayor riesgo de complicaciones durante el embarazo. En un meta-análisis de 27 estudios con 4 982 mujeres con SOP, los *odds ratios* (OR) de desarrollar diabetes gestacional, hipertensión inducida por el embarazo, pre eclampsia y parto prematuro fueron de 3,0-4, 3,4, 2,2 y 1,9, respectivamente, en comparación con la población obstétrica general. Además, sus bebés tenían un mayor riesgo de ingreso en la unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN) (OR 2,3). Esto sugiere que la inflamación crónica

de bajo grado comúnmente visto en estas pacientes, dado por las altas concentraciones séricas de proteína C-reactiva, empeoran durante el embarazo y puede estar asociada con un aumento del riesgo de resultados adversos en el embarazo (6) independientemente de que estas mujeres hayan quedado embarazadas con o sin FIV-TE (9).

Tratamiento

Para el tratamiento de las pacientes con SOP que deseen quedar embarazadas se debe excluir la presencia de otras enfermedades e investigar trastornos de fertilidad adicionales en la pareja.

Un enfoque personalizado del tratamiento de la infertilidad, permitirá a la mayoría de los pacientes lograr un embarazo y el nacimiento de un hijo vivo.

Antes de iniciar cualquier intervención farmacológica, es importante las modificaciones del estilo de vida por lo que hay que destacar, en particular la pérdida de peso, el aumento de ejercicio y las intervenciones conductuales como el dejar de fumar y la reducción del consumo de alcohol y/o una ayuda psicológica, como terapias de primera línea para el tratamiento del síndrome metabólico en las mujeres con SOP (10-13).

La dieta y el ejercicio constituyen el primer paso para las mujeres con SOP y sobrepeso u obesidad, ya que mejora la resistencia a la insulina y el hiperandrogenismo (11). Se sabe que la obesidad se relaciona con anovulación y con una respuesta disminuida a los tratamientos de fertilidad, incluyendo el citrato de clomifeno (CC) y las gonadotropinas (3) y en muchas mujeres la pérdida de peso se asocia a menudo con una reducción de la concentración sérica de testosterona, reanudándose la ovulación y por ende la consecución del embarazo. A modo de ejemplo, en una serie en donde 18 mujeres obesas con SOP fueron tratadas con una dieta hipocalórica, el peso medio disminuyó de 77 a 57 kg lo que derivó en una caída de la concentración plasmática de testosterona de 0,75 a 0,39 ng / mL.

También se ha observado que la pérdida de peso ocasiona una reducción significativa en la concentración de la hormona luteinizante (LH) en un 45 %, y de la insulina en ayunas en un 40 %.

Por todo ello se sugiere que pérdida de peso incluso modestas (5 % a 10 % del peso corporal) con una dieta hipocalórica (1 000-1 500 kcal/media día) en mujeres con SOP puede dar lugar a la restauración de los ciclos ovulatorios normales y la mejora de las

tasas de embarazo.

Sin embargo, también se ha observado que la respuesta a la pérdida de peso es variable; no todos los individuos tienen la restauración de la ovulación o la menstruación a pesar de la reducción de peso similar. Además, no existen ensayos aleatorizados y no hay datos a largo plazo sobre los resultados en la reproducción de estas mujeres asociados a la pérdida de peso (11).

En los casos de obesidad mórbida la cirugía bariátrica también ha demostrado que mejora la regularidad del ciclo, aumentar la ovulación y aumentar las tasas de embarazo (3).

El tratamiento farmacológico de elección para la inducción de la ovulación y para el logro de nacimiento vivo es la combinación de metformina y citrato de clomifeno. Si esta combinación no tiene éxito, los tratamientos de segunda línea incluyen la administración de gonadotropinas y la incisión ovárica laparoscópica. Mientras que la FIV constituye un tratamiento de tercera línea.

La inducción de la ovulación usando clomifeno o las gonadotropinas conduce al nacimiento de un hijo vivo en el 72 % de los casos, mientras que la incisión ovárica laparoscópica en un 50 % de los casos. Todas las intervenciones terapéuticas deben ser individualizadas (12).

Algunos fármacos, incluyendo biguanidas (metformina) y las tiazolidinedionas (pioglitazona, rosiglitazona), pueden reducir los niveles de insulina en mujeres con SOP. Estos medicamentos también pueden reducir la producción ovárica de andrógenos (concentraciones de testosterona libre en suero) y restaurar los ciclos menstruales normales (11).

El tratamiento con metformina, sola o en combinación con la modificación del estilo de vida, ha sido de gran ayuda para mejorar los factores de riesgo del síndrome metabólico en las mujeres con SOP. En concreto, las mujeres obesas con SOP, y aquellas con características de síndrome metabólico, parecen beneficiarse especialmente de tratamiento con metformina ya que su efecto principal es reducir la producción hepática de glucosa y las concentraciones de insulina en suero (11); esto genera un beneficio en términos de aumento de colesterol HDL, una menor presión arterial diastólica y un IMC más bajo (10).

Para la comprensión del mecanismo de acción de la metformina en los ovarios de mujeres con SOP, está bien establecido que la FSH es el principal inductor de la actividad de la aromatasa en células de la granulosa y que esto se produce principalmente

a través de la activación de la vía de señalización AMPc/PKA como se demuestra en un estudio. Curiosamente, la metformina regula a la baja mRNA aromatasas mediante una inhibición de la actividad PII y se concluye que la metformina reduce la expresión de aromatasas estimuladas por FSH y actividad en las células de la granulosa, sin alterar los niveles de cAMP (14).

La metformina es una biguanida comúnmente utilizada como un agente antidiabético y tiene un papel clave en las pacientes con intolerancia a la glucosa y obesidad como un adyuvante para la inducción de la ovulación (13) además de mejorar las tasas de embarazo. Sin embargo, no hay pruebas de que la metformina mejore las tasas de nacidos vivos si se usa sola o en combinación con clomifeno. Por lo tanto, el uso de la metformina para mejorar los resultados reproductivos en mujeres con SOP parece ser limitado (15,16).

Otro estudio evalúa el pretratamiento con metformina durante 3 meses antes de la FIV/inyección intracitoplasmática de esperma (FIV/ICSI) y aunque el papel de metformina para la inducción de la ovulación en el SOP ha sido limitada, estos resultados sugieren que la metformina puede desempeñar un papel importante en la mejora de las tasas de nacidos vivos cuando se administra 3 meses antes de los tratamientos de infertilidad estándar (3).

Por otra parte también hay referencias de que el riesgo de síndrome de hiperestimulación ovárica en mujeres con SOP sometidas a FIV o ICSI, se redujo con el uso de metformina (16).

Se concluye que el papel de la metformina en el tratamiento de la infertilidad es limitada, se sigue recomendando en mujeres con intolerancia a la glucosa (11) o en pacientes obesas resistentes al clomifeno (10).

Por todo ello hacen falta más estudios aleatorizados controlados para responder definitivamente a todas estas dudas y para situar definitivamente el papel de la metformina en el tratamiento mujeres con SOP infértiles asociada terapias de reproducción asistida (16).

En cuanto al embarazo, el uso continuo de la metformina y la duración del tratamiento se basa en el juicio clínico y experiencia en base a cada caso (17).

En el futuro, los polimorfismos genéticos podrán categorizar a las mujeres como los posibles respondedores y no respondedores a tratamiento con metformina (10).

La rosiglitazona es una tiazolidinediona que también ha sido estudiada en pacientes con SOP y

hay estudios que demuestran que podría mejorar el hiperandrogenismo y resistencia a la insulina debido a que reduce los niveles de IGF-1. Estos efectos beneficiosos se observaron con el uso del tratamiento durante tres meses, normalizándose además los patrones menstruales durante este intervalo de observación (18).

Otra revisión sistemática sugiere que la pioglitazona es más adecuada para el tratamiento de la hiperinsulinemia y la resistencia a la insulina entre las pacientes con SOP, mientras que la metformina fue más eficaz en la reducción de peso corporal. Sin embargo, muchos no recomiendan su uso debido a la preocupación acerca de eventos cardiovasculares adversos. Se necesitan estudios controlados y aleatorizados bien diseñados para aportar mejores pruebas (11,19).

Actualmente, no hay evidencia de que la morbilidad cardiovascular se reduzca por el uso a largo plazo de los sensibilizadores de la insulina en mujeres con SOP (20).

Citrato de clomifeno (CC) es el fármaco de primera elección para la inducción de la ovulación en mujeres con SOP. El citrato de clomifeno es un modulador del receptor de estrógeno parcialmente selectivo debido a su perfil agonista/antagonista mixto (10). Su actividad antiestrogénica en el hipotálamo induce un cambio en la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH), afectando la frecuencia de pulso, lo que conduce a aumento de la liberación de FSH de la glándula pituitaria. La tasa de ovulación con clomifeno oscila entre el 70 % -85 % por ciclo, mientras que la tasas acumuladas de nacidos vivos es de 50 % -60 % para tratamientos de seis ciclos. La dosis inicial de citrato de clomifeno es 50 mg al día durante 5 días comenzando el día 2-5 después de una hemorragia por privación espontánea o inducida de progesterona. Si la ovulación no se produce, la dosis se aumenta en 50 mg por ciclo a una dosis máxima de 150 mg/día. El número máximo de ciclos se limita generalmente a seis ciclos ovulatorios. Si la ovulación no puede ser inducida a dosis de 150 mg/día, la paciente se considera resistente al clomifeno. La imposibilidad de lograr un embarazo después de seis ciclos ovulatorios se clasifica como un fallo del clomifeno (3,11).

El tratamiento adyuvante con CC en terapias de FIV-ciclo natural aumenta la eficacia ya que permite un menor número de consultas antes de la punción ovárica y además no causa efectos secundarios relevantes y da como resultado una reducción significativa de la

ovulación prematura y una mayor tasa de transferencia por ciclo (21).

Las ventajas del CC como la opción de primera línea para la inducción de la ovulación, incluyen una amplia experiencia a largo plazo con su uso, bajo costo y eficacia (10).

Los inhibidores de la aromatasasa (letrozol y anastrozol) bloquean la conversión de testosterona y androstenediona a estradiol y estrona respectivamente. Esta disminución de la actividad estrogénica libera temporalmente el hipotálamo del efecto de retroalimentación negativa causada por los estrógenos e induce un aumento de la secreción de FSH (3,10). Aunque el resultado final es un aumento de la secreción de FSH, común a los dos inhibidores de la aromatasasa y al CC, se sabe que los inhibidores de la aromatasasa no tienen efecto directo sobre los receptores de estrógenos.

El letrozol sigue siendo el inhibidor de la aromatasasa más utilizado para la inducción de la ovulación y se administra en dosis entre 2,5 a 7,5 mg por día durante 5 días a partir en el día 3 del ciclo menstrual.

A los inhibidores de la aromatasasa se le confieren varias ventajas potenciales para la inducción de la ovulación, incluyendo: 1) ningún efecto perjudicial sobre el moco cervical o endometrio; 2) reducen la prevalencia de desarrollo folicular múltiple y, en consecuencia, de embarazos múltiples en comparación con CC; y 3) además una vida media más corta (10).

Se realizó un estudio para comparar el efecto de letrozol y del CC en el grosor endometrial, su relación con cáncer de endometrio y el flujo sanguíneo subendometrial. Dentro de sus resultados encontraron que a pesar de una diferencia no significativa en la tasa de ovulación entre letrozol y CC (70,6 % vs 64,6 %), se logró una tasa de embarazo clínico en un 28,4% de las mujeres tratadas con letrozol, un 20,2 % de las tratadas con CC ($P < 0,05$) y en 17,1 % en las mujeres vueltas a tratar con letrozol después de la resistencia CC o el fracaso al tratamiento con CC. También hubo diferencias significativas en el grosor endometrial y en los índices de resistencia (IR) y de pulsatilidad (IP) del flujo sanguíneo subendometrial y endometrial entre los dos grupos y entre 35 mujeres vueltas a tratar con letrozol después de la resistencia CC en comparación con CC solo. Por lo que se concluye que el letrozol puede aumentar la fertilidad mediante la mejora de la receptividad endometrial en comparación con CC solo (22).

Una reciente revisión sistemática y un meta-análisis de ensayos controlados aleatorizados en

donde compararon letrozol con clomifeno indicaron que la administración del letrozol no aumentó la tasa de ovulación por ciclo, ni la tasa de embarazo o la tasa de nacidos vivos por persona. Sin embargo, la revisión de un estudio comparativo de citrato de clomifeno con letrozol en 103 mujeres infértiles con SOP demostró que el uso de letrozol se asoció con una tasa de ovulación similar (73,08 % en el grupo de letrozol frente al 60,78 % en el grupo de clomifeno $P = 0,015$) (3).

En la actualidad el letrozol no se considera tratamiento de primera línea por lo que mantiene fuera de las indicaciones para la inducción de la ovulación en la mayoría de los países, a excepción de los casos de mujeres oncológicas (cáncer de mama) que deseen preservar su fertilidad (11). Además también comienzan a aparecer evidencias de que produce un menor número de anomalías congénitas (10).

Cirugía laparoscópica. En el pasado, la resección en cuña de los ovarios era un tratamiento estándar para la infertilidad en las mujeres con SOP, sin embargo, este enfoque ha sido abandonado.

En la actualidad la incisión ovárica laparoscópica o *drilling* ovárico se considera una opción de tratamiento de segunda línea para las mujeres con SOP que son resistentes a CC (13) y solo se prefiere cuando la paciente tiene asociada otras indicaciones para la cirugía o cuando la paciente no es capaz de cumplir con las visitas frecuentes de seguimiento necesarias con la terapia de gonadotropina. Sin embargo, dadas las múltiples opciones farmacológicas que existen para la inducción de la ovulación, la cirugía no está indicada muy a menudo (3).

El *drilling* ovárico parece ser igual de efectivo que las gonadotropinas, pero con un menor número de embarazos múltiples. Además mejora las respuestas ovulatorias al uso de CC en un tercio de los casos aproximadamente (10).

El *drilling* ovárico consiste en el uso de láser o la electrocauterización para perforar múltiples agujeros (15-20 aprox.) en la superficie y el estroma del ovario. Esto da como resultado el establecimiento de ciclos menstruales ovulatorios en el 92 % de las mujeres y el embarazo en el 58 %.

Existen factores que predicen una pobre respuesta al uso del *drilling* ovárico entre los que se incluyen: un índice de masa corporal $> 35 \text{ kg/m}^2$, las concentraciones séricas de testosterona $> 4,5 \text{ nmol/L}$, índice de andrógeno libre > 15 , y una duración de la infertilidad mayor de 3 años.

Una revisión Cochrane encontró tasas similares de

embarazo y de nacidos vivos entre el *drilling* ovárico y el uso de tres y seis ciclos de gonadotropinas. No encontraron diferencias en la tasa de ovulación entre los grupos. No se observaron casos de síndrome de hiperestimulación ovárica con el *drilling* ovárico y además los casos embarazos múltiples fueron menos frecuentes con incisión ovárica laparoscópica (OR 0,21, IC del 95 %: 0,08 a 0,58, P = 0,002) (3).

Tanto la inducción de la ovulación con gonadotropinas y la incisión ovárica laparoscópica son considerados como tratamientos de segunda línea para la inducción de la ovulación.

El enfoque con gonadotropina es menos invasiva y es el tratamiento de elección en mujeres que no desean la cirugía. La administración de FSH tiene como objetivo la inducción de la ovulación para el desarrollo de un único folículo que dé como resultado el nacimiento de un hijo vivo. Los riesgos asociados con la inducción de la ovulación incluyen síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO) y el de embarazo múltiples. Dado que las mujeres con SOP son muy sensibles a los efectos de la FSH, se recomienda un protocolo de dosis baja. La dosis inicial de FSH de 37,5-50 UI al día con incrementos de 25 a 37,5 IU durante los 7-14 días de estimulación aproximadamente, valorándola a intervalos, hasta un desarrollo folicular adecuado. Tanto para calcular la dosis de FSH a emplear como para determinar cuándo se debe administrar la gonadotropina coriónica humana e inducir la ovulación, se recomienda un adecuado seguimiento ecográfico así como la determinación de concentraciones de estradiol en suero.

Un ensayo controlado aleatorizado se realizó para comparar la eficacia y seguridad del citrato de clomifeno vs la utilización de bajas dosis de FSH recombinante como tratamiento farmacológico de primera línea para la infertilidad por anovulación asociada al SOP. Setenta y seis pacientes infértiles con SOP fueron aleatorizadas para recibir el citrato de clomifeno (50-150 mg/día durante 5 días) (grupo de citrato de clomifeno, n = 38) o FSH humana recombinante (FSH grupo, n = 38) a dosis bajas, usando el protocolo *step-up* (dosis diaria de partida de 75 UI) durante un máximo de tres ciclos consecutivos. La respuesta ovárica se controló por ecografía transvaginal y la gonadotropina coriónica humana (HCG) fue dada para desencadenar la ovulación en todos los ciclos al alcanzar un desarrollo folicular adecuado. La tasa de embarazo acumulada después de tres ciclos de tratamiento fue de 43 % con FSH y 24 % con citrato de clomifeno (P = 0,06). Por lo que

se concluye que una dosis baja de FSH recombinante es una alternativa eficaz al citrato de clomifeno en el tratamiento de primera línea para pacientes con SOP anovulatorio (23).

Sin embargo, el tratamiento con clomifeno es más conveniente y menos costoso que la terapia con gonadotropina (3,11).

Por otra parte se ha demostrado que la estimulación prolongada con gonadotropina en ciclos de terapia de reproducción asistida se relaciona con disminución de las tasas de éxito o de embarazo para todas las mujeres, excepto para las mujeres con SOP (24,25).

La fertilización *in vitro* (FIV)

Si la pérdida de peso, la inducción de la ovulación con medicamentos y/o laparoscópica electrocauterio láser de ovario no tienen éxito, el siguiente paso es la FIV y la inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI) (11,26).

La FIV se recomienda como tratamiento de tercera línea para el tratamiento de la infertilidad. Las mujeres con SOP suelen experimentar más cancelaciones de ciclo en aquellas sometidas a FIV, por una mayor incidencia de síndrome de hiperestimulación ovárica en relación con pacientes normales (26). Además se recuperaron más ovocitos por ciclo pero con una tasa de fertilización más baja.

En una reciente revisión Cochrane que compara el protocolo de antagonista de la GnRH con el protocolo largo de agonista de GnRH en mujeres con SOP que reciben tratamiento de FIV/ICSI, no se encontraron diferencias significativas en la tasa de embarazos en curso o la tasa de embarazo clínico. Sin embargo, la tasa de síndrome de hiperestimulación ovárica fue un 10 % inferior a la protocolo de antagonista (3,27).

Actualmente el uso de anticonceptivos orales (ACO) previo a ciclos de estimulación ovárica tiene por objeto la supresión del eje hipotálamo-hipófisis-ovario, además de mantener los niveles de LH lo suficientemente reducido para así disminuir el desarrollo folicular múltiple. Un estudio compara los resultados del uso de ACO como pre tratamiento asociado al uso de CC en ciclos de estimulación mínima previo a FIV y ciclos de FIV estimulados. Encontraron que la transferencia múltiple de embriones mejora significativamente las tasas de embarazo en FIV mínimamente estimulados en comparación con la FIV sin estimulación. Este protocolo proporciona un bajo costo, y menor riesgo de hiperestimulación por lo que se considera una alternativa al FIV estimulado

sin sacrificar significativamente tasas de embarazo. Este protocolo es ideal para las mujeres más jóvenes que están en mayor riesgo de embarazo múltiple, pero no sería adecuado para los pacientes con graves problemas de ovulación, problemas factor masculino, o para los pacientes de edad avanzada (28).

El desarrollo de medios de cultivo para FIV secuencial permite cultivar embriones en el laboratorio a partir de la etapa de escisión (día 3) a la etapa de blastocitos. Los cultivos de blastocitos permiten una mejor selección de embriones y la tasa de embarazos clínicos se puede maximizar transfiriendo solo dos blastocitos. Esto permitirá eliminar casi por completo los embarazos múltiples de alto orden (28).

En los últimos años, el protocolo de antagonista de GnRH se ha convertido en el protocolo de elección para la hiperestimulación ovárica controlada en pacientes con SOP ya que van a controlar el problema de aumento de la LH. Se comparó el uso del protocolo largo de agonista convencional con protocolo de antagonista fija en pacientes con SOP que se someten a ciclos de FIV. En sus resultados encontraron que la dosis total de gonadotropina requerida fue significativamente menor ($P = 0,004$) en el grupo antagonista. No hubo diferencia significativa en la tasa de embarazo o la incidencia de síndrome de hiperestimulación ovárica entre dos grupos. Sin embargo, otros (29,30) encontraron que la incidencia de SHO grave fue significativamente menor en el grupo antagonista. Aunque la cancelación del ciclo por detención del crecimiento folicular fue también significativamente mayor en este mismo grupo ($P = 0,027$). Por otra parte con el uso de antagonista se acorta la duración de la estimulación.

Los agonistas GnRH (GnRHa) resultan eficaces en la activación de la maduración de ovocitos en pacientes sobre todo delgadas con SOP (11) cuando se comparan con los pacientes que usan la gonadotropina coriónica humana (HCG) para desencadenar la maduración del ovocito después de un protocolo de supresión pituitaria dual con anticonceptivos orales y GnRHa (grupo control). La proporción de ovocitos maduros y la tasa de fertilización fueron similares entre los grupos de estudio y control. Tasa de implantación (38,6 % versus 45,1 %), la tasa de embarazo clínico (69,6 % versus 60,9 %) y la tasa de ejecución (62,5 % versus 56,5 %) fueron similares en los grupos de estudio y control respectivamente. Hubo un caso de síndrome de hiperestimulación ovárica moderada (SHO) en el grupo control y ninguno en el grupo de estudio (31).

Algunos autores (32) solo recomiendan el uso

rutinario de agonistas de GnRH para la maduración final de ovocitos FIV en mujeres con alto riesgo de hiperestimulación ovárica y en ciclos donde se hayan usado antagonistas GnRH (32).

El uso de un protocolo de GnRHa para desencadenar la ovulación (19) después de la utilización de GnRHa como co-tratamiento combinando con gonadotropinas requiere suplementación adecuada con progesterona de la fase lútea y fase temprana del embarazo (33).

El apoyo de la fase lútea con progesterona se sugiere sobre todo en ciclos de inseminación intrauterina (34) ya que mejora la tasa de embarazo clínico y de recién nacido vivo en mujeres con SOP, aunque algunos no encuentran diferencias estadísticamente significativas en relación con grupos controles sin tratamiento (35) e incluso alguno pudiera atribuirle un efecto potencialmente negativo (36). Sin embargo, se ha observado igual efecto beneficioso en pacientes en las que se ha usado protocolos de estimulación con letrozol (37).

Nuevos tratamientos emergentes para SOP enfocados a su trastorno metabólico

Las estatinas pueden ofrecer muchas ventajas para las mujeres con SOP ya que reducen el hiperandrogenismo al disminuir la producción de andrógenos en las células teca intersticiales del ovario, mejora los perfiles lipídicos al inhibir de forma competitiva la 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A reductasa, interfiriendo con la síntesis de colesterol, sobretodo lipoproteínas de suero de baja densidad (LDL) y los triglicéridos, aunque no tiene ningún efecto sobre la lipoproteína de alta densidad (HDL) (11). Además disminuyen los niveles de varios marcadores de la inflamación y la disfunción endotelial incluyendo proteína C reactiva, insulina en ayunas y moléculas solubles de adhesión vascular-1 (sVCAM), IL-1 β , IL-6, y TNF- α (18). Sin embargo, esto no mejora, según algunos estudios, la regularidad del ciclo menstrual, la ovulación, acné, hirsutismo, o el índice de masa corporal (11,38).

Dexametasona. Algunos estudios sugieren que la adición de dexametasona al CC mejora las tasas de ovulación y embarazo, sobre todo en pacientes SOP-CC resistente, siendo un método eficaz, barato y seguro para la estimulación del desarrollo folicular comparado por las gonadotropinas y la incisión ovárica laparoscópica y no se asocia a ningún efecto anti-estrogénico adverso sobre el endometrio (39).

El Mio-inositol (MI) y D-chiro-inositol, dos estereoisómeros de inositol, han demostrado ser eficaces en el tratamiento de SOP. Sin embargo, solo el mio-inositol ha demostrado tener efectos beneficiosos sobre la función reproductiva ya que asegura mejores resultados clínicos, tales como que mejora la insulino resistencia, los niveles de andrógeno en sangre y el riesgo cardiovascular y además contribuye a regularizar el ciclo menstrual con ovulación espontánea (2).

Hay estudios que afirman que la prescripción de calcio y vitamina D con clomifeno en pacientes con SOP, puede ser de gran impacto en la inducción de la ovulación y el crecimiento de los folículos ya que aumenta el tamaño de los mismos y su efecto es especialmente más importante después de la segunda tanda de tratamiento. Sin embargo se necesitan más estudios para hacer esta recomendación (40).

CONCLUSIONES

De momento tenemos una gran cantidad de información acerca de la etiología de este síndrome, pero todavía no existe certeza de la misma. Además existen múltiples opciones de tratamiento cada uno con distintos grados de eficacia.

Por otro lado los costos de los medicamentos son altos, y los protocolos de tratamiento son complejos y en ocasiones extensos, y además, el síndrome de hiperestimulación ovárica y la gestación múltiple son un riesgo adicional para estas pacientes, por lo que es importante equilibrar la eficacia de estos protocolos para lograr un embarazo, minimizar los costos y simplificar la supervisión durante el periodo de estimulación ovárica de las pacientes con SOP.

AGRADECIMIENTO

A mi familia por su incondicional apoyo durante toda mi carrera. Al hospital donde trabajo por permitir desarrollarme profesionalmente.

REFERENCIAS

1. Azziz R. Epidemiology and pathogenesis of the polycystic ovary syndrome in adults. 2014. [actualizada el 12 de diciembre del 2013; acceso 9 de Abril del 2014]. Disponible en <http://www.uptodate.com/contents/epidemiology-and-pathogenesis-of-the-polycystic-ovary-syndrome-in-adults>.
2. Unfer V1, Porcaro G. Updates on the mio-inositol plus D-chiro-inositol combined therapy in polycystic ovary

- syndrome. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2014;5:1-9.
3. Sirmans SM, Pate KA. Epidemiology, diagnosis and management of polycystic ovary syndrome. *Clin Epidemiol*. 2013 18;6:1-13.
4. Mutharasan P, Galdones E, Peñalver B, Garcia OA, Jafari N, Shea LD, et al. Evidence for chromosome 2p16.3 polycystic ovary syndrome susceptibility locus in affected women of European ancestry. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(1):E185-90.
5. Simoni M1, Tempfer CB, Destenaves B, Fauser BC. Functional genetic polymorphisms and female reproductive disorders: Part I: polycystic ovary syndrome and ovarian response. *Human Reproduction Update*. 2008;14(5):459-484.
6. Barbieri RL, Ehrmann DA. Clinical manifestations of polycystic ovary syndrome in adults. 2014. [actualizada el 12 de diciembre del 2013; acceso 9 de abril del 2014]. Disponible en: https://www.google.co.ve/?g-fe_rd=cr&ei=O5odViSCOrd8geas4HwBQ#q=Barbie-ri+RL%2C+Ehrmann+DA.+Clinical+manifestations+o-f+polycystic+ovary+syndrom
7. Pierre A, Peigné M, Grynberg M, Arouche N, Taieb J, Hesters L, et al. Loss of LH-induced down-regulation of anti-Müllerian hormone receptor expression may contribute to anovulation in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod*. 2013;28(3):762-769.
8. Barbieri RL, Ehrmann DA. Diagnosis of polycystic ovary syndrome in adults. 2014. [actualizada el 12 de diciembre del 2013; acceso 12 de mayo del 2014]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/contents/diagnosis-of-polycystic-ovary-syndrome-in-adults>
9. Tandulwadkar SR, Lodha PA, Mangeshikar NT. Obstetric complications in women with IVF conceived pregnancies and polycystic ovarian syndrome. *Hum Reprod Sci*. 2014;7(1):13-18.
10. Witchel SF, Recabarren SE, González F, Diamanti-Kandarakis E, Cheang KI, Duleba AJ, et al. Emerging Concepts About Prenatal Genesis, Aberrant Metabolism and Treatment Paradigms in Polycystic Ovary Syndrome. *Endocrine*. 2012; 42(3): 526–534.
11. Barbieri RL, Ehrmann DA. Treatment of polycystic ovary syndrome in adults. 2014. [actualizada el 12 de diciembre del 2013; acceso 30 de mayo del 2014]. Disponible en http://www.google.co.ve/?gfe_rd=-cr&ei=O5odVPiSCOrd8geas4HwBQ#q=Barbieri+RL%-2C+Ehrmann+DA.+Treatment+of+ovary+syndrome+in+adults.+20.
12. Panidis D1, Tziomalos K, Papadakis E, Katsikis I. Infertility treatment in polycystic ovary syndrome: Lifestyle interventions, medications and surgery. *Front Horm Res*. 2013;40:128-141.
13. Berger JJ, Bates GW Jr. Optimal management of subfertility in polycystic ovary syndrome. *Int J Womens Health*. 2014;6:613-621.
14. Rice S1, Elia A, Jawad Z, Pellatt L, Mason HD. Metformin Inhibits Follicle-Stimulating Hormone (FSH) Action in Human Granulosa Cells: Relevance to Polycystic Ovary Syndrome. *Clin Endocrinol Metab*.

- 2013;98(9):E1491–E1500.
15. 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, oligo amenorrhoea and subfertility. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009 7;(4). CD003053. doi:10.1002/14651858.CD003053.pub3.
 16. Tso LOI, Costello MF, Albuquerque LE, Andriolo RB, Freitas V. Metformin treatment before and during IVF or ICSI in women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009 15;(2):CD006105. doi:10.1002/14651858.CD006105. pub2.
 17. Lautatzis MEI, Goulis DG, Vrontakis M. Efficacy and safety of metformin during pregnancy in women with gestational diabetes mellitus or polycystic ovary syndrome: A systematic review. *Metabolism: Clinical and Experimental.* 2013;62(11):1522-1534.
 18. Batista JG, Soares-Jr JM, Maganhin CC, Simões RS, Tomaz G, Baracat EC. Assessing the benefits of rosiglitazone in women with polycystic ovary syndrome through its effects on insulin-like growth factor 1, insulin-like growth factor-binding protein-3 and insulin resistance: A pilot study. *Clinics (Sao Paulo).* 2012; 67(3): 283–287.
 19. Du Q, Wang YJ, Yang S, Wu B, Han P, Zhao YY. A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials comparing pioglitazone versus metformin in the treatment of polycystic ovary syndrome. *Curr Med Res Opin.* 2012;28(5):723-730.
 20. Bhagavath B, Vitek W, Queenan J, Hoeger K. Metformin and Other Insulin Sensitizers in Polycystic Ovary Syndrome. *Semin Reprod Med.* 2014;32(04):323-330.
 21. Von Wolff M, Nitzschke M, Stute P, Bitterlich N, Rohner S. Low-dosage clomiphene reduces premature ovulation rates and increases transfer rates in natural-cycle IVF. *Reprod Biomed Online.* 2014;29(2):209-215. doi: 10.1016/j.rbmo.2014.04.013
 22. Mohamed S, Tamer B. Letrozole and Clomiphene Citrate Effect on Endometrial and Subendometrial Vascularity in Treating Infertility in Women with Polycystic Ovary Syndrome. *J Gynecol Surg.* 2012;28:405-410.
 23. López E, Gunby J, Daya S, Parrilla JJ, Abad L, Balasch J. Ovulation induction in women with polycystic ovary syndrome: Randomized trial of clomiphene citrate versus low-dose recombinant FSH as first line therapy. *Reprod Biomed Online.* 2004;9(4):382-390.
 24. Ryan A, Wang S, Alvero R, Polotsky AJ. Prolonged gonadotropin stimulation for assisted reproductive technology cycles is associated with decreased pregnancy rates for all women except for women with polycystic ovary syndrome. *J Assist Reprod Genet.* 2014;31(7):837-842.
 25. Szilágyi A, Bártfai G, Mánfai A, Kolozsár S, Pál A, Szabó I. Low dose ovulation induction with urinary gonadotropins or recombinant follicle stimulating hormone in patients with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol.* 2004;18(1):17-22.
 26. Okohue JE1, Onuh SO, Ikimalo JI. Comparison of IVF/ICSI outcome in patients with polycystic ovarian syndrome or tubal factor infertility. *Niger J Clin Pract.* 2013;16(2):207-210.
 27. Xiao J, Chen S, Zhang C, Chang S. Effectiveness of GnRH antagonist in the treatment of patients with polycystic ovary syndrome undergoing IVF: A systematic review and meta-analysis. *Gynecol Endocrinol.* 2013;29(3):187-191.
 28. Branigan EF1, Estes MA. Minimal stimulation IVF using clomiphene citrate and oral contraceptive pill pretreatment for LH suppression. *Fertil Steril.* 2000;73(3):587-590.
 29. Singh N, Naha M, Malhotra N, Lata K, Vanamail P, Tiwari Avath I, et al. Comparison of gonadotropin-releasing hormone agonist with GnRH antagonist in polycystic ovary syndrome patients undergoing in vitro fertilization cycle: Retrospective analysis from a tertiary center and review of literature. *J Hum Reprod Sci.* 2014;7(1):52-57.
 30. Lainas TG1, Sfontouris IA, Zorzovilis IZ, Petsas GK, Lainas GT, Alexopoulou E, and et al. Flexible GnRH antagonist protocol versus GnRH agonist long protocol in patients with polycystic ovary syndrome treated for IVF: A prospective randomized controlled trial (RCT). *Hum Reprod.* 2010;25(3):683-689.
 31. Engmann L1, Siano L, Schmidt D, Nulsen J, Maier D, Benadiva C. GnRH agonist to induce oocyte maturation during IVF in patients at high risk of OHSS. *Reprod Biomed Online.* 2006;13 (5):639-644.
 32. Youssef MA, Van der Veen F, Al-Inany HG, Griesinger G, Mochtar MH, Aboulfoutouh I, et al. Gonadotropin-releasing hormone agonist versus HCG for oocyte triggering in antagonist assisted reproductive technology cycles. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011 19;(1): CD008046. doi: 10.1002/14651858.CD008046.pub3.
 33. Engmann L, DiLuigi A, Schmidt D, Nulsen J, Maier D, Benadiva C. The use of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) agonist to induce oocyte maturation after cotreatment with GnRH antagonist in high-risk patients undergoing in vitro fertilization prevents the risk of ovarian hyperstimulation syndrome: A prospective randomized controlled study. *Fertil Steril.* 2008;89(1):84-91.
 34. Hill MJ, Whitcomb BW, Lewis TD, Wu M, Terry N, DeCherney AH, et al. Progesterone luteal support after ovulation induction and intrauterine insemination: A systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril.* 2013;100(5):1373-1380.
 35. Yazici G, Savas A, Tasdelen B, Dilek S. Role of luteal phase support on gonadotropin ovulation induction cycles in patients with polycystic ovary syndrome. *J Reprod Med.* 2014;59(1-2):25-30.
 36. Dong X1, Zheng Y, Liao X, Xiong T, Zhang H. Does progesterone-induced endometrial withdrawal bleed

SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO E INFERTILIDAD

- before ovulation induction have negative effects on IUI outcomes in patients with polycystic ovary syndrome? *Int J Clin Exp Pathol.* 2013;6(6):1157-1163.
37. Montville CP, Khabbaz M, Aubuchon M, Williams DB, Thomas MA. Luteal support with intravaginal progesterone increases clinical pregnancy rates in women with polycystic ovary syndrome using letrozole for ovulation induction. *Fertil Steril.* 2010;94(2):678-683.
38. Azargoon A, Ghorbani R, Faraji Z. Effects of Simvastatin Pretreatment on Clomiphene Response in Clomiphene-Resistant Women with Polycystic Ovary Syndrome. *Family Reprod Health.* 2013;7(4):165-170.
39. Elnashar A, Abdelmageed E, Fayed M, Sharaf M. Clomiphene citrate and dexamethazone in treatment of clomiphene citrate-resistant polycystic ovary syndrome: A prospective placebo-controlled study. *Hum Reprod.* 2006;21(7):1805-1808.
40. Tehrani HG, Mostajeran F, Shahsavari S. The Effect of Calcium and Vitamin D supplementation on menstrual cycle, body mass index and hyperandrogenism state of women with polycystic ovarian syndrome. *J Res Med Sci.* 2014;19(9):875-880.

Boulvain M, Senat MV, Perrotin F, Winer N, Beucher G, Subtil D, et al. **Inducción del parto versus manejo expectante para fetos grandes para la edad gestacional: estudio controlado y aleatorio.** Groupe de Recherche en Obstetrique et Gynecologie (GROG). *Lancet* 2015;385:2600-5.

RESUMEN: Este estudio no ciego, aleatorizado, controlado, comparó la inducción del trabajo de parto con la conducta expectante para los fetos-grandes para la edad gestacional y examinaron la distocia de hombros y la morbilidad asociada con macrosomía. Diecinueve centros de atención terciaria en Francia, Suiza y Bélgica inscribieron 822 mujeres. Las mujeres con enmarazos simples en vértice, cuyo peso estimado superó el percentil 95, fueron asignados a recibir la inducción del parto (n = 409) dentro de los 3 días entre 37 0/7 semanas y 38 6/7 semanas de gestación, o la conducta expectante (n = 413). El percentil 95 fue de 3 500 g a las 36 semanas, 3 700 g a las 37 semanas, y 3 900 g a las 38 semanas de gestación. Los criterios de exclusión fueron: mujeres con diabetes y con antecedentes de distocia de hombro o parto por cesárea. La diferencia media en el tiempo desde la aleatorización hasta el parto fue de 4,9 días en el grupo de inducción frente a 15,4 días en el grupo expectante. El peso al nacer promedio fue de 3.831 g (DE 324) en el grupo de inducción y 4 118 g (DE 392) en el grupo expectante. La inducción del parto redujo significativamente el riesgo de distocia de hombros o la morbilidad asociada (fractura de clavícula, lesión del plexo braquial, hemorragia intracraneal, o la muerte) (n = 8), en comparación con la conducta expectante (n = 25; riesgo relativo [RR], 0,32; 95 % intervalo de confianza 0,15-0,71; P = 0,004). La diferencia de riesgo fue del 4 % y el número necesario a tratar fue 25. Cualquier distocia de hombros también se redujo (n = 15 versus n = 32; RR 0,47; 95% IC, 0,26-0,86). No consideraron a la maniobra de McRoberts como una distocia de hombros. No hubo lesiones del plexo braquial, hemorragias intracraneales, o muertes perinatales. La probabilidad de parto vaginal espontáneo fue mayor en las mujeres en el grupo de inducción que en las del grupo de conducta expectante (RR, 1,14; IC del 95%, 1,01 - 1,29). El parto por cesárea y la morbilidad neonatal no presentaron diferencias significativas entre los grupos. Nivel I

COMENTARIO: Con los cambios recientes de la práctica de limitar las inducciones de parto antes de las 39 semanas de gestación y la necesidad de tratar a 25 para evitar una complicación, este estudio nos lleva a datos sólidos que puedan no ser fácilmente traducidos a la práctica. Además, la práctica todavía se ve obstaculizada por la incapacidad para determinar con precisión el peso fetal. Sin embargo, la inducción del parto por sospecha de fetos grandes para edad gestacional se asoció con un menor riesgo de distocia de hombros y la morbilidad asociada en comparación con la conducta expectante. Inducir el parto para evitar un mayor crecimiento fetal a las 37-38 semanas de gestación, reduce el riesgo sin incrementar la tasa de partos por cesárea. No se pudo realizar un estudio ciego y los médicos pudieron haber sido más propensos a realizar una cesárea por temor de macrosomía en el grupo expectante. Inducción versus conducta expectante debe sopesarse frente a los mayores riesgos fetales de parto prematuro, aunque en este ensayo, los resultados neonatales fueron similares a excepción de fototerapia para hiperbilirrubinemia.

Traducido por Rogelio Pérez D'Gregorio de: American College of Obstetricians and Gynecologists. *Clinical Review*, Volumen 20, Número 6, Noviembre-Diciembre 2015. Disponible en: <https://www.acog.org/-/media/Clinical-Review/clinicalReviewv20i6.pdf?dmc=1&ts=20151220T1327170390>.