Universidad Internacional de Las Américas

Vicerrectoría Académica

Facultad de Ciencias de la Salud

Escuela de Medicina

Describir el Manejo de la Infertilidad Primaria Causada por Síndrome de Ovario Poliquístico en Mujeres de 20-35 Años de Edad Según la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva y la Sociedad Europea de Reproducción Humana y Embriología Comparada con Costa Rica Entre los Años 2016-2021

Tesis de Revisión Bibliográfica Para Optar al Título de Licenciados en Medicina General

Autora:

Anneth Fabiana Barrantes Chinchilla

Estefanía Bertarioni Rodríguez

Tutor:

Dr. Franklin Elí Escobar Zarate

San José, 10 de Diciembre 2021

Tabla de Contenido

Índice de figuras 7
Dedicatoria y Agradecimiento 8
Abstract 9
Resumen 9
CAPÍTULO I 10
Introducción 10
Planteamiento del problema 11
Pregunta de la Investigación 12
Objetivos 13
Objetivo General 13
Objetivos Específicos 13
Justificación 14
Antecedentes 15
Antecedentes Históricos 16
Antecedentes Internacionales 17
Antecedentes Nacionales. 30
Proyecciones 32
CAPÍTULO II 33
Marco teórico 33
Definiciones 33
Síndrome de Ovario Poliquístico 33
Epidemiología 33
Etiología 33
Epigenética 34
Fisiopatología 34
Función pituitaria anormal. 35
Esteroidogénesis anormal. 35
Categorización funcional-fisiopatológica 35
Hiperandrogenismo ovárico funcional (HOF) 35
Hiperandrogenismo adrenal funcional HAF 36
Factores contribuyentes a la esteroidogénesis desregulada. 36

Factores intrínsecos 36
Factores extrínsecos 38
Disfunción de las células de la granulosa y foliculogénesis alterada. 38
Aumento de los folículos 39
Población de folículos pre-antrales 39
Folículos con sobrevida prolongada 39
Rol de factor de crecimiento y diferenciación FCD -9 39
Hormona anti-mülleriana (HAM) 39
Andrógenos 40
Detención del desarrollo folicular 40
Luteinización prematura 40
Inadecuada secreción de FSH 40
Esteroidogénesis en células granulosas 41
Defecto primario de las células de la teca 41
Interacciones de factores intracrinos intrafoliculares 41
Anormalidades metabólicas 41
Resistencia insulínica e hiperinsulinemia. 41
Vitamina D y SOP 42
Programación fetal del síndrome de ovario poliquístico 43
Cuadro clínico y Diagnóstico 44
Manifestaciones clínicas 44
Fenotipos del Síndrome de Ovario Poliquístico 45
Diagnóstico 46
Laboratorios 46
Tratamiento 48
Tratamiento en pacientes con fenotipo metabólico 48
Tratamiento en pacientes con fenotipo hiperandrogénico 50
Tratamiento del fenotipo reproductivo 52
Infertilidad 53
Infertilidad primaria 54
Infertilidad secundaria 54
Fisiología de la Ovulación 54
Etiología y Fisiopatología 56

Causas de Infertilidad Femenina 56
Ovulación defectuosa 56
Transporte defectuoso 57
Implantación defectuosa 57
Causas de la infertilidad masculina 57
Exámenes complementarios básicos que se deben realizar a parejas infértiles 58
Pruebas diagnósticas 58
Estudio del moco cervical 58
Curva de temperatura basal (CTB) 58
Test postcoital 59
Histerosalpingografía 59
Biopsia endometrial 59
Espermatograma 59
Laparoscopia 60
Ultrasonografía 60
Tratamiento 61
Inseminación intrauterina (IIU) 61
Fertilización in vitro (FIV) 61
Transferencia intra-falopio cigoto (ZIFT) y transferencia intrafalopiana de gametos (REGALO) 61
Inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI) 61
Eclosión asistida 62
Portador gestacional 62
Adopción 62
Clomifeno 62
Progesterona 62
Gonadotropinas 63
Bromocriptina 63
Metformina 63
Análogos de la hormona liberadora de gonadotropina 63
Diabetes Mellitus 63
Clasificación 64
Diabetes mellitus tipo 1 (DM1). 64
Diabetes mellitus tipo 2 (DM2). 64

Diabetes mellitus gestacional (DMG). 64
Obesidad. 64
Sociedad Americana de Medicina Reproductiva. 65
Sociedad Europea de Reproducción Humana y Embriología. 65
CAPÍTULO III 66
Marco Metodológico. 66
Enfoque de la investigación. 66
Diseño de investigación. 66
Elaboración de las fuentes de información. 66
Tipo Muestra 78
Criterios de Inclusión y de Exclusión 78
Criterios de Inclusión 78
Criterios de Exclusión. 78
Unidad de Análisis. 79
Matriz de codificación. 79
Procedimiento de Recolección y Análisis de Datos. 81
CAPÍTULO IV 82
Análisis y Resultados 82
Cambios en el Estilo de Vida 82
Evaluación Endometrial 84
Inducción de la Ovulación 85
Moduladores Selectivos del Receptor de Estrógeno: Citrato de Clomifeno y Tamoxifeno. 86
Citrato de Clomifeno. 86
Tamoxifeno. 88
Inhibidores de la Aromatasa: letrozol. 89
Gonadotropinas. 91
Metformina. 94
Tratamientos de Alta Complejidad 97
Tecnologías de Reproducción Asistida (ART) 97
Fertilización In Vitro ± Inyección Intracitoplasmática de Espermatozoides. 97
Maduración In Vitro. 99
Perforación de Ovario Laparoscópica. 99
Cirugía Bariátrica. 102

Tratamientos Experimentales 103
Inositol 103
Vitamina D. 104
Dexametasona 105
Terapias Alternativas 105
CAPÍTULO V 108
Conclusiones y Recomendaciones 108
Conclusiones 108
Recomendaciones 110
CAPÍTULO VI 111
Referencias Bibliográficas 111

Índice de figuras

Figura 1. Extraída de “Síndrome de Ovario Poliquístico” de Dr. Carlos Fonseca Villanea, (2018, p. 12) 46

Abstract

Polycystic ovary syndrome is a very common endocrine pathology in women of reproductive age, with a very diverse clinical presentation. Currently, the diagnosis is based on the criteria of the European Society for Human Reproduction and Embryology and the American Society for Reproductive Medicine, also known as the Rotterdam criteria, from 2003.

This thesis deals with polycystic ovary syndrome, specifically about the management of primary infertility caused by this syndrome. Thus, seeking a guideline on the treatment options to be followed in these patients. The management will be directed to the phenotype of each patient and the reproductive desire. Weight loss in overweight or obese women can reset menstrual cycles and lower metabolic risk.

In women with anovulation, first-line pharmacological treatments are ovulation inducers, these being for patients of low complexity; second-line treatment surgical procedures and these would be for patients of high complexity or who have had resistance or failure to ovulation inducers.

Resumen

El síndrome de ovario poliquístico es una patología endocrina muy común en mujeres en edad reproductiva, con presentación clínica muy diversa. Actualmente, el diagnóstico se basa en los criterios de la Sociedad Europea de Reproducción Humana y Embriología y la Sociedad Estadounidense de Medicina Reproductiva, también conocidos como criterios de Rotterdam, de 2003.

Esta tesis trata sobre el síndrome de ovario poliquístico, específicamente sobre el manejo de la infertilidad primaria causada por este síndrome. Buscando así, un lineamiento sobre las opciones a seguir del tratamiento en estas pacientes. El manejo estará dirigido al fenotipo de cada paciente y al deseo reproductivo. La pérdida de peso en las mujeres con sobrepeso u obesidad puede restablecer los ciclos menstruales y disminuir el riesgo metabólico.

En mujeres con anovulación los tratamientos farmacológicos de primera línea son los inductores de la ovulación, siendo estos para pacientes de baja complejidad; el tratamiento de segunda línea procedimientos quirúrgicos y estos seria para pacientes de alta complejidad o que han tenido resistencia o falla a los inductores de la ovulación.

Palabras clave: síndrome de ovario poliquístico, infertilidad, anovulación, hiperandrogenismo, embarazo, hirsustimo, inductores de la ovulacion, inhibidores de la aromatasa

CAPÍTULO I

Introducción

"Muchos hemos tenido la suerte de ver el óleo sobre lienzo "La Mujer Barbuda", pintada por el valenciano José de Ribera, en 1631, en Nápoles. (Revista Peruana de Ginecología y Obstetricia, vol. 54, Pacheco, 2008, p. 143)".

Al leer la frase anterior se podría pensar que esta obra de arte no tiene ningún punto de enlace con la medicina, pero según J. Pacheco (2008), dicha obra fue un encargo del Duque de Alcalá a Ribera para pintar a Magdalena Ventura de los Abruzos, la cual tenía un caso severo de virilización e hirsutismo, el autor describe que al parecer le empezó a crecer la barba a Magdalena como a los 37 años de edad, además en la pintura muestra el pecho descubierto como intentando dar de mamar a su hijo, por lo que guiado por estas características J. Pacheco (2008) describe que aunque se pudiera tratar de una hiperplasia suprarrenal congénita, no se descarta que sea el primer caso de síndrome de ovario poliquístico documentado. Sin embargo, no fue hasta 1935 cuando Irvine Stein y Michel Levethal comunicaron sobre el primer caso con las siguientes características: poliquistosis ovárica, amenorrea, esterilidad, hiperandrogenismo y obesidad, haciendo referencia a lo que hoy se conoce como síndrome de ovario poliquístico.

"El síndrome de ovarios poliquísticos (SOPQ) es la disfunción endocrino- metabólica más frecuente en mujeres de edad reproductiva (Pérez y Maroto, 2018, p.1).". La causa del síndrome de ovario poliquístico es compleja y multifactorial, según lo que señalan los autores Pérez y Maroto (2018); y según lo que describe Mejías (2015) cada presentación clínica es individual, por esto es que el tratamiento se enfoca en tratar los síntomas.

Asimismo, se destaca que dentro de los síntomas específicos del SOPQ se encuentra la infertilidad, esta se define como la incapacidad que tiene una mujer de quedar embarazada después de tener relaciones sexuales regulares al menos durante un año, sin utilizar algún método anticonceptivo según Tamayo *et al* (2019), sin embargo, la Sociedad Estadounidense de Medicina Reproductiva recomienda realizar una evaluación después de 6 meses de intentar concebir sin éxito a las mujeres con síndrome de ovario poliquístico diagnosticado; y es por esto que según los datos anteriores este trabajo de investigación se centra en la infertilidad, síntoma del SOPQ.

Planteamiento del problema

"El síndrome de ovario poliquístico es la alteración endocrina más frecuente en la mujer y se presenta de un 5 a un 10 % de la población en edad reproductiva (Rev. Med. Clin. Condes, Silva, 2010).". Según Silva (2010) la definición de síndrome de ovario poliquístico sigue siendo hasta el día de hoy controversial, porque un 25 % de la población cumple con los criterios ecográficos, pero no presentan síntomas y otros presentan manifestaciones bioquímicas sin presencia de ovarios poliquísticos.

De ese modo, como lo han descrito varios autores aún existen inquietudes sobre la clínica del síndrome de ovario poliquístico, ya que se presenta de forma muy variable, siendo las manifestaciones más frecuentes las alteraciones menstruales (infertilidad primaria por anovulación), hiperandrogenismo y la obesidad. También el manejo de este síndrome ha sufrido cambios con el tiempo y la situación se vuelve más controversial con el manejo de la infertilidad.

Respecto a lo anterior, la problemática en Costa Rica es que no existen guías o publicaciones de manejo para pacientes con infertilidad primaria por anovulación. Debido a lo anterior para poder investigar los diferentes manejos de infertilidad primaria causada por síndrome de ovario poliquístico, se va a realizar en este trabajo de investigación una revisión bibliográfica en distintas fuentes de información para poder recolectar las referencias que sean necesarias para esclarecer o dar un panorama más detallado sobre este tipo de infertilidad en el SOPQ.

Pregunta de la Investigación

¿Cuál es el manejo de la infertilidad primaria en mujeres con síndrome de ovario poliquístico?

Objetivos

Objetivo General

Describir el manejo de la infertilidad primaria causado por el síndrome de ovario poliquístico en mujeres de 20-35 años de edad según la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva y la Sociedad Europea de Reproducción Humana y Embriología comparada con Costa Rica entre los años 2016-2021

Objetivos Específicos

1. Describir los tipos de manejo que existen para la infertilidad primaria causada por el síndrome de ovario poliquístico.
2. Demostrar el uso de la metformina versus el citrato de clomifeno en pacientes con infertilidad primaria causada por el síndrome de ovario poliquístico.
3. Considerar los diferentes tratamientos alternativos que existen para los pacientes que presentan infertilidad primaria causada por síndrome de ovario poliquístico.
4. Explicar el impacto positivo que tiene el cambio de hábitos en el estilo de vida en pacientes que sufren infertilidad primaria causada por síndrome de ovario poliquístico.

Justificación

El síndrome de ovario poliquístico es el trastorno endocrino más común en las mujeres, con una prevalencia general del 5% al 15% según Cunha y Margarida (2021) los cuales mencionan que el síndrome de ovario poliquístico causa trastornos de la ovulación dando como consecuencia infertilidad anovulatoria que representa aproximadamente el 70% de todos los casos.

Esto representa una gran problemática, ya que en Costa Rica no se encuentra evidencia científica sobre el manejo de infertilidad primaria como consecuencia del síndrome de ovario poliquístico en mujeres de edad reproductiva, por consiguiente el objetivo de esta investigación es describir los diferentes tipos de manejo que proponen la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva y la Sociedad Europea de Reproducción Humana y Embriología, con base en esto crear una guía donde se facilite la información científica al personal de salud y así este brinde un adecuado manejo del paciente que padece SOPQ.

Antecedentes

El síndrome de ovario poliquístico se ha estudiado desde hace varios años y son muchos los autores que han explicado diferentes etapas, tratamientos y efectos secundarios sobre este síndrome, por tal motivo en esta investigación bibliográfica se deben destacar los puntos más importantes de los antecedentes existentes sobre este tema.

Los autores Pérez y Maroto (2018) expresan que el síndrome de ovario poliquístico:

> Es la disfunción endocrino-metabólica más prevalente en mujeres de edad reproductiva, su incidencia varía según los criterios diagnósticos utilizados entre un 5 a un 15%; con manifestaciones clínicas muy variadas, por lo cual su definición ha requerido varios consensos y es aún motivo de controversia. En la actualidad no se conocen diferencias en cuanto a la incidencia desde el punto de vista racial; sin embargo, existe cierta tendencia a incidir más en mujeres hispanas o México-americanas. (p.2)

Asimismo, encontramos que los autores Lentscher y Dercherney (2021) mencionan que inicialmente esta patología recibe el nombre de los primeros investigadores "síndrome de Stein-Leventhal", pero en la actualidad y de acuerdo a nuevos estudios se ha cambiado a lo que hoy se conoce como "síndrome de ovario poliquístico":

> "The disease was initially named for the first 2 physicians to link infertility, amenorrhea and polycystic ovaries, "Stein-Leventhal syndrome," but as new studies have been published, and more information regarding the pathophysiology has come to light, a gradual change in nomenclature to "Polycystic Ovarian Syndrome" generally has become accepte". [La enfermedad recibió inicialmente el nombre de los primeros 2 médicos que relacionaron la infertilidad, la amenorrea y los ovarios poliquísticos, "síndrome de Stein-Leventhal", pero a medida que se han realizado nuevos estudios publicado, y más información sobre la fisiopatología ha salido a la luz, un cambio gradual en la nomenclatura a "síndrome de ovario poliquístico" en general se ha aceptado] (p. 4).

Es importante destacar también que algunos autores como Tanbo et al. (2018) enfatizan que el nombre de síndrome de ovario poliquístico es un nombre mal utilizado, ya que lo que se contempla en la ecografía son folículos antrales pequeños y no quistes: "Therefore, in women with PCOS, a large number of small antral follicles are present, as observed on ultrasound scan. However, these are not cysts according to a conventional understanding, so the name polycystic ovary syndrome is a misnome".**[**Por lo tanto, en las mujeres con SOP, una gran cantidad de

folículos antrales pequeños están presentes, como se observa en la ecografía. Sin embargo, estos no son quistes según un entendimiento convencional, por lo que el nombre síndrome de ovario poliquístico es un nombre inapropiado.] (Tanbo et al., 2018, p. 1163)

Antecedentes Históricos

De acuerdo con Cabrera et al. (2017) se habla por primera vez de la infertilidad en la Biblia, en el libro del Génesis, con un relato de Abraham y Sara, pareja que llegó a la vejez sin tener descendencia. Luego se dice que, en la antigua Mesopotamia, se le permitía al hombre otra mujer cuando la primera era estéril: "La historia de la infertilidad va de la mano con la historia de la humanidad misma. En el libro de Génesis, el primero de la Biblia, se recoge el relato de Abraham y Sara, una pareja que llegó a la ancianidad sin haber conseguido la procreación. En la antigua Mesopotamia al varón le era permitido adquirir una segunda mujer cuando la primera era estéril" (p.706).

Así mismo, Pacheco (2008) describe a una mujer con hirsutismo y virilización, la cual fue mandada a pintar por el Duque de Alcalá, donde se cree, fue la primera vez que se menciona una mujer con síndrome de ovario poliquístico, sin embargo, el autor no descarta la posibilidad que se trate de una hiperplasia suprarrenal congénita:

> ...Ella aparece en el óleo junto a su marido y con un niño en pañales en los brazos, que no parece fuera suyo, por la edad de la mujer que pudiera tener en ese entonces. Al parecer, fue a los 37 años cuando empezó a crecerle barba, como se indica en una inscripción en la pilastra pintada en el ángulo inferior izquierdo del cuadro. La mujer tiene una frente amplia, bigotes al ras del labio y la barba crecida hasta el naciente de los senos, muestra el seno derecho al descubierto, como para dar de lactar al bebe. Aunque el caso pudiera ser uno de hiperplasia suprarrenal congénita, no podemos descartar un cuadro especial de síndrome de ovarios poliquísticos (SOPQ). (p. 144)

Mientras que una de las primeras evidencias clínicas fue en 1921, cuando Achard y Thiers asociaron la mujer del óleo a un cuadro de diabetes según Pacheco (2008).

Asimismo, los autores Stein y Leventhal que son mencionados en Pacheco (2008) describen histológicamente que la patogenia de esta enfermedad era el engrosamiento de la túnica

ovárica la cual impedía a los folículos llegar a la superficie, causando la anovulación: "...Los autores afirmaban que la causa de la enfermedad era la túnica ovárica engrosada, que no permitía a los folículos alcanzar la superficie... (p. 144)"

Por otro lado, según Norka et al. (2010) en 1935 el diagnóstico se basaba en una triada clínica presente en estas pacientes, pero en la actualidad se utilizan los criterios de Rotterdam requiriendo dos de tres características (1. Oligo o Anovulación, 2. Signos clínicos o bioquímicos de hiperandrogenismo, 3. Evidencia ecográfica de poliquistosis ovárica), una vez descartados los diagnósticos diferenciales correspondientes:

> Fue inicialmente descrito por Stein y Leventhal, en 1935, como una triada clínica de hirsutismo, amenorrea y obesidad, presente en mujeres con ovarios poliquísticos. Actualmente, se diagnostica según los criterios de Rótterdam, requiriendo dos de las siguientes tres características: oligo o anovulación, signos clínicos y/o bioquímicos de hiperandrogenismo, evidencia ecográfica de poliquistosis ovárica, luego de descartar otras condiciones médicas que causan ciclos menstruales irregulares y exceso de andrógenos. (pp.149-150)

Antecedentes Internacionales

Tanbo et al. (2018) enfatizan que el nombre de síndrome de ovario poliquístico es un nombre mal utilizado, ya que lo que se contempla en la ecografía folículos antrales pequeños y no quistes: "Therefore, in women with PCOS, a large number of small antral follicles are present, as observed on ultrasound scan. However, these are not cysts according to a conventional understanding, so the name polycystic ovary syndrome is a misnomer. (p. 1163)". **[**...Por lo tanto, en las mujeres con SOP, una gran cantidad de folículos antrales pequeños están presentes, como se observa en la ecografía. Sin embargo, estos no son quistes según un entendimiento convencional, por lo que el nombre síndrome de ovario poliquístico es un nombre inapropiado.] (Tanbo et al., 2018, p. 1163)"

Al mismo tiempo, es mencionado por Lentscher y Dercherney (2021), que inicialmente esta patología recibe el nombre de los primeros investigadores "Síndrome de Stein-Leventhal",

pero en la actualidad y de acuerdo a nuevos estudios se ha cambiado a lo que hoy se conoce como "Síndrome de Ovario Poliquístico:

> "The disease was initially named for the first 2 physicians to link infertility, amenorrhea and polycystic ovaries, "Stein-Leventhal syndrome," but as new studies have been published, and more information regarding the pathophysiology has come to light, a gradual change in nomenclature to "Polycystic Ovarian Syndrome" generally has become accepted." [La enfermedad recibió inicialmente el nombre de los primeros 2 médicos que relacionaron la infertilidad, la amenorrea y los ovarios poliquísticos, "síndrome de Stein-Leventhal", pero a medida que se han realizado nuevos estudios publicado, y más información sobre la fisiopatología ha salido a la luz, un cambio gradual en la nomenclatura a "Síndrome de ovario poliquístico" en general se ha aceptado.] (Lentscher and Decherney, 2021, p. 4).

Por su parte, los autores Cunha y Margarida (2021), señalan que en el síndrome de ovario poliquístico hay un exceso de andrógenos que ayudan a una mayor deposición del tejido adiposo abdominal y visceral, produciendo resistencia a la insulina y una hiperinsulinemia compensadora, como consecuencia de esto se eleva la secreción de andrógenos en los ovarios y las glándulas suprarrenales. La hiperinsulinemia y el hiperandrogenismo más una disfunción hipotalámica-pituitaria, aumenta la disfunción ovárica que tiene como respuesta una anovulación e infertilidad. Lo anterior queda descrito en la siguiente cita:

> "It is hypothesized that PCOS results from a vicious circle of androgen excess favoring abdominal and visceral adipose tissue deposition, that induces insulin resistance (IR) and compensatory hyperinsulinemia, further facilitating androgen secretion by the ovaries and adrenal glands. This cyclical pathogenetic interaction between IR, hyperinsulinemia, and hyperandrogenism, in combination with hypothalamic-pituitary dysfunction, leads to further ovarian dysfunction that can result in anovulation and infertility". [Se plantea la hipótesis de que el SOP es el resultado de un círculo vicioso de exceso de andrógenos que favorece la deposición del tejido adiposo abdominal y visceral, que induce resistencia a la insulina (RI) e hiperinsulinemia compensadora, facilitando aún más la secreción de andrógenos por los ovarios y las glándulas suprarrenales. la hiperinsulinemia y el hiperandrogenismo, en combinación con la disfunción hipotalámica-pituitaria, conduce a

una mayor disfunción ovárica que puede resultar en anovulación e infertilidad.] (Cunha and Margarida, 2021, p. 1)

Mientras que, Mejías (2015) plantea que las pacientes con síndrome de ovario poliquístico tienen folículos primordiales, primarios y secundarios normales, el problema ocurre en el desarrollo folicular por diversos factores que detienen el crecimiento y el folículo dominante no se desarrolla causando la anovulación:

> 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. (p.271)

Así también, se destaca el trabajo de Vanhauwaer (2021) quien explica que la infertilidad asociada a síndrome de ovario poliquístico se puede revertir, cambiando estilos de vida y con un buen manejo metabólico:

> La infertilidad del SOP en la mayoría de los casos es tratable, y el diagnóstico precoz mejora los resultados reproductivos de la mujer. La primera línea de tratamiento deben ser los cambios en estilo de vida y manejo metabólico, que por sí solos pueden reestablecer la ovulación. (pp. 170-171)

Por su parte, Lentscher et al. (2021) mencionan que la Sociedad Estadounidense de Medicina Reproductiva considera que se debe realizar una evaluación de infertilidad en mujeres que presenten este síndrome, una vez que cumplan 6 meses de buscar un embarazo sin éxito, ya que la probabilidad de infertilidad en estas mujeres con síndrome de ovario poliquístico es de 70-80% versus un 12% en parejas de la población general:

> "While infertility affects nearly 12% of couples worldwide, the American Society of Reproductive Medicine (ASRM) estimates the rate of infertility to be between 70% and 80% among individuals with PCOS. Thus, ASRM recommends that an infertility evaluation in women with PCOS begin after 6 months of attempting to conceive without success. According to the Centers for Disease Control (CDC), PCOS is the most common cause of infertility owing primarily to the hallmark symptom of anovulation, 5 however, several other features of PCOS are also thought to contribute to the inability to conceive, namely obesity and insulin resistance". [Si bien la infertilidad afecta a casi el 12% de las

> parejas en todo el mundo, la Sociedad Estadounidense de Medicina Reproductiva (ASRM) estima que la tasa de infertilidad se encuentra entre el 70% y el 80% entre las personas con SOP. Por lo tanto, la ASRM recomienda realizar una evaluación de la infertilidad en mujeres con El SOP comienza después de 6 meses de intentar concebir sin éxito. Según los Centros para el Control de Enfermedades (CDC), el SOP es la causa más común de infertilidad debido principalmente al síntoma característico de la anovulación; sin embargo, también se cree que varias otras características del SOP contribuyen a la incapacidad para concebir, a saber, la obesidad. y resistencia a la insulina]. (Lentscher et al., 2021, p. 66)

Por su parte, Tamayo et al. (2019) expresan que un 10-15% de las parejas de la población general presentan infertilidad. Entre las causas más comunes se menciona la disfunción ovulatoria, siendo el síndrome de ovario poliquístico la etiología más común dentro de este grupo:

> La infertilidad se refiere a la incapacidad de una mujer para quedar embarazada, después de al menos un año de relaciones sexuales regulares sin usar anticonceptivos. Esta se observa en el 10-15 % de las parejas y dentro de sus principales causas se incluyen: disfunción ovulatoria, patología tubo peritoneal, factores masculinos y patología uterina. Dentro de las diferentes etiologías de la disfunción ovulatoria se destaca, como una de las más comunes, el síndrome de ovario poliquístico. (Tamayo et al., 2019, p. 2)

Así mismo, entre los 20 y 24 años se encuentra el mayor pico de fertilidad y a partir de este momento se produce una baja gradual de fertilidad femenina, notándose aún más en las mujeres de 40 años, donde se percibe una disminución del ciclo menstrual, el cual se da por una fase folicular corta, aumento de las FSH, disminución de niveles de inhibina, un acelerado crecimiento folicular además escaso desarrollo folicular como lo hace notar Tamayo et al. (2019):

> Fisiológicamente se conoce que el período de mayor fertilidad coincide entre los 20 y 24 años, a partir de cuya fecha se inicia un descenso paulatino a medida que aumenta la edad, comenzando la declinación de la fertilidad femenina a partir de los 30 años, haciéndose más pronunciada alrededor de los 40 años, edad en que se observa acortamiento estable del ciclo menstrual, debido a una fase folicular corta, el incremento sutil pero real de la FSH, disminución de los niveles de inhibina, crecimiento folicular acelerado y escaso desarrollo folicular por ciclos. (Tamayo et al., 2019, p. 4)

Los mismos autores, Tamayo et al. (2019), señalan que en otras investigaciones asocian a las mujeres con síndrome de ovario poliquístico con otras comorbilidades, como lo es la diabetes mellitus tipo 2 y la disfunción tiroidea, siendo esta última cinco veces más frecuente en mujeres con síndrome de ovario poliquístico. Teniendo así, la disfunción tiroidea una influencia en la salud reproductiva.:

> En otros estudios, Vite Vargas y colaboradores señalan que en las mujeres por ellos estudiadas se encontraron trastornos sistémicos, como la diabetes mellitus tipo 2 y la disfunción tiroidea. Por su parte, Calvar y colaboradores reportan que la disfunción tiroidea es cinco veces más frecuente en las mujeres con SOP que en aquellas que no tienen este antecedente, llamando la atención sobre la influencia de la disfunción tiroidea en la salud reproductiva. (p. 5)

Asimismo, según Cooney y Dokras (2018) el manejo únicamente se centra en los síntomas de menstruación irregular e hirsutismo, el síndrome de ovario poliquístico asocia comorbilidades metabólicas y no metabólicas, existiendo la necesidad de una captación, educación y manejo de estas comorbilidades durante la edad reproductiva:

> “The focus on symptom management (irregular menses and hirsutism) is shortsighted, because there is compelling global data linking PCOS to a number of metabolic and nonmetabolic morbidities, such as type 2 diabetes (DM), dyslipidemia, hypertension, obesity, metabolic syndrome (MetS), depression, anxiety, obstructive sleep apnea (OSA), pregnancy complications, nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD), endometrial cancer, and possibly cardiovascular disease (CVD) indicating the need for screening, counseling, and management of these risks during the reproductive years”. [El enfoque en el manejo de los síntomas (menstruación irregular e hirsutismo) es corto, porque hay datos globales que vinculan el SOP a un número de morbilidades metabólicas y no metabólicas, como la diabetes tipo 2 (DM), dislipidemia, hipertensión, obesidad, síndrome metabólico (MetS), depresión, ansiedad, apnea obstructiva del sueño (AOS), complicaciones del embarazo, enfermedad del hígado graso no alcohólica (NAFLD), cáncer endometrial y posiblemente enfermedad cardiovascular (ECV) , lo que indica la necesidad de detección, asesoramiento y manejo de estos riesgos durante el período reproductivo años.] (Cooney and Dokras, 2018, p. 794)

Del mismo modo, el síndrome de ovario poliquístico se asocia a diferentes patologías (dislipidemia, diabetes mellitus tipo 2, obesidad, cáncer, desórdenes de periodo menstrual, infertilidad, entre otros) desencadenando una serie de problemas psicológicos como el estrés, ansiedad, depresión, disminución de la calidad de vida, baja autoestima, disfunciones psico-sexuales, etc. Estos pacientes presentan miedo a los riesgos (metabólicos, cardiacos y a la infertilidad) que a la enfermedad propiamente dicha (síndrome de ovario poliquístico) tal como lo menciona Gómez et al. (2015):

> ...Dichos síntomas somáticos suelen precipitar problemas psicológicos entre los que se encuentran estrés, ansiedad, depresión, disminución de la calidad de vida, cambios en la imagen corporal e identidad, baja autoestima, y disfunciones psicosexuales, así como la ejecución de prácticas poco saludables en comparación, por ejemplo, con pacientes diabéticos; es más, dichas afectaciones no solo se relacionan con el padecimiento de la enfermedad misma, sino también con temores a los riesgos metabólicos y cardiacos, y a la infertilidad… (p. 342)

Mientras que Persson et al. (2019) mencionan que las mujeres que tienen síndrome de ovario poliquístico pero que no refieren oligo-amenorrea, poseen más probabilidad de tener descendencia, las que refieren la oligo-amenorrea requieren más tiempo lograr el embarazo:

> "Studies suggest that women with PCOS eventually achieve the family size they desire, or at least, have 1–2 children. Women who self-report oligo-amenorrhea require a longer time to conceive and have lower fecundability (i.e. the probability that conception will occur in a given time period), but eventually have the same probability to give birth as women without oligo-amenorrhea".[Los estudios sugieren que las mujeres con SOP eventualmente logran el tamaño de familia que desean, o al menos, tienen entre 1 y 2 hijos. Las mujeres que informan de oligo-amenorrea requieren más tiempo para concebir y tienen menor fecundabilidad (es decir, la probabilidad de que la concepción ocurra en un período de tiempo determinado), pero finalmente tienen la misma probabilidad de dar a luz que las mujeres sin oligo-amenorrea]. (p. 2053)

Así también los autores Lentscher et al. (2021) explican que la infertilidad tiene un alto impacto en la salud mental de las pacientes y su entorno, presentando ansiedad, depresión, angustia, disfunción sexual, baja autoestima, discordia social, posterior al diagnóstico de infertilidad:

> “Infertility has profound implications for an individual and their communities. Individuals most commonly report distress, depression, anxiety, sexual dysfunction, lower selfesteem, and social discord following an infertility diagnosis. This holds true for individuals diagnosed with PCOS. The uncertainty surrounding fertility is worrisome to adolescents and women diagnosed with PCOS.” [La infertilidad tiene profundas implicaciones para un individuo y sus comunidades. Las personas más comúnmente informan angustia, depresión, ansiedad, disfunción sexual, baja autoestima y discordia social después de un diagnóstico de infertilidad. Esto es válido para las personas diagnosticadas con SOP. La incertidumbre en torno a la fertilidad es preocupante para las adolescentes y las mujeres diagnosticadas con SOP.] (Lentscher et al., 2021, p. 66).

Mientras que, Chen et al. (2018), afirman que las consecuencias del síndrome de ovario poliquístico (aumento de peso, acné e hirsutismo), afectan la salud mental, causando depresión, ansiedad y autolesiones: “Psychological well-being due to the effects of PCOS on physical appearance (e.g. weight gain, acne and hirsutism) is also an important consideration. Attention should be given to actively looking for mental health issues such as depression, anxiety and self-harm. (p. 568)”. [El bienestar psicológico debido a los efectos del síndrome de ovario poliquístico en la apariencia física (por ejemplo, aumento de peso, acné e hirsutismo) también es un factor importante a tener en consideración. Se debe prestar atención a buscar activamente problemas de salud mental como depresión, ansiedad y autolesiones.] (Chen et al. 2018, p .568)”

Por su parte, Zolton y Torrealday (2021), sugieren que después de un fracaso de tratamiento con agentes orales o gonadotropinas para la inducción de la ovulación en infertilidad por Síndrome de Ovario Poliquístico, se recomienda brindar como tercera línea de tratamiento la fertilización in vitro: “In vitro fertilization (IVF) for the treatment of anovulatory polycystic ovarian syndrome (PCOS) is considered a third-line treatment for infertility. Guidelines indicate that IVF should be offered after failed ovulation induction with oral agents or gonadotropin treatment.” [La fertilización in vitro (FIV) para el tratamiento del síndrome de ovario poliquístico anovulatorio (SOP) se considera un tratamiento de tercera línea para la infertilidad. Las pautas indican que se debe ofrecer FIV después de una inducción de la ovulación fallida con agentes orales o tratamiento con gonadotropinas.] (Zolton and Torrealday, 2021, p.39)

Mientras que, Chen et al. (2020) sostienen que una de las consecuencias de las pacientes con Síndrome de Ovario Poliquístico una vez logrado el embarazo es que tienen mayor

probabilidad que su descendencia presenten algún problema en el neurodesarrollo, pero no hay muchos estudios que evidencian esta asociación.: "...These findings suggest that maternal PCOS might have a broad adverse effect on neurodevelopment. However, to our knowledge, a comprehensive picture of the association between maternal PCOS and offspring neurodevelopmental and psychiatric disorders is less known". [Estos hallazgos sugieren que el síndrome de ovario poliquístico materno podría tener un amplio efecto adverso sobre el desarrollo neurológico. Sin embargo, que sepamos, una imagen completa de la asociación entre el síndrome de ovario poliquístico materno y los trastornos psiquiátricos y del neurodesarrollo de la descendencia es menos conocido.] (Chen et al. 2020, p. 2337).

Así mismo, de acuerdo con Norka et al. (2010) las pacientes con síndrome de ovario poliquístico tienen mayor prevalencia a la infertilidad y mayor incidencia de aborto comprado con la población en general:

> El factor ovárico endocrino es una de las causas principales de infertilidad y, dentro de este, el SOPQ es la patología de mayor prevalencia. A nivel local, la infertilidad representaría un problema común en pacientes con SOPQ, afectando aproximadamente a 28%. Otra característica encontrada es una mayor incidencia de aborto, entre 30% y 50% en las pacientes con SOPQ; es decir, tres veces la incidencia de la población general. (p.150)

Dados los hallazgos tan diversos, se destaca la importancia del diagnóstico temprano del síndrome de ovario poliquístico la cual intenta tratar las enfermedades asociadas a este y así evitar posibles complicaciones como lo afirma Pereira et al. (2020):

> El diagnóstico temprano guarda relevancia, debido a que este síndrome se asocia con enfermedades secundarias a la disfunción ovulatoria, hiperandrogenismo, hiperinsulinemia y obesidad. Por lo tanto, cada paciente deberá ser valorada por enfermedades asociadas al SOP y así prevenir sus complicaciones. (p. 5)

En otro punto, Carmona et al. (2019) afirman que modificar la dieta y el estilo de vida va a ser la primera línea de manejo en estas pacientes, para disminuir las comorbilidades durante el desarrollo del embarazo y mejorar los resultados reproductivos:

> Las guías actuales concuerdan que la primera línea de tratamiento siempre será la dieta y modificar el estilo de vida. Esto incluye ejercicio y mantener un índice de masa corporal

adecuado para reducir las comorbilidades durante el embarazo y mejorar los resultados reproductivos. (p. 11)

Mientras que los autores Costello et al. (2019), plantean que la primera de tratamiento farmacológico sea la combinación de la metformina con el citrato de clomifeno, ya que por sí solas no son tan efectivas."In summary, metformin combined with clomiphene citrate could be used as first-line pharmacological therapy as it is more effective than metformin alone (obese women) and clomiphene citrate alone (all women and also specifically in women with CCR)". [En resumen, metformina combinada con citrato de clomifeno podría utilizarse como tratamiento farmacológico de primera línea ya que es más eficaz que la metformina sola (mujeres obesas) y el citrato clomifeno solo (todas las mujeres y también específicamente en mujeres con CCR).] (Costello et al. 2019, p. 4)

En cuanto a los autores Rocha et al. (2019), se observa que consideran que el síndrome de ovario poliquístico es un síndrome sistémico por el aumento de citocinas en el tejido muscular y graso, además afirma que el tratamiento debe ser individualizado: "New insights into the regulation of hormones and cytokines in muscle and fat tissue support the concept that PCOS is a systemic syndrome. The therapeutic plan should be tailored to the patient phenotype, complaints, and reproductive desire." [Nuevos conocimientos sobre la regulación de hormonas y citocinas en tejido muscular y graso apoyan el concepto de que el SOP es un síndrome sistémico. El plan terapéutico debe adaptarse al paciente. fenotipo, quejas y deseo reproductivo.] (p. 1)

Así mismo, varios autores entre los que se encuentran Cooney y Dokras (2018) especifican que el manejo de las mujeres con síndrome de ovario poliquístico no debe limitarse únicamente a la irregularidad menstrual, hirsutismo e infertilidad, más bien se debe emplear un manejo integral: "In conclusion, counseling of women with PCOS needs to be expanded beyond discussions regarding management of menstrual irregularity, hirsutism, and fertility... (Cooney and Dokras, 2018, p. 807)." **[**En conclusión, el asesoramiento a las mujeres con SOP debe expandirse más allá de las discusiones sobre la gestión de irregularidad menstrual, hirsutismo y fertilidad…] (Cooney and Dokras, 2018, p. 807)

Del mismo modo es importante destacar que son de gran relevancia los cambios de estilo de vida y los factores ambientales, además la edad en la mujer es el factor negativo predictivo más importante en la fertilidad como señalan Vander y Wynsa, (2018)*:*

> “Worldwide 186 million people suffer from infertility, the majority being residents of developing countries. While the most powerful negative predictive factor of fertility is increasing women's age at conception, other factors including lifestyle and environmental factors are believed to play an increasing role.” [En todo el mundo 186 millones de personas padecen infertilidad, la mayoría residentes de países en desarrollo. Si bien el factor predictivo negativo más poderoso de la fertilidad es el aumento de la edad de la mujer en el momento de la concepción, se cree que otros factores, incluidos el estilo de vida y los factores ambientales, juegan un papel cada vez más importante.] (p.1

Por su parte, el tratamiento en mujeres con síndrome de ovario poliquístico se hace con base en las características, inquietudes y metas de la paciente, enfocándose en: 1. Suprimir y contrarrestar la secreción y acción de los andrógenos, 2. Mejorar el estado metabólico y 3. Mejorar la fertilidad. A pesar de los avances en los últimos 20 años sigue siendo un síndrome subdiagnosticado o mal interpretado como lo afirma Azziz, (2018):

> Las decisiones terapéuticas en el SOP dependen del fenotipo, inquietudes y metas de la paciente y deben centrarse en 1. Suprimir y contrarrestar la secreción y acción de los andrógenos, 2. Mejorar el estado metabólico y, 3. Mejorar la fertilidad. Sin embargo, a pesar del avance significativo en la comprensión de la fisiopatología y el diagnóstico del trastorno en los últimos 20 años, muchos médicos aún lo infradiagnosticada o lo interpretan de manera errónea. (p. 1)

El mismo autor destaca que el síndrome de ovario poliquístico, es un trastorno con etiología multifactorial y hereditario: “El síndrome de ovario poliquístico es un complejo trastorno multifactorial, poligénico, altamente hereditario. (Azziz, 2018, p. 1)”

Debido a lo anterior, Winnykamien et al. (2017) explican que para hacer el diagnóstico de SOP primero se debe excluir otras enfermedades presentan un cuadro clínico parecido, por lo que se dice que un diagnóstico de exclusión: “El SOP es un diagnóstico de exclusión, luego de descartar otras patologías que pueden presentar similar fenotipo clínico. (p. 10)”

Por otro lado, Wolf et al. (2018) exponen que, por su variabilidad, el síndrome de ovario poliquístico es subdiagnosticado, y se estima que un 75% de las pacientes que a pesar de asistir a la consulta se quedan sin diagnosticar: “PCOS has a very high percentage of individuals who remain undiagnosed when visiting their doctor, estimated to be as high as 75%…” [El SOP tiene

un porcentaje muy alto de personas que permanecen sin diagnosticar cuando visitan su médico, estimado en un 75%...] (Wolf et al. 2018, p. 1)

Asimismo, como la definición de síndrome de ovario poliquístico no es amplia, por lo que deja por fuera cierta cantidad de pacientes, ejemplo los pacientes con hiperandrogenismo que presentan los síntomas más leves que excluidos del espectro de este síndrome, según Balen et al. (2016):

> "The current individual diagnostic criteria for PCOS are defined too vaguely to be certain that all affected individuals fit the definition of the syndrome, for example, there is uncertainty over the definition of 'hyperandrogenaemia'. Too exclusive a definition would leave many women at the milder end of the PCOS spectrum without diagnosis despite equal rights for medical care." [Los criterios de diagnóstico individual actuales para el SOP se definen de forma demasiado vaga para estar seguros de que todos los individuos afectados se ajustan a la definición del síndrome, por ejemplo, existe incertidumbre sobre la definición de "hiperandrogenia". Una definición demasiado exclusiva dejaría a muchas mujeres en el extremo más leve del espectro del síndrome de ovario poliquístico sin diagnóstico a pesar de la igualdad de derechos para la atención médica.] (Balen et al. 2016, p. 690-691)

En lo que respecta a tratamientos, la ASRM (2017) recomienda que el citrato de clomifeno o letrozol son mucho más eficientes como medicamentos de primera línea en pacientes con infertilidad causada por síndrome de ovario poliquístico en comparación con la metformina para aumentar las tasas de ovulación, embarazo y nacidos vivos:

> "Metformin alone compared with placebo increases the ovulation rate in women with polycystic ovary syndrome (PCOS) but should not be used as first-line therapy for anovulation because oral ovulation induction agents such as clomiphene citrate or letrozole alone are much more effective in increasing ovulation, pregnancy, and live-birth rates in women with PCOS." [La metformina sola en comparación con el placebo aumenta la tasa de ovulación en mujeres con síndrome de ovario poliquístico (SOP), pero no debería utilizarse como terapia de primera línea para la anovulación porque los agentes de inducción de la ovulación oral como el citrato de clomifeno o el letrozol solos son mucho más eficaz para aumentar las tasas de ovulación, embarazo y nacidos vivos en mujeres con

síndrome de ovario poliquístico. (Sociedad Americana de Medicina Reproductiva)] [ASMR], 2017, p.426)

Los autores Botti et al. (2016), manifiestan que “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 gonadotrofinas. (p.139)”. Asimismo, los autores confirman que el citrato de clomifeno, el letrozole y las gonadotropinas son manejo para síntomas leves o baja complejidad.

De acuerdo con Centeno (2016) el orden del tratamiento a seguir es:

Todo lo antes expuesto, nos lleva a un abordaje terapéutico multidisciplinario del SOP, en el contexto reproductivo que debe incluir:

- Modificaciones de estilo de vida: dieta, ejercicio, cese de hábito tabáquico.
- Agentes sensibilizadores a la insulina: Metformina
- Inductores de la ovulación:
  * Citrato de clomifeno
  * Inhibidores de aromatasa
  * Gonadotropinas
- Multipunción ovárica laparoscópica (MOL)
- Fecundación in vitro (FIV)

Según Centeno, (2016) los pasos a seguir en el manejo de la infertilidad por síndrome de ovario poliquístico son:

- Modificaciones de estilo de vida: dieta, ejercicio, cese de hábito tabáquico.
- Agentes sensibilizadores a la insulina: Metformina
- Inductores de la ovulación:
  * Citrato de clomifeno
  * Inhibidores de aromatasa
  * Gonadotropinas
- Multipunción ovárica laparoscópica (MOL)
- Fecundación in vitro (FIV)

Por otra parte, como tratamiento, Gómez et al. (2015) indican que los cambios en el estilo de vida más una adecuada motivación, disminuyen los riesgos metabólicos y psicosociales, mejorando la salud sexual y reproductiva.: “...El cambio de estilos de vida, en conjunto con una

alta automotivación y autoimagen, potencia la reducción de riesgos metabólicos y psicosociales, como también mejora sus indicadores en salud sexual y reproductiva… (p. 344)”

Sin embargo, aunque existen varios métodos de tratamientos se debe enfatizar en lo que describe Mejías (2015) cuando afirma que la infertilidad puede ser tratada con distintos métodos, sin embargo, como es de esperarse estos medicamentos o tratamientos provocan múltiples efectos adversos:

> 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... (p.27)

En la misma línea, los autores Norka et al. (2010) mencionan que el tratamiento de la infertilidad debe ser integral, no basándose solo en medidas terapéuticas sino también cambios en el estilo de vida. Siendo el tratamiento de primera elección el citrato de clomifeno, sin embargo, en pacientes que presentan resistencia existen otras opciones de tratamiento; por lo que el objetivo de estos tratamientos es una respuesta ovulatoria adecuada para llevar a un embarazo exitoso:

> El tratamiento de la infertilidad en SOPQ implica tanto cambios en el estilo de vida como medidas terapéuticas. El tratamiento de primera línea es el uso del citrato de clomifeno y, en caso de resistencia, se emplea gonadotropinas, inhibidores de la aromatasa y técnicas quirúrgicas, como la micropunción ovárica. Los objetivos del tratamiento en pacientes con SOPQ e infertilidad son la respuesta ovulatoria y el embarazo exitoso; estos han sido relacionados con diversos factores, como la obesidad y la hiperandrogenemia. (p.150)

Por otra parte, según Silva (2010) cuando estas pacientes buscan embarazarse se debe tener presente que la infertilidad asociada a síndrome de ovario poliquístico es multifactorial y deben ser estudiados y tratados las alteraciones endocrino-metabólicas, para llegar a tener un embarazo exitoso semejante a la demás población:

> Cuando se enfrenta una paciente que tiene SOP y busca embarazarse, se debe tener en cuenta los diferentes mecanismos de infertilidad asociados con este síndrome. No sólo hay que considerar la disfunción ovulatoria que es la principal causa, sino también las alteraciones del endometrio y su potencial impacto en la implantación, la insulinorresistencia e hiperinsulinemia que pueden por su lado dificultar la respuesta

> ovulatoria, la implantación y el desarrollo temprano del embarazo y, la alta tasa de abortos de primer trimestre asociados al SOP. En la medida que se logre el adecuado control de todas las alteraciones endocrinas y metabólicas las tasas de ovulación, fecundación, embarazo normal y patología obstétrica, tienden a asemejarse a aquéllas promedio para la población normal. (p.391)

Del mismo modo, el autor menciona que, si los tratamientos médicos convencionales no dan resultado, existen tratamientos alternativos como la fertilización in vitro que presenta una alta efectividad: "Si todos los tratamientos han fallado en una paciente infértil con SOP, la fertilización in vitro es la terapia indicada y con excelentes resultados. "(Silva, 2010, p.393)

Antecedentes Nacionales.

De acuerdo con Pérez y Maroto, (2018) el síndrome de ovario poliquístico es la disfunción endocrino-metabólica más común en mujeres, pero por su variabilidad clínica la definición sigue siendo motivo de controversia hasta el día de hoy. En cuanto a la etnia tiene leve afinidad con las mujeres hispanas o México-americanas;

> Es la disfunción endocrino-metabólica más prevalente en mujeres de edad reproductiva, su incidencia varía según los criterios diagnósticos utilizados entre un 5 a un 15%; con manifestaciones clínicas muy variadas, por lo cual su definición ha requerido varios consensos y es aún motivo de controversia. En la actualidad no se conocen diferencias en cuanto a la incidencia desde el punto de vista racial; sin embargo, existe cierta tendencia a incidir más en mujeres hispanas o México-americanas. (p.2)

Asimismo, por la variabilidad de la enfermedad, Pérez y Maroto (2018) describen que han existido varios consensos para lograr un acuerdo en los criterios diagnósticos, como el de 1990 patrocinado por National Institute of Health (NIH) siendo estos reemplazados en el 2003 por los criterios Rotterdam:

> ...En 1990, tras la necesidad de integrar los diversos trastornos endocrinológicos encontrados en estas pacientes se realizó un consenso patrocinado por la National Insitute of Health (NIH) de Estados Unidos donde se acordaron como criterios diagnósticos para el SOPQ el hiperandrogenismo y la oligomenorrea o amenorrea. Estos criterios diagnósticos fueron reemplazados por los criterios de Rotterdam en el año 2003... (p.4)

Finalmente, Fonseca (2018) afirma que el tratamiento en pacientes con Síndrome de Ovario Poliquístico debe ser somático ya que la etiología a ciencia cierta no se conoce: “Al no conocerse la causa exacta del PCOS, el tratamiento debe estar enfocado a los síntomas, mejoramiento de la funcionalidad ovárica, reduciendo la acción de los andrógenos y la resistencia de la insulina. (p. 11)

Proyecciones

- Realizar una guía que determine las distintas opciones de manejo que existen para tratar a las mujeres de 20-35 años de edad con infertilidad primaria causada por síndrome de ovario poliquístico en Costa Rica.
- Facilitar el conocimiento a los profesionales de la salud para que brinden un mejor manejo a las pacientes con infertilidad primaria.
- Brindar más opciones de tratamiento médico y alternativo, para así lograr un equilibrio en el manejo integral.
- Demostrar la efectividad que tienen el citrato de clomifeno y la metformina en pacientes con infertilidad primaria causada por síndrome de ovario poliquístico.
- Mejorar la calidad de vida de las pacientes con infertilidad primaria causada a síndrome de ovario poliquístico.
- Aumentar la tasa de fertilidad en pacientes con síndrome de ovario poliquístico que ya tienen infertilidad por anovulación.
- Se espera que, con la realización de la tesis, se obtenga suficiente material científico avalado para el adecuado manejo de las pacientes con infertilidad primaria.
- Brindar material bibliográfico en el cual futuros investigadores o interesados en el tema puedan encontrar recursos para otras investigaciones científicas.

CAPÍTULO II

Marco teórico

Definiciones

Síndrome de Ovario Poliquístico

Según Tamayo et al. (2019) el síndrome de ovario poliquístico (SOP), también denominado hiperandrogenismo ovárico funcional o anovulación crónica hiperandrogénica, consistente en un desorden heterogéneo, endocrino metabólico, de etiología multifactorial, incluido en la actualidad como parte del síndrome metabólico. (p. 2)

Asimismo, este síndrome, se caracteriza por hiperandrogenismo, oligo-anovulación y morfología de ovario poliquística. Representa la causa más frecuente de infertilidad anovulatoria e hiperandrogenismo en mujeres. Además, la mayoría de las pacientes con SOP desarrollan resistencia insulínica periférica (RI) y poseen un mayor riesgo de desarrollar diabetes mellitus tipo 2 (DM2). (Concha et al., 2017, p. 907)

Epidemiología

De acuerdo con Fonseca, (2018) este síndrome tiene una prevalencia del 5 a 10% de todas las mujeres en edad reproductiva y es la causa del 75% de infertilidad en este grupo etario (p. 9). Sin embargo, Pérez y Maroto (2018) mencionan que su incidencia varía según los criterios diagnósticos utilizados entre un 5 a un 15%. En la actualidad no se conocen diferencias en cuanto a la incidencia desde el punto de vista racial; sin embargo, existe cierta tendencia a incidir más en mujeres hispanas o México-americanas. (p. 2)

Etiología

Los autores, Pérez y Maroto, (2018) describen que el SOPQ presenta una amplia gama de alteraciones endocrino-metabólicas las cuales confluyen para dar origen a todas las manifestaciones tanto clínicas, ultrasonográficas y de laboratorio, se podría llegar a pensar fácilmente que el problema radica en el hiperandrogenismo o en la secreción sostenida de LH, pero la realidad actual es que la etiología específica e incluso la fisiopatología de la enfermedad es incierta. De lo poco que se conoce se sabe que la etiología es multifactorial, en incluye procesos neurológicos, suprarrenales, ováricos, metabólicos, ambientales y genéticos, la Interrelación entre

ellos aún no se logra aclarar de manera específica, por ende, persiste la incertidumbre de su origen. (p. 2)

Aunado a lo anterior, su etiología es multifactorial, y es tema de investigación relevante ya que el SOP se considera un desorden genético complejo, en donde numerosos genes contribuyen parcialmente al fenotipo sin que alguno de ellos constituya uno de riesgo mayor. El fenotipo es también influenciado por factores ambientales, siendo finalmente la suma de ambos factores, la que gatilla el síndrome. Se ha sugerido que existen factores genéticos implicados en el desarrollo del síndrome, debido a que se ha observado un fuerte componente de agregación familiar, siendo afectados entre 20-40% de los parientes de primer grado de las mujeres con SOP. En los últimos años se ha propuesto que la programación fetal podría estar implicada en la patogenia del SOP. En este contexto la exposición prenatal a andrógenos (EPA) podría ser uno de los principales candidatos como factor reprogramador. Independiente de la fuente del exceso de andrógenos prenatal, estas observaciones sugieren que el SOP podría ser programado in útero por la influencia del aumento de andrógenos e insulina, posiblemente mediante la alteración de la expresión génica durante la vida pre y post-natal. (Concha et al., 2017, p. 907)

Epigenética

El SOP está determinado por alteraciones genéticas y epigenéticas. El SOP se asocia a diversos marcadores genéticos que tienen un bajo poder predictivo (polimorfismos). En este escenario, las modificaciones epigenéticas generadas por el ambiente (intrauterino o externo), son igualmente heredables con la ventaja de que pueden ser reversibles. Esto abre un campo de estudio y de manejo clínico muy interesante desde la perspectiva de la modulación de los factores ambientales que se relacionan a cada fenotipo observado en el SOP. (Concha et al., 2017, p. 913)

Fisiopatología

La fisiopatología del síndrome de ovario poliquístico (SOP) es heterogénea y compleja, refleja la interacción entre factores genéticos, metabólicos, fetales y ambientales. La importancia de estos factores puede variar en las mujeres afectadas. (Ablan, 2016, p. 1)

Asimismo, entre los principales factores implicados se describen: trastornos de la secreción de las gonadotropinas, hiperandrogenismo, resistencia a la insulina e hiperinsulinemia, disfunción ovárica y detención de la maduración folicular. (Ablan, 2016, p. 1)

Función pituitaria anormal.

El aumento de la hormona luteinizante (LH) en relación con la hormona estimulante del folículo (FSH) fue la primera anormalidad identificada en el SOP clásico. Esta alteración ocurre en aproximadamente la mitad de los pacientes con SOP. La LH se piensa que tiene un rol en la patogénesis al aumentar la producción y secreción de andrógenos por las células de la teca. Al mismo tiempo hay un aumento en la frecuencia y amplitud de los pulsos secretorios. El incremento en la LH parece resultar de una retroalimentación anormal de los esteroides sexuales (estrógeno y testosterona) más que a causa del exceso de andrógenos. El incremento modesto de los andrógenos en las mujeres con SOP paradójicamente estimula la pulsatilidad de la LH. Esto es así porque las pacientes con SOP son menos sensibles a la supresión de LH por las hormonas de la fase lútea al compararse con un grupo control. (Ablan, 2016, p. 1)

Esteroidogénesis anormal.

Categorización funcional-fisiopatológica

Hiperandrogenismo ovárico funcional (HOF)

Las evidencias de los estudios clínicos concuerdan en el hecho de que el defecto fundamental en la mayoría del SOP es una disfunción intrínseca de los andrógenos producidos en el ovario. Este defecto se le ha designado como hiperandrogenismo primario funcional ovárico (HOF). Una alta concentración de andrógenos intraováricos resulta en un excesivo crecimiento de pequeños folículos y al mismo tiempo se inhibe la maduración folicular y el desarrollo del folículo dominante. Además, estimula la luteinización prematura en la teca, el estroma y la hiperplasia cortical. Esto conduce a anovulación y presencia de ovarios poliquísticos. La hipersecreción de andrógenos es dependiente de LH y por tanto es de carácter funcional, por lo que cualquier intervención que suprima el nivel de LH resulta en una supresión de andrógenos ováricos. (Ablan, 2016, p. 1)

Del mismo modo, los estudios muestran que el HOF subyace en la mayoría de los pacientes con SOP. Esta forma de hiperandrogenismo está caracterizada por una respuesta aumentada de 17 OH progesterona a la estimulación por las gonadotropinas, en ausencia de un evidente bloqueo de la esteroidogénesis. De acuerdo a esto, tanto las adolescentes como las mujeres adultas presentan las mismas características de disfunción ovárica (10-12); un tercio de mujeres no tienen esta alteración de la 17OH progesterona. (Ablan, 2016, p. 2)

Por su parte, estudios realizados en pre-adipocitos y adipocitos maduros provenientes de tejido adiposo subcutáneo abdominal en mujeres ovulatorias, con índice masa corporal (IMC) < 35 kg m^2 mostraron el potencial para la síntesis de andrógenos de novo y a partir de progesterona. Se encontraron diferentes sistemas enzimáticos necesarios para la producción de andrógenos, de mencionar en particular la 17 hidroxilasa, cuando estos elementos celulares son expuestos a dosis de insulina, los niveles de androstenediona in vitro se incrementaron. De manera que esta observación tiene relevancia clínica por el impacto de la obesidad y la insulina en la esteroidogénesis en la mujer. (Ablan, 2016, p. 2)

Sin embargo, una minoría de los pacientes con SOP sin HFO, tenían hiperandrogenismo funcional adrenal (HFA) y en la mayoría de ellas se atribuyó a un tejido adiposo excesivo. (Ablan, 2016, p. 2)

Hiperandrogenismo adrenal funcional HAF

En pacientes con SOP, una disfunción adrenal caracterizada por una respuesta aumentada e hipersensibilidad a la estimulación con hormona corticotropa (ACTH) a dosis muy bajas en comparación con grupos controles, ha sido reportada. (Ablan, 2016, p. 2)

Eso quiere decir que el patrón de HAF coexiste con el HOF. La estimulación con ACTH se caracteriza por una hiper respuesta de los andrógenos débiles y sus precursores, en particular la dehidroepiandrosterona y la 17 didroxipregnenolona, pero sin evidencia de bloqueo enzimático. Se manifiesta por un incremento de sulfato de dehidroepiandrosteorna (S-DHEA) en la evaluación habitual de laboratorio. Esta alteración parece ser debida a una variante genética de 11 beta hidroxiesteroide deshidrogenasa en las pacientes de peso normal con SOP. (Ablan, 2016, p. 2)

Y se destaca que las niñas con pubarquia prematura se asocian con un hiperandrogenismo funcional adrenal (HAF) pero no ovárico. (Ablan, 2016, p. 2)

Factores contribuyentes a la esteroidogénesis desregulada.

Factores intrínsecos

La disregulación de la esteroidogénesis contribuye a las alteraciones de las secreciones de hormonas ováricas y adrenales. (Ablan, 2016, p. 2)

El SOP, como entidad clínica tiene concentraciones de testosterona total, testosterona libre, androstenediona y DHEA-S que están elevadas significativamente comparadas con mujeres ovulatorias no hirsutas. Hay sin embargo importantes variaciones individuales, y algunas mujeres

con SOP pueden tener concentraciones normales de andrógenos cuando son medidas en una sola toma de sangre. (Ablan, 2016, p. 2)

Así mismo, en el SOP, la testosterona y la androstenediona son producidas principalmente por la glándula adrenal y los ovarios, pero también por conversión de andrógenos débiles en la periferia. En la mujer con SOP la testosterona y la androstenediona son secretadas principalmente por los ovarios y en menor grado por las adrenales; este patrón difiere de la mujer normal en premenopausia, quien tienen igual producción de testosterona y androstenediona ovárica y adrenal. (Ablan, 2016, p. 3)

La concentración de testosterona está determinada por la cantidad de la globulina transportadora de esteroides sexuales (SHBG, por sus siglas en inglés) y a su vez esta concentración está regulada por andrógenos, estrógenos e insulina. Por tanto, la mujer con SOP tiende a tener niveles bajos de SHBG y esto enmascara la magnitud del exceso de testosterona cuando se mide la testosterona total. El IMC se correlaciona positivamente con el nivel de testosterona total e inversamente con las concentraciones de SHBG en todos los rangos etarios. (Ablan, 2016, p. 3)

En el SOP, la LH estimula las células de la teca e incrementa la secreción de androstenediona, además de sensibilizarlas a la estimulación por la LH. En la mujer con SOP la secreción de andrógenos puede estar aumentada por: (Ablan, 2016, p.3)

- Aumento del volumen de células de la teca.
- Aumento de la estimulación de LH a las células de la teca.
- Aumento de la sensibilidad de las células de la teca a la LH.
- Potenciación de la acción de la LH por la hiperinsulinemia.
- Producción de sub-unidad beta de LH con diferente actividad biológica debido a un polimorfismo genético.
- Aumento de la actividad de enzimas ováricas, CYP11 A CYP 17 en las células foliculares en comparación con sujetos controles. (p. 3)

La DHEA y DHEA-S son marcadores de producción por las adrenales, los cuales tienen poca actividad androgénica intrínseca. (Ablan, 2016, p. 3)

Se han descrito factores intra-ováricos que tienen efecto modulador inhibitorio, entre ellos tenemos la insulina, e IGF1; otros factores involucrados son retinoides, citoquinas (TNF alfa, TGB beta), factores de crecimiento y diferenciación. (Ablan, 2016, p. 3)

La disregulación adrenal tiene una base intrínseca similar a la de las células de la teca ovárica. Los factores involucrados en esta modulación, son la respuesta de los 17 cetoesteroides a la ACTH, y la interleuquina- 6 la cual tiene una expresión muy importante en la zona reticular de la corteza adrenal y estimula selectivamente la secreción de DHEA. (Ablan, 2016, p. 3)

Factores extrínsecos

Los estudios clínicos muestran evidencias suficientes de la acción directa de la insulina sobre el ovario. La hiperandrogenemia y los trastornos ovulatorios se encuentran en los síndromes de resistencia a la insulina en mujeres pre-menopáusicas. La correlación positiva entre insulino resistencia e hiperandrogenismo en el SOP señala tal asociación. Los estudios muestran una acción directa de la insulina y la vía de señalización sobre la esteroidogénesis en el ovario y el control de la ovulación. Los receptores de insulina están presentes en los ovarios de mujeres normales y con SOP. El receptor de IGF-I es una tirosina quinasa que comparte considerable homología estructural y funcional con el receptor de insulina. El receptor IGF-I también está presente en el ovario y su ligando IGF-I es sintetizado en el ovario. (Ablan, 2016, pp. 3-4)

De modo accesorio, la resistencia a la insulina asociada a la obesidad en el SOP está estrechamente relacionada; la prevalencia de obesidad en mujeres con SOP es mayor que en mujeres sanas. La obesidad per se, no es necesariamente un defecto intrínseco en el SOP. El grado de resistencia a la insulina en el SOP es mayor, y no es totalmente dependiente del IMC. El grado de adiposidad visceral por sí solo tampoco explica las diferencias en la sensibilidad a la insulina entre las mujeres con SOP y aquellas que no lo presentan. (Ablan, 2016, p. 4)

Asimismo, se destaca que el tejido adiposo es muy activo, secreta aproximadamente 100 factores que regulan diversas funciones metabólicas, que inducen complejas interacciones paracrinas, disregulación de la producción adipoquinas (por ejemplo, adiponectina), citoquinas (factor de necrosis tumoral alfa) los cuales favorecen la insulino resistencia. (Ablan, 2016, p. 4)

Disfunción de las células de la granulosa y foliculogénesis alterada.

La histología del ovario poliquístico muestra folículos pre-antrales en crecimiento con apariencia similar a los ovarios normales; también la formación del folículo antral puede parecer normal. Sin embargo, el desarrollo más allá del estadio del antro no se observa y este exhibe cambios de detención del crecimiento y degeneración. Hay una progresiva acumulación de líquido

folicular y expansión del antro. En la medida que el folículo aumenta de tamaño, en la capa de células de la granulosa ocurre apoptosis y atresia. (Ablan, 2016, p. 4)

Aumento de los folículos

De forma característica el ovario poliquístico (OP) presenta un número aumentado de folículos por lo que la población de folículos preantrales y antrales exceden 2 a 3 veces lo observado en el ovario normal (ON). Esto podría ser la consecuencia de: 1. Aumento de la activación de folículos aumentados, 2. Enlentecimiento del desarrollo del folículo antral, 3. Aumento de la sobrevida y/o a atresia disminuida o bien a una combinación de estos factores. (Ablan, 2016, p. 4)

Población de folículos pre-antrales

El número de folículos primordiales en el OP y en los ON son similares, pero hay un predominio de folículos pre-antrales en el OP. (Ablan, 2016, p. 4)

Folículos con sobrevida prolongada

Los estudios demuestran que el desarrollo de los folículos está enlentecido en el estadio primario, y junto a un patrón de sobrevida prolongada conduce a la acumulación de folículos preantrales, por tanto, mayor número de folículos en crecimiento. (Ablan, 2016, p.4)

Rol de factor de crecimiento y diferenciación FCD -9

Con respecto al enlentecimiento del estadio primario a secundario, se desataca que fue descrito por Webber. El estudio de Texeira – Fhilo reportó que la expresión del factor de crecimiento y diferenciación 9 (FCD-9), un miembro de la familia de factores de transformación y crecimiento beta (FTC β), el cual es específico para los oocitos juega un papel crítico en la foliculogénesis. La expresión de este factor está significativamente disminuida en los folículos primarios de OP comparados con ovarios normales, por tanto, la detención de la maduración ocurre en estadios tempranamente. (Ablan, 2016, p. 5)

Hormona anti-mülleriana (HAM)

Este es un producto de las células granulosas ubicadas en los folículos en crecimiento y parece regular el crecimiento y desarrollo, al ejercer una retroalimentación negativa de tipo paracrina en

el reclutamiento de los folículos primordiales. En el OP el nivel sérico de HAM está elevado por el aumento del número de folículos en crecimiento, sin embargo, la HAM en los folículos en fases iniciales de desarrollo puede estar disminuida, y los valores séricos aumentados pudiesen expresar una resistencia al efecto inhibitorio de este factor en el reclutamiento folicular. (Ablan, 2016, p. 5)

Andrógenos

Entre los factores locales que podrían acelerar el crecimiento folicular se ha descrito el aumento de los andrógenos, lo cual también se puede apreciar en otras patologías que cursan con hiperandrogenismo, Vendola y col. reportaron que los andrógenos inducen un aumento del receptor de FSH en las células de la granulosa. (Ablan, 2016, p. 5)

Detención del desarrollo folicular

Es reconocido que en SOP el desarrollo folicular falla en proseguir más allá del estadio antral medio, esto corresponde a diámetro de 5 a 8 mm. La causa de este fenómeno no se conoce. Se sugiere que existe una diferenciación prematura de los folículos e insuficiente producción de FSH. (Ablan, 2016, p. 5)

Luteinización prematura

Los folículos en el SOP adquieren receptores de LH en estadio temprano del desarrollo, por lo cual la secreción de progesterona estimulada por LH en estos pequeños folículos (4 mm), es mayor que la producción de progesterona por folículos de mayor tamaño procedentes de ovarios normales La insulina promueve la acción de LH en las células de la granulosa y contribuye a la atresia folicular. (Ablan, 2016, p. 5)

Inadecuada secreción de FSH

Se ha descrito que la supresión relativa de la secreción de FSH, como el incremento de la LH puede ser consecuencia de un aumento de la actividad del generador de pulsos a nivel hipotalámico. (Ablan, 2016, p. 5)

Esteroidogénesis en células granulosas

La integridad funcional de las células granulosa en los folículos del SOP se mantiene y en gran parte su capacidad de respuesta es aún mayor que lo encontrado aquellas provenientes de ovarios normales. (Ablan, 2016, p. 6)

Las mujeres con SOP estimuladas con FSH en forma aguda, tuvieron una respuesta aumentada 6 a 10 veces de lo que se ven en mujeres con ovarios normales. Sin embargo, al estimularlas en forma creciente con FSH, la respuesta incrementaba progresivamente, pero en el tiempo no se sostenía, en cambio en las pacientes con ovarios normales la respuesta se mantuvo hasta 24 horas de estimulación. Los factores relacionados con esta característica son hiperandrogenismo, los estrógenos y la insulina. (Ablan, 2016, p. 6)

Defecto primario de las células de la teca

La evidencia de los estudios clínicos, soporta el concepto de disregulación de la CYP17en las células tecales del OP, que conduce a una producción aumentada de andrógenos en respuesta a la estimulación de gonadotropinas sobre el ovario. Se ha reportado una mayor actividad de la vía 5 - delta de la esteroidogénesis de las células de la teca. (Ablan, 2016, p. 6)

Interacciones de factores intracrinos intrafoliculares

La estimulación mediante FSH sobre las células tecales muestra una respuesta aumentada, la cual señala la posibilidad de factores paracrinos derivados de las células de la granulosa que estimulan la producción de andrógenos por las células de la teca. Entre los factores paracrinos tenemos la inhibina, la proteína ósea morfogenética y los factores insulino similares IGF-1. (Ablan, 2016, p. 6)

Anormalidades metabólicas

Resistencia insulínica e hiperinsulinemia.

La resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia compensatoria son elementos característicos del SOP y por esa razón las mujeres con SOP presentan un riesgo aumentado de intolerancia a la glucosa y diabetes mellitus tipo 2 (DM 2). Los estudios en general han demostrado que entre 30 % a 40 % de las mujeres con SOP tiene intolerancia a la glucosa (ITG) y hasta un 10% desarrollan

DM a la edad de 40 años. Es de hacer notar que podría haber diferencias étnicas en el riesgo de desarrollar intolerancia a la glucosa. (Ablan, 2016, p. 6)

Por su parte, la obesidad incrementa la resistencia a la insulina, las mujeres delgadas con SOP tienen el mismo nivel de sensibilidad a la insulina que los controles con obesidad, o en algunos casos con los controles delgados. La razón para no detectar diferencias en la sensibilidad a la insulina en mujeres delgadas con SOP podría ser explicada por diferencias raciales o étnicas. (Ablan, 2016, p. 6)

De manera importante, la insulina tiene un rol directo e indirecto en la patogénesis del exceso de andrógenos, estimulando la producción de andrógenos ováricos y reduciendo la síntesis hepática de la globulina transportadora de esteroides sexuales, teniendo como resultado niveles aumentados de andrógenos biodisponibles; la insulina además actúa de manera sinérgica con la LH aumentado la producción de andrógenos por las células de la teca. (Ablan, 2016, pp. 6-7)

Vitamina D y SOP

En primer lugar, con referencia a la vitamina D, se ha descrito una posible relación entre la deficiencia de vitamina D y el fenotipo SOP. En primer lugar, varios estudios han demostrado que la deficiencia de vitamina D es más común en mujeres con SOP comparadas con las mujeres de grupos control. (Ablan, 2016, p. 7)

En segundo lugar, la deficiencia de vitamina D puede ser un factor que contribuye a RI, obesidad y síndrome metabólico, todos los cuales son observados comúnmente en SOP (Ablan, 2016, p. 7)

También, se ha relacionado el déficit de vitamina D con disfunción ovulatoria, la suplementación de dicha vitamina puede mejorar la irregularidad menstrual, el desarrollo folicular y la tasa de embarazo en mujeres con SOP. (Ablan, 2016, p. 7)

Por otro lado, los productos finales de glicación avanzada (AGE, por sus siglas en inglés) son los productos de la modificación no enzimática de proteínas, lípidos, y los ácidos nucleicos por la glucosa; los AGE son moléculas proinflamatorias que pueden desempeñar un papel en el desarrollo folicular anormal. (Ablan, 2016, p. 7)

Con respecto a los AGE se ha demostrado que están involucrados en la patogénesis del SOP, y sus niveles séricos son elevados en mujeres con el síndrome; ellos se acumulan en las capas de la teca y de la granulosa del ovario y detienen el crecimiento folicular. Curiosamente, un estudio reciente realizado por Irani y col. demostró en 16 mujeres deficientes en vitamina D con SOP,

quienes fueron tratadas con 1,25-dihidroxivitamina D3, un aumento significativo del ligando de AGER, generalmente beneficioso porque disminuye AGE circulante e inhibe el efecto inflamatorio perjudicial. (Ablan, 2016, p. 7)

También se ha reportado que la vitamina D altera las vías intracelulares implicadas en la regulación tanto del receptor de hormona antimülleriana (AMHR) como del receptor de FSH. (Ablan, 2016, p. 7)

Programación fetal del síndrome de ovario poliquístico

El SOP es un trastorno muy complejo y heterogéneo que se ve influenciado significativamente por factores genéticos y ambientales. (Ablan, 2016, p. 7)

Debido a lo anterior, los factores ambientales pueden desempeñar un papel en las primeras etapas del desarrollo humano, ayudando a convertir una predisposición genética en la expresión fenotípica del síndrome de ovario poliquístico, conllevando a diversas manifestaciones clínicas, así como complicaciones a lo largo de toda la vida de la mujer. (Ablan, 2016, p. 7)

Así también, estudios en animales de experimentación sugieren que el hiperandrogenismo materno, en una etapa crítica del desarrollo fetal, puede causar cambios permanentes en la fisiología fetal que pueden desencadenar SOP en la vida adulta. En los seres humanos, no es posible llevar a cabo estudios para observar las consecuencias de los andrógenos maternos en el feto; sin embargo, se han realizado observaciones en seres humanos para apoyar la validez de esta hipótesis. (Ablan, 2016, p. 8)

Además del incremento de los niveles de andrógenos durante el embarazo, también un insuficiente ambiente nutricional intrauterino puede afectar el metabolismo celular en los tejidos diana o causar alteraciones epigenéticas de genes específicos que conlleven al desarrollo del SOP en la edad adulta. (Ablan, 2016, p. 8)

Los mecanismos de activación del SOP pudieran eliminarse al mejorar el ambiente hormonal materno y el ambiente nutricional intrauterino. (Ablan, 2016, p. 8)

Finalmente, se destaca que son necesarios estudios futuros para determinar si el tratamiento sensibilizante a la insulina durante el embarazo en mujeres con SOP lo evitará en su descendencia. (Ablan, 2016, p. 8)

Cuadro clínico y Diagnóstico

Manifestaciones clínicas

Los autores Pereira et al. (2020) indican que existen tres hallazgos clínicos clásicos, los cuales deben ser reconocidos en cualquier paciente, sin tomar en cuenta la edad; durante un examen físico, exámenes de laboratorio o imagenológicos, estos hallazgos deben crear sospecha de este padecimiento y deberá ser descartado. Estas manifestaciones son:

- Signos en la piel que sugieren hiperandrogenemia. La principal manifestación clínica son el hirsutismo, acné o alopecia. Los hallazgos de desfiminización o virilazación, el inicio brusco y progresivo de síntomas o la presentación clínica fuera de la adolescencia, no son habituales y deberá descartarse otra posibilidad diagnóstica grave.
- Trastornos relacionados con disfunción ovulatoria. Suele presentarse por oligomenorrea, definida como ciclos menstruales con duración mayor a 35 días, en al menos 6 ciclos al año o menos de 8 sangrados menstruales anuales. Sin embargo, algunas de ellas consultan por ausencia de menstruación durante 90 días o más.
- Hallazgo poliquístico típico en uno o ambos ovarios durante un ultrasonido, preferiblemente transvaginal. (p. 3)

Por su parte, el hirsutismo se define como un exceso de vello con patrón masculino, de aparición en mujeres. Lo debemos diferenciar de hipertricosis, que es el crecimiento exagerado del vello distribuido sin un patrón sexual definido. Es totalmente dependiente de andrógenos, bien por sobreproducción de los mismos o por un aumento de sensibilidad del folículo piloso a la hormona. (Peña et al., 2012, p. 1)

Estos padecimientos en el contexto de una paciente con obesidad, y acantosis nigricans que refleje resistencia a la insulina, forman parte del espectro clínico clásico de una mujer con SOP. La obesidad se presenta entre el 31% y el 60% de las pacientes. La distribución del tejido adiposo también está relacionada con el patrón androgénico, siendo característico un aumento de este tejido en el muslo y el tronco en las pacientes obesas, mientras que, en las pacientes delgadas, es en las vísceras abdominales donde se concentra el tejido adiposo. (Pereira et al.,2020, p. 4)

En mujeres, el SOP es la causa más común de hirsutismo, definido como el exceso de pelo terminal en zonas dependientes de andrógenos, por lo tanto, siempre será la primera posibilidad diagnóstica en los casos en que se presente. (Pereira et al.,2020, p. 4)

Asimismo, el método más utilizado para la valoración clínica es la escala de Ferriman-Gallwey, la cual establece un punto de corte; generalmente > 8 puntos, sin embargo, la evaluación de esta puntuación es subjetiva y semicuantitativa, por lo que, si se desea realizar un diagnóstico por medio de valoraciones de laboratorio, el parámetro más útil para definir hiperandrogenemia es la presencia de testosterona libre elevada. (Pereira et al.,2020, p. 4)

En las mujeres que padecen de infertilidad, el factor ovulatorio representa la principal causa, dentro de este factor el SOP se convierte en una de las principales causas, por lo tanto, las mujeres que no logran embarazo a lo largo de un año de intentarlo, este síndrome se debe descartar como posible etiología. (Pereira et al.,2020, p. 4)

Fenotipos del Síndrome de Ovario Poliquístico

Echiburú et al. (2014) señalan que se llevaron a cabo varios consensos, pero la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva y la Sociedad Europea de reproducción humana y embriología en un consenso en Rotterdam en el 2003 plantearon una nueva definición del síndrome donde incorporaron la presencia de morfología de ovarios poliquísticos en la ultrasonografía, que luego de excluir otras formas de hiperandrogenismo, el SOP podía ser diagnosticado en pacientes que presentaran a lo menos dos de las tres características siguientes: hiperandrogenismo clínico o bioquímico, oligo-anovulación, y morfología de ovarios poliquísticos, dando origen a cuatro fenotipos:

- Fenotipo A: oligo o anovulación, hiperandrogenismo y morfología de ovarios poliquísticos.
- Fenotipo B: oligo o anovulación e hiperandrogenismo.
- Fenotipo C: hiperandrogenismo y morfología de ovarios poliquísticos.
- Fenotipo D: oligo o anovulación y morfología de ovarios poliquísticos. Este fenotipo es controversial ya que no presenta hiperandrogenismo. (p. 2)

Como lo plantea Echiburú et al. (2014), estudios previos muestran que el fenotipo más prevalente es el A, siendo el D, el menos frecuente en esta población estudiada. (p. 2)

Diagnóstico

Fonseca (2018) afirma que lo primordial cuando se sospecha de síndrome de ovario poliquístico es realizar una historia clínica y examen físico minucioso, bioquímica sanguínea, y ultrasonido pélvico. Se debe enfocar durante la historia clínica, los cambios en el ciclo menstrual, ganancia de peso, patrón de crecimiento de vello facial, cambios en piel y aumento de la presión arterial. Se debe medir niveles de andrógenos, glucosa y perfil lipídico. Se debe descartar hiperplasia adrenal, síndrome de Cushing e hiperprolactinemia como diagnósticos diferenciales. (p. 11)

De este modo se dan algunos criterios diagnósticos según Fonseca (2018):

Criterios diagnósticos	Definición
Hiperandrogenismo	**a) Signos Clínicos** • Hirsutismo: crecimiento de bello terminal en zona andrógeno-dependientes. Escala de Ferriman-Gallwey > 6-8 puntos. • Acné: se clasifica en leve, moderado, severo según la cantidad de lesiones. **b) Signos Bioquímicos** • Índice de andrógenos libres (FAI): (Testosterona total x 3,47 / SHBG) x 100 se toma positivo si es valor es ≥4,5. • Testosterona libre (actualmente en desuso).
Oligomenorrea/amenorrea	Ciclos menstruales que ocurren con una separación mayor de 35 días / ausencia de menstruación en 6 meses.
Ovarios poliquisticos en ecografía	Al menos uno de los dos ovarios tiene que tener un volumen >10cm³ y/o presentar 12 o más folículos de 2 a 9 mm de diámetro.

Figura 1. Extraída de "Síndrome de Ovario Poliquístico" de Dr. Carlos Fonseca Villanea, (2018, p. 12)

Laboratorios

La pregunta de cuál o cuáles andrógenos deben determinarse para el diagnóstico de SOP sigue siendo controversial. La testosterona es el principal andrógeno activo circulante, y la concentración total de testosterona sérica es la recomendación de primera línea para evaluar el exceso de andrógenos en la mujer. La concentración de testosterona también puede ser crucial en la identificación de los tumores productores de andrógenos, aunque la historia clínica de una rápida progresión y aparición de signos de virilización es generalmente útil para sugerir una fuente tumoral de exceso de andrógenos o hipertecosis. (Fung, 2016, p. 28)

Idealmente la evaluación de la concentración de testosterona libre (TL) es más sensible que la medición de TT para establecer la existencia de exceso de andrógenos. Sin embargo, las mediciones de TL requieren técnicas de diálisis en equilibrio, muchos laboratorios comerciales utilizan radioinmunoensayo (RIA), que es notoriamente inexactas. En consecuencia, si la calidad del ensayo de TL no es la adecuada, puede ser preferible calcular la TL a través de la fórmula de Vermeulen a partir de los valores de TT, globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG), utilizando una concentración de albúmina estándar de 43 g/L. La TL calculada tiene una buena concordancia y correlación con la TL, medida por diálisis en equilibrio. (Fung, 2016, p. 28)

Del mismo modo, un parámetro indirecto de la TL, el índice de andrógenos libres (IAL), calculado por la relación entre la TT y SHBG es posiblemente la medida más sensible y sencilla para la evaluación de la hiperandrogenemia en el SOP y se prefiere en gran medida. El IAL se calcula por la siguiente fórmula: 100 x [TT] / [SHBG] (el resultado se expresa en nmol/L); para convertir [TT] de ng/mL a nmol/L se debe multiplicar el valor de TT x 0,003467. (Fung, 2016, p. 28)

Sin embargo, una concentración baja de SHBG ha demostrado tener excelente precisión para el diagnóstico de SOP en los estudios epidemiológicos, incluso superior a las mediciones de las concentraciones séricas de andrógenos, y además es un marcador sustituto de la resistencia a la insulina (RI) y el exceso de andrógenos que predice la susceptibilidad a desarrollar SM y diabetes gestacional en pacientes con SOP (32-36). Se ha encontrado que polimorfismos en el gen que codifica la SHBG pueden estar asociados con la reducción de sus niveles en el SOP, independientemente de los efectos de la RI y la obesidad. (Fung, 2016, p. 28)

El valor de la determinación de otros andrógenos en pacientes con SOP es relativamente bajo. Aunque los niveles de dehidroepiandrosterona sulfato (DHEAS) se incrementan en aproximadamente 30-35 % de las pacientes con SOP, su medición no contribuye significativamente al diagnóstico, y en la mayoría de los pacientes los valores de TL y TT también se incrementan. De hecho, se ha estimado que solo el 5 % de las pacientes con SOP tienen exclusivamente aumento de DHEAS. (Fung, 2016, p. 28)

Existe cierta evidencia de que la androstenediona también es un marcador sensible y específico de hiperandrogenismo en estas pacientes, sin embargo, la mayor disponibilidad de métodos más sensibles y específicos para testosterona ha dado lugar a una mayor utilización de la misma en el

diagnóstico del SOP. La medición de androstenediona no se requiere en la práctica clínica (Fung, 2016, p. 28)

Del mismo modo, la determinación de progesterona sérica durante la fase lútea media (días 21 a 22) es la mejor forma de evaluar la ovulación. Mientras que las concentraciones de progesterona > 2,5 ng/mL pueden indicar ovulación, los valores ≥7 ng/mL son generalmente necesarios para una adecuada función lútea. Algunos investigadores han propuesto la utilización de 3 determinaciones consecutivas en la fase lútea con un valor total ≥15 ng/mL para indicar función lútea normal. Alternativas a la medición de la progesterona (por ejemplo, gráficos de la temperatura basal del cuerpo, estuches comerciales para determinar hormona luteinizante (LH) urinaria o biopsia endometrial) se pueden usar, pero no dan suficiente información acerca de la fase lútea. (Fung, 2016, p. 29)

No se recomienda el uso de la relación LH y hormona foliculoestimulante (FSH) como criterio diagnóstico del SOP. (Fung, 2016, p. 29)

Tratamiento

El manejo terapéutico del síndrome de ovario poliquístico debe considerar la heterogeneidad de los fenotipos del mismo y las necesidades de cada paciente, por tanto, requiere un enfoque individualizado para el cuidado y seguimiento de estas mujeres en las diferentes etapas de su vida. (Bajares y Pizzi, 2016, p. 93)

La orientación terapéutica también debe incluir los beneficios, efectos secundarios y costos. El tratamiento en los siguientes grupos, basados en las recomendaciones de la Sociedad Europea de Endocrinólogos: (Bajares y Pizzi, 2016, p. 93)

1. Fenotipo metabólico
2. Fenotipo hiperandrogénico
3. Fenotipo reproductivo

Tratamiento en pacientes con fenotipo metabólico

Los estudios han indicado que la obesidad es la principal determinante de la heterogeneidad metabólica de las pacientes con síndrome de ovario poliquístico. (Bajares y Pizzi, 2016, p. 93)

Las mujeres delgadas y obesas con SOP tienen aumentado los niveles circulantes de insulina en relación con los de glucosa sérica, comparadas con aquellas mujeres delgadas y obesas sanas, tal hallazgo sugiere un grado de resistencia a la insulina hepática (central), independientemente de

la obesidad. Sin embargo, los perfiles metabolémicos de pacientes no obesas con SOP fueron consistentes con supresión de la lipólisis y aumento de la utilización de glucosa en los tejidos periféricos, lo que indica claramente que la sensibilidad a la insulina en los tejidos periféricos tales como el músculo esquelético y tejido adiposo, está conservada. (Bajares y Pizzi, 2016, p. 93)

Los perfiles de pacientes obesas con SOP, por el contrario, indican la existencia de resistencia a la insulina central y periférica. Por tanto, la heterogeneidad metabólica, fuertemente influenciada por la obesidad, subyace al síndrome y la posibilidad que la hiperinsulinemia puede ocurrir en ausencia de resistencia insulínica en mujeres no obesas con SOP, debe tenerse en cuenta al diseñar estrategias para el manejo de esta enfermedad. (Bajares y Pizzi, 2016, p. 93)

Mientras que, la presencia de obesidad es de capital importancia no solo por la asociación de SOP con trastornos metabólicos, sino también para el tratamiento del síndrome per se. En este sentido, debe hacerse todo lo posible para evitar la obesidad y la adiposidad abdominal en mujeres no obesas con SOP. (Bajares y Pizzi, 2016, p. 93)

En este grupo se recomienda modificaciones del estilo de vida, tales como el mantenimiento de actividad física regular, el asesoramiento dietético en mujeres con sobrepeso, y la promoción proactiva de evitar el tabaquismo, esto último es especialmente importante porque el fumar está asociado con incremento de adiposidad abdominal, trastornos de la coagulación y función endotelial, así como los potenciales efectos desfavorables al combinarse con las terapias farmacológicas actuales para el SOP. En mujeres con SOP que son obesas, además de estas recomendaciones, podrían ser considerados algunos fármacos anti-obesidad (raramente utilizados). (Bajares y Pizzi, 2016, p. 93)

En pacientes con SOP que presentan obesidad grado 2 y 3, la cirugía bariátrica puede ser especialmente útil, ya que la pérdida de peso marcada que se alcanza normalmente después de tales procedimientos, generalmente resuelve no solo los trastornos metabólicos del síndrome de ovario poliquístico sino también restaura la función ovulatoria y fertilidad. (Bajares y Pizzi, 2016, p. 93)

Es de destacar que el inicio de los trastornos metabólicos, tales como intolerancia a la glucosa, diabetes, dislipidemia e incluso hipertensión, se produce a edades más tempranas en las mujeres con SOP en comparación con la población el general. (Bajares y Pizzi, 2016, p. 93)

Aparte de la necesidad de un enfoque más agresivo hacia el control adecuado de estos y otros factores de riesgo cardiovasculares, el tratamiento farmacológico de los trastornos metabólicos no

es específico para los pacientes con síndrome de ovario poliquístico, aunque el uso de sensibilizadores de insulina y las estatinas puede mejorar secundariamente algunos de los síntomas de síndrome de ovario poliquístico. (Bajares y Pizzi, 2016, p. 94)

De este modo, según Bajares y Pizzi (2016, p. 94), la administración de metformina, en el fenotipo metabólico, se recomienda en:

1. Pacientes con diabetes mellitus tipo 2, prediabetes (glucosa en ayunas alterada o intolerancia a la glucosa) y/o síndrome metabólico cuando los cambios de estilo de vida no son suficientes para inducir mejoría metabólica.
2. Para promover el retorno de la ciclicidad menstrual y ovulación.
3. Pacientes embarazadas con diabetes gestacional.

Las tiazolidinedionas o glitazonas no se consideran como una opción de primera línea, sin embargo, podría ser útil en las pacientes que no toleran la metformina o no responden a la misma. Son categoría C en el embarazo. (Bajares y Pizzi, 2016, p. 94)

Tratamiento en pacientes con fenotipo hiperandrogénico

El fenotipo hiperandrogénico, es la forma más común de presentación del síndrome de ovario poliquístico en la consulta. Por ello, así como expresan los autores Bajares y Pizzi (2016, p. 94) la elección del tratamiento del fenotipo hiperandrogénico del SOP debe ser definida de acuerdo con la edad y el fenotipo específico de cada paciente individual:

1. Las adolescentes.
2. Mujeres hirsutas con peso normal.
3. Las pacientes hirsutas con obesidad.
4. Mujeres hirsutas que deseen embarazo.
5. Mujeres hirsutas en la menopausia.
6. Mujeres hirsutas con estados de intolerancia a la glucosa.

Asimismo, el tratamiento del hirsutismo debe incluir diferentes estrategias, incluyendo los cambios de estilo de vida, en mujeres con exceso de peso u obesidad. De hecho, estas intervenciones pueden ser útiles en la reducción de los niveles de andrógenos y en consecuencia mejorar la severidad del hirsutismo. El tratamiento farmacológico se prefiere en aquellas mujeres que no desean el embarazo. (Bajares y Pizzi, 2016, p. 94)

Por su parte, los agentes farmacológicos incluyen el uso de anticonceptivos orales combinados (AOC) y los antiandrógenos. Para la mayoría, los AOC de baja dosis, se recomiendan como los

fármacos de primera línea en pacientes con SOP y fenotipo hiperandrogénico. Si hay contraindicación para el uso de los mismos, los antiandrógenos pueden representar la primera opción. (Bajares y Pizzi, 2016, p. 94)

Durante muchas décadas, la combinación de etinil estradiol y acetato de ciproterona ha sido el agente más común para el tratamiento del hirsutismo y su eficacia se ha demostrado en una larga serie de estudios clínicos. (Bajares y Pizzi, 2016, p. 94)

La espironolactona es el antiandrógeno más comúnmente utilizado en Estados Unidos, es relativamente efectivo en el tratamiento de todos los signos dermatológicos del SOP, en particular el acné y el hirsutismo. (Bajares y Pizzi, 2016, p. 94)

La flutamida tiene eficacia clínica significativa en el tratamiento del hirsutismo a largo plazo, aunque algunos se han planteado inquietudes debido a su potencial hepatotoxicidad. (Bajares y Pizzi, 2016, p. 94)

El finasteride es un fármaco muy seguro, aunque algunos estudios han encontrado que puede ser menos eficaz en comparación con otros antiandrógenos. Es importante tener en cuenta que los antiandrógenos se utilizan normalmente en combinación con anticonceptivos orales combinados, especialmente en pacientes con hirsutismo severo. (Bajares y Pizzi, 2016, p. 94)

Los antiandrógenos también se pueden usar solos cuando los AOC están contraindicados, pero se le debe garantizar la anticoncepción segura, no hormonal a la paciente. (Bajares y Pizzi, 2016, p. 94)

En adolescentes, la espironoloactona y el finasteride a menudo se combinan con los AOC, para abordar de forma más agresiva los síntomas de exceso de andrógenos como acné, hirsutismo y alopecia. (Bajares y Pizzi, 2016, p. 94)

Aunque la seguridad y la eficacia de estos medicamentos se ha estudiado en las mujeres adultas, esto no ha sido el caso de los adolescentes, y hay una escasez de literatura sobre su uso en esta población. Otros antiandrógenos, tales como el acetato de ciproterona y la flutamida, se han estudiado en la población adolescente con buenos perfiles de eficacia y seguridad. (Bajares y Pizzi, 2016, p. 94)

Una preocupación específica de la terapia antiandrogénica en adolescentes es el efecto sobre la masa ósea. Un estudio retrospectivo reciente de adolescentes tratadas con metformina o metformina más AOC o un anti-andrógeno (flutamida), durante al menos 1 año, no reportó diferencias entre los grupos con respecto a índice de masa corporal, composición de la grasa

abdominal y la sensibilidad a la insulina. Del mismo modo, no hubo diferencias en la densidad ósea y parámetros de la geometría del hueso utilizando la tomografía computarizada cuantitativa periférica. (Bajares y Pizzi, 2016, pp. 94-95)

La metformina no se recomienda para el tratamiento de las manifestaciones cutáneas del hiperandrogenismo. (Bajares y Pizzi, 2016, p. 95)

Los tratamientos adicionales del hirsutismo son procedimientos cosméticos, que pueden ser particularmente eficaces en el control del hirsutismo leve y localizado. También pueden ser recomendados como adyuvantes para la terapia farmacológica en casos de hirsutismo moderado a severo, según los deseos de cada mujer. (Bajares y Pizzi, 2016, p. 95)

Tratamiento del fenotipo reproductivo

La ovulación poco frecuente o ausente es la causa predominante de la disfunción reproductiva en mujeres con síndrome de ovario poliquístico. Del mismo modo, la función del endometrio anormal ha sido reportada, pero esto suele ser secundaria a la anovulación (por ejemplo, hiperplasia endometrial debida a la estimulación de estrógenos sin oposición). (Bajares y Pizzi, 2016, p. 95)

Los principales problemas terapéuticos para las mujeres con síndrome de ovario poliquístico y disfunción reproductiva son, por tanto, el tratamiento de infertilidad o la regulación menstrual en aquellas mujeres que no desean el embarazo. (Bajares y Pizzi, 2016, p. 95)

La oligomenorrea, o sangrado menstrual infrecuente, es un síntoma clave del síndrome de ovario poliquístico que se incluye en todo esquema de diagnóstico, y sigue siendo el único síntoma que es diagnosticado principalmente por la historia menstrual. (Bajares y Pizzi, 2016, p. 95)

Mientras que, la regulación de la menstruación está indicada en aquellas mujeres que no desean concebir. Muchas pacientes sufren episodios angustiantes de sangrado vaginal prolongado y / o abundante. Incluso en pacientes sin síntomas menstruales, el tratamiento puede ser aconsejable debido al riesgo a largo plazo de estrógenos sin oposición (hiperplasia y cáncer endometrial). (Bajares y Pizzi, 2016, p.95)

Los AOC de dosis baja (EE, 20-35 μg) puede ser la forma de tratamiento más conveniente, aunque el progestágeno cíclico es una alternativa razonable, particularmente en las mujeres que no ameriten la píldora con fines anticonceptivos. (Bajares y Pizzi, 2016, p. 95)

Sin embrago, el papel clínico de la terapia con metformina en la corrección de la oligomenorrea es limitado. La metformina ha sido asociada con aumento de la frecuencia menstrual y hay un creciente interés en sus posibles beneficios en la prevención o el tratamiento de una serie de

tumores malignos. Algunos datos indican la eficacia de la metformina en la prevención o tratamiento de la hiperplasia endometrial o cáncer en mujeres con SOP, sin embargo, es un área que requiere una mayor investigación. (Bajares y Pizzi, 2016, p. 95

El asunto terapéutico principal para mujeres con SOP e infertilidad, amerita un enfoque multidisciplinario que incluye: cambios de estilo de vida, inductores de ovulación, sensibilizadores de la insulina y técnicas de fertilización asistida. (Bajares y Pizzi, 2016, p. 95)

En las pacientes con SOP y sobrepeso / obesidad, la sola reducción de peso puede resultar en ovulaciones espontáneas, de manera que la dieta y la actividad física son la primera elección terapéutica en estas pacientes. (Bajares y Pizzi, 2016, p. 95)

Por su parte, el citrato de clomifeno (CC) permanece como el agente terapéutico de primera elección para la inducción de la ovulación en pacientes con SOP, y típicamente resulta en ovulación en el 75 % al 80 % de los casos. Otros inductores de ovulación utilizados son los inhibidores de aromatasas, las gonodotropinas en esquemas individualizados para cada paciente y la diatermia ovárica laparoscópica. (Bajares y Pizzi, 2016, p. 95)

Mientras que la metformina estaría indicada en aquellas pacientes infértiles con: obesidad, resistentes al CC, insulino resistentes y aquellas en quienes se les realizará técnicas de fertilización asistida (FIV/ICSI). También durante el primer trimestre del embarazo, en aquellas pacientes que lograron embarazo estando bajo tratamiento con metformina ya que podría disminuir la frecuencia de aborto. (Bajares y Pizzi, 2016, p. 95)

Infertilidad

El concepto infertilidad corresponde a lo opuesto de fertilidad, es decir a la incapacidad de una pareja para tener hijos. Si bien en la terminología española hasta hace unos años se diferenciaba entre esterilidad (o dificultad para conseguir el embarazo) e infertilidad (dificultad para conseguir que los embarazos concluyeran en recién nacidos), en la actualidad el Diccionario de la Real Academia de la Lengua Española los considera como sinónimos. La definición más comúnmente aceptada de esterilidad/infertilidad es la de la ausencia de consecución de embarazo tras 12 meses de relaciones sexuales sin empleo de métodos anticonceptivos. Esta es la definición que emplea la Sociedad Española de Fertilidad (SEF), la Asociación Americana de Medicina de la Reproducción (ASRM) y la Sociedad Europea de Reproducción Humana y Embriología (ESHRE). Sin embargo, la Organización Mundial de la Salud (OMS/WHO) considera que el

periodo sin consecución de embarazo para poder hablar de esterilidad debe ser de 24 meses. (Matorras y Crisol, 2011, p.31)

Habitualmente distinguimos entre esterilidad absoluta y subfertilidad. La esterilidad absoluta corresponde a las parejas en las que hay un impedimento total para la consecución del embarazo. Tal es el caso por ejemplo de las azoospermias y de las obstrucciones tubáricas completas. Frente a ello se encuentra la subfertilidad o esterilidad relativa. Se trata de parejas en las que está presente un impedimento parcial en su fecundidad, en las que existe algún problema que determina que su fecundidad sea más baja de lo normal, pero no nula. Esta es la situación más común entre las parejas que consultan en la actualidad por problemas reproductivos. (Matorras y Crisol, 2011, p.31)

Infertilidad primaria

Es el término utilizado para describir a una pareja que nunca ha podido lograr un embarazo. (Cabrera et al., 2017, p. 706)

Infertilidad secundaria

Es aquella en que la mujer tiene una historia previa de al menos un embarazo confirmado, aborto, parto y no es capaz de concebirlo de nuevo. (Cabrera et al., 2017, p. 706)

Fisiología de la Ovulación

Para que se produzca un embarazo es necesario que ocurra una ovulación. La ovulación, por definición, es la ruptura de un folículo maduro con expulsión de líquido folicular y el cúmulo oóforo (o disco prolígero). Depende del crecimiento y del desarrollo, regulado con precisión, de un folículo preovulatorio y es la acumulación de una serie compleja de eventos fisiológicos iniciados por el surgimiento de la hormona luteinizante. (Rojas et al., 2011, p. 5)

El reclutamiento de una cohorte de folículos dentro del reservorio de folículos en desarrollo, la selección fisiológica del folículo destinado a ovular, el crecimiento preferencial del mismo y la adquisición oportuna folicular óptima son necesarios para una ovulación y una fase luteal normal. (Rojas et al., 2011, p. 5)

El desarrollo del folículo preovulatorio y del ovocito ocurre en concordancia, de manera que este se encuentre en el grado correcto de maduración para que se produzca la fertilización. La ovulación ocurre aproximadamente en el día 14 de un ciclo menstrual de 28 días, sin embargo, la

misma puede ocurrir en cualquier momento del ciclo. La duración promedio del proceso de la ovulación es de 10 minutos, variando entre 1 y 20 minutos. (Rojas et al., 2011, p. 5)

Al parecer, disturbios menores en la continuidad de la foliculogénesis, ovulación y lúteo génesis, parecen ser responsables del fallo de la concepción. El desarrollo folicular comienza en la vida embrionaria, deteniéndose el desarrollo de los folículos primordiales en la etapa de diploteno de la primera profase meiótica. En todo momento, incluido el embarazo, hay un continuo proceso y atresia folicular. (Rojas et al., 2011, p. 5)

En cada ciclo menstrual, bajo la influencia de hormonas endocrinas, autocrinas, y paracrinas, así como de péptidos es reclutada una cohorte de folículos. En el día 5-7 del ciclo un folículo se vuelve dominante, continuando su crecimiento y desarrollo hasta la ovulación. Los folículos restantes se atresian, proceso denominado apoptosis. En los ciclos normales existe correlación entre el diámetro del folículo dominante y los niveles de estradiol. Esto apoya la creencia de que el 90-95 % del estradiol medible en un ciclo normal es producido por el folículo dominante. (Rojas et al., 2011, p. 5)

Los niveles de estradiol alcanzan su valor máximo 24-36 horas antes de la ovulación, lo que da lugar al surgimiento de la LH, (34-36 horas antes de la ovulación), lo que resulta en una reanudación de la meiosis, y luteinización de las células de la granulosa, con la subsecuente producción de progesterona. (Rojas et al., 2011, pp. 5-6)

La LH es también responsable de la síntesis de prostaglandinas, y otros eicosanoides necesarios para la digestión de la pared folicular y de la liberación del ovocito. La ovulación se produce a 10-17 horas después del pico de LH. Es necesario que el estradiol sea 200 pg/ ml durante unas 50 horas y debe estar presente hasta después de que se produzca la oleada de LH. El feed- back positivo del estradiol sobre la hipófisis, que hace que se produzca la oleada de LH, se ve favorecido por los bajos niveles de progesterona. El pico de progesterona se produce 8 días después de la oleada de LH, interviene en la maduración del endometrio secretor y suprime un nuevo crecimiento folicular. (Rojas et al., 2011, p. 6)

El mecanismo por el cual se produce la ovulación no se conoce con exactitud Se defienden tres teorías para explicar el mecanismo íntimo de la producción de la ovulación: a) aumento de la presión intrafolicular, b) necrobiosis de la pared del folículo por modificaciones del flujo vascular, y c) digestión local del tejido por acción enzimática. (Rojas et al., 2011, p. 6)

Etiología y Fisiopatología

Causas de Infertilidad Femenina

Según el Centro de Control de Enfermedades (CDC, 2013), las causas de la infertilidad femenina se pueden dividir en tres categorías amplias que incluyen ovulación defectuosa, transporte e implantación. Estas categorías se analizan con más detalle a continuación. (S. Anwar y A. Anwar, 2016, p. 2)

Ovulación defectuosa

Según los autores S. Anwar y A. Anwar (2016) la ovulación defectuosa se produce por las siguientes causas:

- Trastornos endocrinos: la disfunción del hipotálamo y la glándula pituitaria puede conducir a una cantidad excesiva de prolactina, esto puede prevenir la ovulación. Además, otras glándulas endocrinas, incluidas las glándulas suprarrenales y la tiroides también pueden retrasar la ovulación. Cuando el corpus lúteo, no produce suficiente progesterona necesaria para espesar el revestimiento del útero, es posible que el óvulo fertilizado no pueda implantarse, lo que conduce a la infertilidad.
- Trastornos físicos: ciertos trastornos físicos como la obesidad, la anorexia nerviosa y el ejercicio excesivo pueden provocar sobrepeso o desnutrición, y luego el ciclo menstrual, por lo tanto, hacer infértil a la pareja.
- Trastornos ováricos: la enfermedad de ovario poliquístico (PCO) puede conducir a la infertilidad debido a una mayor cantidad de testosterona y LH y disminuyen la absorción de glucosa por los músculos, la grasa y el hígado. células que resultan en la producción de grandes cantidades de insulina por el páncreas. Los niveles bajos de FSH también dificultan la producción de huevos de los folículos ováricos y dan lugar a la formación de quistes ováricos llenos de líquido que eventualmente cubren todos los ovarios y previenen la concepción.
- Endometriosis: se refiere a una afección en la que las secciones del implante de revestimiento uterino en la vagina, ovarios, Falopio tubos o pelvis. Estos implantes forman quistes llenos de líquido que crecen con cada ciclo menstrual, y eventualmente se convierten en ampollas y cicatrices Estas cicatrices luego bloquean el paso del huevo y retrasan el embarazo. (p. 2)

Transporte defectuoso

Referente al transporte defectuoso, los autores S. Anwar y A. Anwar (2016), explican que se puede provocar un transporte defectuoso del óvulo y esperma por las siguientes causas:

- Óvulo: aparición de enfermedad inflamatoria pélvica (EPI), gonorrea, peritonitis, cirugía tubárica previa y fimbrial las adherencias pueden causar obstrucción de las trompas; como resultado, el huevo no es liberado o atrapado, por lo tanto, retrasa la concepción.
- Tejido cicatricial después de la cirugía abdominal: después del abdomen cirugías, la presencia de tejido cicatricial puede alterar el movimiento de ovarios, trompas de Falopio y útero, lo que resulta en infertilidad.
- Esperma: Presencia de un problema psicosexual como El vaginismo o la dispareunia pueden dificultar la fertilización y hacer la pareja infértil.
- Cuello uterino: trauma, cirugía, infección, anticuerpos anti-espermatozoides en el moco cervical también puede retrasar el embarazo. (p. 2)

Implantación defectuosa

La implantación defectuosa, según explican S. Anwar y A. Anwar (2016), puede ocurrir debido a las siguientes causas:

- Anomalías congénitas y fibromas: uterinos congénitos anomalía como útero bicorne y fibromas uterinos cerca de las trompas de Falopio o el cuello uterino pueden alterar la implantación del cigoto y causar infertilidad. (p.2)

Causas de la infertilidad masculina

Según los CDC (2013), que son mencionados por S. Anwar y A. Anwar (2016), las causas masculinas de infertilidad están divididas en las siguientes cuatro categorías principales:

- Espermatogénesis defectuosa: presencia de endocrino trastornos como la diabetes mellitus y el hipertiroidismo conducen a la azospermia o la formación de espermatozoides defectuosos que no son capaz de fertilizar el óvulo. Además, el trastorno testicular como ya que los testículos no descendidos también pueden afectar la fertilidad.
- Transporte defectuoso: obstrucción de las vesículas seminales o la ausencia de los conductos seminales puede afectar la movilidad del espermatozoide, y por lo tanto terminan en infertilidad.

- Parto ineficaz: los problemas psicosexuales como impotencia, disfunción eyaculatoria, discapacidad física, hipospadias y epispadias pueden afectar la fertilidad de los hombres. (p. 2)

Exámenes complementarios básicos que se deben realizar a parejas infértiles

Para iniciar el estudio de la pareja infértil es necesario indicar exámenes complementarios a ambos miembros, que garanticen la salud de los mismos, tales como hemograma completo, eritrosedimentación, glucemia, exudado vaginal simple y con cultivo, test para diagnóstico de chlamydia, serología, VIH, así como dosificaciones hormonales cuando se sospeche alteraciones de las mismas, tanto en el hombre como en la mujer, y el espermatograma al varón. (Rojas et al., 2011, p. 10)

Pruebas diagnósticas

Estudio del moco cervical

Constituye un método práctico y rápido para evaluar el factor cervical, e indirectamente el estado hormonal de la mujer. Debe obtenerse en la mitad del ciclo, es decir, cuando la producción de estradiol es máxima y coincidiendo, más o menos, con el pico de secreción de LH, en este momento es máxima la estimulación de las glándulas del endocérvix por los estrógenos. El moco se recoge con una jeringa, y se valorarán los siguientes parámetros: volumen, consistencia, viscosidad, elasticidad, celularidad, y arborización. Volumen: superior a 0,1 ml. Debe ser claro, de aspecto fluido y acuoso. La filancia o elasticidad debe ser de 8-10 cm. Celularidad por debajo de 5 x campo de gran aumento. Arborización cristalizar con tallos terciarios y cuaternarios. (Rojas et al., 2011, p. 10)

Mientras que el moco cervical, según indican Rojas et al. (2011), puede ser anormal por las siguientes causas:

1. Pobre estimulación estrogénica.
2. Células endocervicales que funcionan bioquímicamente mal.
3. Células endocervicales inadecuadas. (p. 10)

Curva de temperatura basal (CTB)

El desplazamiento térmico que produce la progesterona, al activar los centros térmicos, causa elevación de la temperatura corporal mayor de 0,5 ºC. Al revisar la curva de temperatura basal de

tres ciclos menstruales consecutivos se tiene una muestra simple de la ovulación, y de las alteraciones del mismo. Puede ser monofásica o bifásica. Puede afectarse por diferentes causas. (Rojas et al., 2011, pp. 10-11)

Test postcoital

Se realiza para evaluar la interacción mucoespermática (Sims- Huhner). Proporciona evidencias de una adecuada estimulación estrogénica y de la capacidad de penetración del moco cervical por espermatozoides sanos y activos. Debe ser realizada entre los días 11 y 13 del ciclo; y entre las 2 y 18 horas posteriores al coito. En esta prueba se valora número, motilidad, velocidad de progresión rectilínea, indicada en una escala de 0-4. (Rojas et al., 2011, p. 11)

Histerosalpingografía

Examen radiológico del tracto genital femenino que incluye cérvix, cuerpo uterino, trompas y estado general de la pelvis. Debe realizarse al octavo día del ciclo. Constituye un excelente medio diagnóstico para investigar las alteraciones de la trompa y su permeabilidad. Esta prueba también puede realizarse bajo visión con fluoroscopia, examen radiológico que tiene como contraindicación para su realización la infección pélvica, el embarazo y la alergia al yodo. (Rojas et al., 2011, p. 11)

Biopsia endometrial

La biopsia de endometrio, obtenida por aspiración, es un método de gran valor y exactitud para conocer la existencia de ovulación y el funcionamiento del cuerpo lúteo. Se recomienda por algunos autores entre los días 22 y 24 del ciclo y otros el día 26 del ciclo, donde la maduración final del endometrio puede ser confirmada fácilmente. La biopsia debe tomarse de la cara anterior del útero (capas superficiales del endometrio) para disminuir la posibilidad remota de interrumpir una gestación temprana. (Rojas et al., 2011, pp. 11-12)

Espermatograma

El estudio de calidad del semen es el examen de laboratorio más importante en la fertilidad masculina, y es una de las prácticas que se efectúan en los servicios de atención a parejas infértiles, lo cual incluye movilidad, concentración, viabilidad, morfología y pH, siguiendo las normas recomendadas por la OMS, desde 1999, se establecieron como valores normales del semen: (Rojas et al., 2011, p. 12)

- Volumen > 2ml
- Concentración > 20 millones /ml
- Movilidad > 50 %
- Morfología > 30 % normales
- Células blancas < 1 millón /ml

Para su correcta interpretación es necesario que en la recogida del semen se tenga en cuenta, que exista una abstinencia sexual previa de 2-3 días. La forma más adecuada de recoger el material es mediante masturbación, en un frasco de cristal limpio y seco. El enjuiciamiento de la movilidad de los espermatozoides debe hacerse antes de las 2 horas de obtenido el material. (Rojas et al., 2011, p. 12)

El volumen normal del eyaculado oscila entre 2 y 5 ml. Cantidades inferiores a 2 ml deben considerarse anormales. El pH normal del esperma oscila entre 7,2 y 7, 8; mientras que el de la secreción prostática es de 6,3-6,5. (Rojas et al., 2011, p. 12)

A pesar de esto, muchas veces los resultados satisfactorios de estos parámetros seminales convencionales no se corresponden con los resultados que desde el punto de vista de fertilidad tienen estos individuos, por lo que clínicamente no son siempre suficientes para demostrar la función espermática y fertilidad masculina. El hecho de no encontrar alteraciones en los parámetros seminales no indica que la capacidad funcional de los espermatozoides no se encuentra comprometida, ya que tanto las bacterias, como sus productos y el incremento de la peroxidación de la infección, podrían ocasionar cambios bioquímicos y moleculares en la membrana espermática, que afectan la reacción acrosómica y su capacidad de fusión con el ovocito, así como daños en el ADN espermático. (Rojas et al., 2011, p. 12)

Laparoscopia

Constituye un procedimiento endoscópico que permite la evaluación de los genitales internos y de la pelvis, con la finalidad de diagnosticar posibles causas mecánicas de infertilidad, así como la presencia de endometriosis u otra patología orgánica de dichos órganos. (Rojas et al., 2011, p. 12)

Ultrasonografía

La ultrasonografía es un medio de diagnóstico esencial en el estudio de la mujer infértil, y muy especialmente en las modernas unidades de reproducción asistida. Facilita el seguimiento del

desarrollo folicular y endometrial, y proporciona un apoyo imprescindible para la captación de ovocitos por punción transvaginal, en la fecundación in vitro. (Rojas et al., 2011, pp. 12-13)

Tratamiento

El tratamiento de la infertilidad depende de la causa, la duración, tanta edad de la pareja y preferencias personales. La pareja debería explicarse que algunas de las causas de la infertilidad no se pueden corregir. Se requiere compromiso financiero, físico y de tiempo para el tratamiento de la infertilidad. Las siguientes modalidades de tratamiento pueden ser explicado a la pareja después de evaluar la salud de la pareja. (S. Anwar y A. Anwar, 2016, p. 4)

Inseminación intrauterina (IIU)

Esto podría usarse para casos de infertilidad inexplicable y mujeres con una mínima endometriosis y problemas leves de infertilidad por factor masculino. En esto, los espermatozoides sanos que han sido recolectados y concentrados son colocados directamente en el útero alrededor del momento de la ovulación. El tiempo de la IIU se puede coordinar con el ciclo normal o mediante el uso de medicamentos para la fertilidad. (S. Anwar y A. Anwar, 2016, p. 4)

Fertilización in vitro (FIV)

En la FIV, múltiples óvulos maduros de una mujer se recuperan y fertilizan con el esperma de un hombre fuera del útero y dentro de un laboratorio. Entonces, los embriones se implantan en el útero después de tres a cinco días de fertilización. (S. Anwar y A. Anwar, 2016, p. 4)

Transferencia intra-falopio cigoto (ZIFT) y transferencia intrafalopiana de gametos (REGALO)

En ZIFT, el huevo fertilizado se transfiere directamente a la trompa de Falopio; mientras que en GIFT una mezcla de espermatozoides y óvulos se coloca en la trompa de Falopio y allí se produce la fecundación. (S. Anwar y A. Anwar, 2016, p. 4)

Inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI)

En ICSI, una sola El esperma sano se inyecta directamente en un óvulo maduro. Se utiliza ICSI cuando hay un problema con la calidad del semen, o hay pocos espermatozoides, o han fallado los ciclos previos de FIV. (S. Anwar y A. Anwar, 2016, p. 4)

Eclosión asistida

Mediante esta técnica, la implantación del embrión en el útero se ayuda rompiendo el recubrimiento del embrión. Esto ayuda al embrión a implante Donantes de óvulos y espermatozoides: tecnología de reproducción asistida utiliza principalmente óvulos y espermatozoides de la pareja casada, pero cuando hay problemas graves con los óvulos y los espermatozoides, luego el donante se toman espermatozoides o incluso embriones para mejorar la fertilidad. (S. Anwar y A. Anwar, 2016, p. 4)

Portador gestacional

Esto a veces se denomina sustituto del embarazo, cuando una mujer que no tiene útero o si el útero no es funcional y para quien el embarazo puede poner en peligro la salud, la pareja puede decidir tener una portadora gestacional, que lleva el embrión de la pareja en el útero. (S. Anwar y A. Anwar, 2016, p. 4)

Adopción

Esta puede ser una opción para las parejas que tienen múltiples ciclos de fallas de FIV inexplicables. (S. Anwar y A. Anwar, 2016, p. 4)

En el tratamiento farmacológico de la infertilidad femenina se utilizan: clomifeno, progesterona, gonadotropinas (coriogona dotropina alfa, folitropina alfa, folitropina beta, gonadotropina coriónica humana, lutropina alfa), bromocriptina, metformina, análogos de la hormona liberadora de gonadotropina (GnHR) (buserelina, triptorelina, leuprorelina, nafarelina, goserelina) y antagonistas de la GnHR (ganirelix, cetrorelix). (Gómez, 2011, p. 63)

Clomifeno

El citrato de clomifeno es el tratamiento de elección para inducir la ovulación. Consigue restablecer dicha función fisiológica hasta en el 70% de los casos. Actúa como modulador selectivo de los receptores de estrógenos. (Gómez, 2011, p. 64)

Progesterona

Este fármaco está indicado si aparecen problemas de fase lútea inadecuada debida a baja producción de este compuesto con la ovulación. El folículo pasa a cuerpo amarillo, siendo la progesterona la principal hormona que produce dicho cuerpo y contribuye al mantenimiento de la segunda fase y del embarazo en caso de que haya implantación. (Gómez, 2011, p. 64)

Gonadotropinas

Estas sustancias desarrollan un papel clave en el ciclo natural; están indicadas en situaciones de anovulación que no responden a clomifeno, así como en la hiperestimulación ovárica controlada que se lleva a cabo en los programas de reproducción asistida. (Gómez, 2011, p. 64)

Bromocriptina

Este compuesto es un agonista dopaminérgico, indicado en aquellos casos en los que hay anovulación debida a unos elevados niveles de prolactina, hormona que puede impedir la ovulación al inhibir la liberación de las hormonas foliculoestimulante y luteinizante. (Gómez, 2011, p. 65)

Metformina

Este compuesto es un fármaco hipoglucemiante, perteneciente al grupo de las biguanidas y usado habitualmente en el tratamiento de la diabetes tipo II. En el tratamiento de la infertilidad, está indicado para combatir la anovulación asociada al síndrome del ovario poliquístico. Su elección como agente de primera línea es debida a que también mejora los parámetros que habitualmente definen el síndrome metabólico. (Gómez, 2011, p. 65)

Análogos de la hormona liberadora de gonadotropina

Estos compuestos bloquean la hipófisis, impidiendo que se produzca una ovulación anticipada por un estímulo endógeno. Así puede elegirse la fecha de inicio del tratamiento de estimulación, evitando que se produzca la ovulación antes de la punción. Obviamente, son fármacos utilizados en tratamientos de reproducción asistida (fecundación in vitro, microinyección intracitoplasmática de espermatozoides). (Gómez, 2011, p. 65)

Diabetes Mellitus

La diabetes mellitus es un grupo de alteraciones metabólicas que se caracteriza por hiperglucemia crónica, debida a un defecto en la secreción de la insulina, a un defecto en la acción de la misma, o a ambas. Además de la hiperglucemia, coexisten alteraciones en el metabolismo de las grasas y de las proteínas. La hiperglucemia sostenida en el tiempo se asocia con daño, disfunción y falla de varios órganos y sistemas, especialmente riñones, ojos, nervios, corazón y vasos sanguíneos. (Rojas et al., 2012, p. 7)

Clasificación

Según lo descrito por Rojas et al. (2012, p. 7), la clasificación incluye diversos tipos de diabetes y otras categorías de intolerancia a la glucosa.

Diabetes mellitus tipo 1 (DM1).

Su característica distintiva es la destrucción autoinmune de la célula β, lo cual ocasiona deficiencia absoluta de insulina, y tendencia a la cetoacidosis. Tal destrucción en un alto porcentaje es mediada por el sistema inmunitario, lo cual puede ser evidenciado mediante la determinación de anticuerpos: Anti GAD (antiglutamato decarboxilasa), anti insulina y contra la célula de los islotes, con fuerte asociación con los alelos específicos DQ-A y DQ-B del complejo mayor de histocompatibilidad (HLA). La DM1 también puede ser de origen idiopático, donde la medición de los anticuerpos antes mencionados da resultados negativos. (Rojas et al., 2012, p. 7)

Diabetes mellitus tipo 2 (DM2).

Es la forma más común y con frecuencia se asocia a obesidad o incremento en la grasa visceral. Muy raramente ocurre cetoacidosis de manera espontánea. El defecto va desde una resistencia predominante a la insulina, acompañada con una deficiencia relativa de la hormona, hasta un progresivo defecto en su secreción. (Rojas et al., 2012, p. 7)

Diabetes mellitus gestacional (DMG).

Agrupa específicamente la intolerancia a la glucosa detectada por primera vez durante el embarazo. La hiperglucemia previa a las veinticuatro semanas del embarazo, se considera diabetes preexistente no diagnosticada. (Rojas et al., 2012, p. 7)

Obesidad.

El sobrepeso y la obesidad se definen como una acumulación anormal o excesiva de grasa que puede ser perjudicial para la salud. El índice de masa corporal (IMC) es un indicador simple de la relación entre el peso y la talla que se utiliza frecuentemente para identificar el sobrepeso y la obesidad en los adultos. Se calcula dividiendo el peso de una persona en kilos por el cuadrado de su talla en metros (kg/m2). (Organización Mundial de la Salud [OMS], 2021)

En el caso de los adultos, la OMS define el sobrepeso y la obesidad como se indica a continuación:

- sobrepeso: IMC igual o superior a 25.
- obesidad: IMC igual o superior a 30.

El IMC proporciona la medida más útil del sobrepeso y la obesidad en la población, pues es la misma para ambos sexos y para los adultos de todas las edades. Sin embargo, hay que considerarla como un valor aproximado porque puede no corresponderse con el mismo nivel de grosor en diferentes personas. (Organización Mundial de la Salud [OMS], 2021)

Sociedad Americana de Medicina Reproductiva.

La Sociedad Estadounidense de Medicina Reproductiva (ASRM) fue fundada en 1944 por un pequeño grupo de expertos en fertilidad, dirigido por el Dr. Walter Williams, que se reunió en Chicago. Treinta hombres fueron elegidos como miembros fundadores, así como una Junta Directiva de seis miembros. La Junta, a su vez, eligió al Dr. Williams como presidente. Inicialmente, la Sociedad se conocía como la Sociedad Estadounidense para el Estudio de la Esterilidad. (asrm.org)

Sociedad Europea de Reproducción Humana y Embriología.

La Sociedad Europea de Reproducción Humana y Embriología fue fundada en 1985 por Robert Edwards y J. Cohen, quienes sintieron que el estudio y la investigación en el campo de la reproducción necesitaba ser alentado y reconocido. (esrhe.eu)

CAPÍTULO III

Marco Metodológico.

Enfoque de la investigación.

El desarrollo de esta investigación se lleva a cabo bajo un enfoque exclusivamente cualitativo, el cual orientó el proceso de investigación, entre otras consideraciones metodológicas. “Este enfoque utiliza la recolección y análisis de los datos para afinar las preguntas de investigación o revelar nuevas interrogantes en el proceso de interpretación (Hernández et al., 2014, p. 7)”.

Diseño de investigación.

De acuerdo al enfoque de la investigación, el cual es de forma cualitativa narrativa, el diseño de la investigación se realiza exclusivamente bajo la normativa mundial estandarizada.

La teoría fundamentada del diseño cualitativo según ASRM (2017) afirma que la metformina sola en comparación con el placebo aumenta la tasa de ovulación en mujeres con síndrome de ovario poliquístico (SOP), pero no debería utilizarse como terapia de primera línea para la anovulación porque los agentes de inducción de la ovulación oral como el citrato de clomifeno o el letrozol solos son mucho más eficaz para aumentar las tasas de ovulación, embarazo y nacidos vivos en mujeres con síndrome de ovario poliquístico.

Las investigaciones hechas por distintos autores confirman que el tratamiento de primera línea es el citrato de clomifeno y la metformina en pacientes con infertilidad causadas por síndrome de ovario poliquístico, por lo que la investigación-acción está argumentada en esta revisión.

En Costa Rica no se encontraron suficientes investigaciones que comprueben los tratamientos como citrato de clomifeno y o la metformina como manejos.

Elaboración de las fuentes de información.

Número	Docu-mento de consulta	Título	Autor (es)	Año de Publica-ción	Datos para Realizar la Referenc ia	Relación con el tema de Investiga - ción	País de Origen de la Publica-ción

1	Pubmed	Infertility management in women with polycystic ovary syndrome	Anita Cunha, Ana Margarida Póvoa	2021	Síndrome De Ovario Poliquís-tico e Infertili-dad	Manejo de infertili-dad	Estados Unidos
2	Elsevier Revista Médica Clínica Las Condes	Síndrome de Ovario Poliquís-tico e Infertili-dad	Paola Sofia Vanhauwaert.	2021	Síndrome de Ovario Poliquís-tico e infertili-dad	Manejo de Síndrome de Ovario Poliquís-tico	Chile
3	Clinical Obstetrics and Gynecology Vol. 64	Polycystic Ovarian Syndrome and Infertility	Jessica A. Lentscher, Breonna Slocun, Saioa Torrealday.	2021	Síndrome de Ovario Poliquís-tico e infertili-dad	Impacto de la Infertili-dad en las mujeres	Estados Unidos
4	Pubmed	Clinical Presentation and Diagnosis of Polycystic Ovarian Syndrome	Jessica A. Lentscher, Alan H Decherney	2021	Síndrome De Ovario Poliquístico e Infertilidad	Presenta-ción Clínica, Diagnóstico	Estados Unidos
5	Pubmed	In Vitro Fertilization	Jessica R. Zolton, Saioa	2021	Síndrome de Ovario	Manejo de Infertili-	Estados Unidos

		for Polycystic Ovarian Syndrome	Torrealday		Poliquís-tico e Infertili-dad	dad	
6	Pubmed	Association of polycystic ovary syndrome or anovulatory infertility with offspring psychiatric and mild neurodevelopmental disorders: a Finnish population-based cohort study	Xinxia Chen, Linghua Kong, Terhi T. Piltonen, Mika Gissler, and Catharina Lavebratt	2020	Síndrome De Ovario Poliquís-tico e Infertili-dad	Presenta-ción clínica	Estados Unidos
7	Scielo	Manejo del síndrome de ovario poliquís-tico	Dr. Javier Pereira Calvo, Dra. Yuliana Pereira Rodrígue z,	2020	Síndrome de Ovario Poliquís-tico	Manejo del Síndrome de Ovario Poliquís-tico	Costa Rica

			Dr. Luis Quirós Figueroa				
8	Pubmed Revista Electró-nica Dr. Zoilo E. Marinello Vidaurreta.	Infertili-dad por Síndrome de Ovario Poliquís-tico en Mujeres del Munici-pio las Tunas	Ruciel Tamayo Pérez, Ernesto Jesús Betancourt, Yisell Urquiza Yero, Mileidys Niuris García Márquez, Jesús Rafael Betancourt Torres.	2019	Síndrome de Ovario Poliquís-tico e infertili-dad	Infertili-dad por Síndrome de Ovario Poliquís-tico	Cuba
9	Pubmed	Fecundity among women with polycystic ovary syndrome (PCOS) a populatio n based study	S. Persson, E. Elenis, S. Turkmen, M.S Kramer, E.-L.Yong, I. Sundström-Poromaa 1	2019	Síndrome De Ovario Poliquís-tico e Infertili-dad	Fecundi-dad	Estados Unidos
10	Scielo	PCOS y fertilidad:	Israel Obed	2019	Síndrome de	Manejo de	España

		una revisión de la evidencia actual	Carmona Ruiz, Eric Saucedo de la Llata, María Rosa Moraga-Sánchez.		Ovario Poliquís-tico e Infertili-dad	Infertili-dad	
11	Pubmed	A brief update on the evidence supportin g the treatment of infertility in polycysti c ovary syndrome	Michael F. Costello, Marie L. Misso, Adam Balen, Jacquelin e Boyle, Luigi Devoto, Rhonda M. Garad, Roger Hart, Louise Johnson, Cailin Jordan, Richard S. Legro, Rob J. Norman, Lisa Moran, Edgar Mocanu,	2019	Síndro-me De Ovario Poliquís-tico e Infertili-dad	Manejo de infertili-dad	Australia

			Jie Qiao, Ray J. Rodgers, Luk Rombauts, Eliza C. Tassone Shakila Thangaratinam, Eszter Vanky and Helena J. Teede,				
12	Pubmed	Recent advances in the understanding and management of polycystic ovary syndrome	Ana L. Rocha, Flávia R. Oliveira, Rosana C. Azevedo, Virginia A. Silva, Thais M. Peres, Ana L. Candido, Karina B. Gomes, Fernando M. Reis	2019	Síndrome de Ovario Poliquístico	Manejo de Síndrome de Ovario Poliquístico	Brazil
13	Pubmed	Sindrome de Ovarios Poliquis-	José Miguel Perez Rojas,	2018	Síndrome de Ovario Poliquís-	Fisiología del Síndrome de Ovario	Costa Rica

		ticos	Karen Eudolia Maroto Fernández.		tico	Poliquís-tico	
14	Elsevier	Beyond Fertility: polycystic ovary syndrome and long-term health	Laura G. Cooney, Anuja Dokras.	2018	Síndro-me de Ovario Poliquís-tico e infertili-dad	Trata-mientos alternati-vos	Estados Unidos
15	Elsevier	Fertility and infertility: Definition and epidemiology	Mélodie Vander Borght and Christine Wynsa	2018	Infertili-dad	Defini-ción y Epide-miología	Bélgica
16	Scielo	Síndrome De Ovario Poliquístico	Carlos Fonseca Villanea	2018	Síndro-me De Ovario Poliquís-tico e infertili-dad	Clínica y Diagnós-tico	Costa Rica
17	Pubmed	Ovulation induction in polycystic ovary syndrome	Tom Tanbo, Jan Mellembakken,Sverre Bjercke,Eva Ring,Tho	2018	Síndro-me de Ovario Poliquís-tico	Presenta-ción y manifes-taciones clínicas	Noruega

			mas Åbyholm, Peter Fedorcsak				
18	Elsevier	Síndrome De Ovario Poliquís-tico	Ricardo Azziz	2018	Síndro-me de Ovario Poliquís-tico	Presenta-ción Clínica y manejo	Estados Unidos
19	Pubmed	Managing polycystic ovary syndrome in primary care	Angelyn Chen Yin Lua, Choon How How, Thomas F J King	2018	Síndro-me de Ovario Poliquís-tico	Manejo de Síndrome de Ovario Poliquís-tico	Singapu-re
20	Elsevier	Geographical Prevalence of Polycystic Ovary Syndrome as Determined by Region and Race/Ethnicity	Wendy M. Wolf , Rachel A. Wattick, Olivia N. Kinkade and Melissa D. Olfert	2018	Síndro-me de Ovario Poliquís-tico	Estadísti-ca	Estados Unidos
21	Elsevier	Role of metformin for ovulation	Sociedad America-na de Medicina	2017	Síndro-me de Ovario Poliquís-	Trata-mientos	Estados Unidos

		induction in infertile patients with polycystic ovary syndrome (PCOS): a guideline	Repro-ductiva		tico e infertili-dad		
22	Scielo	Síndrome De Ovario Poliquístico	Irina Winnykamien, Albano Dalibón, Pablo Knoblovits	2017	Síndro-me De Ovario Poliquís-tico e infertili-dad	Presenta-ción Clínica y Manejo	Argentina
23	Scielo	Análisis de la infertili-dad femenina en la población camagüe-yana	Ignacio Cabrera Figueredo,Plácido Luaces Sánchez, Félix González González, Alicia González Reigada, Liuba Rodrígue z Hernánde z,Celia Yamilet	2017	Infertili-dad	Análisis de la infertili-dad	Cuba

			de la Cruz Fernández.				
24	Scielo	The management of anovulatory infertility in women with polycystic ovary syndrome: an analysis of the evidence to support the development of global WHO guidance	Adam H. Balen, Lara C. Morley, Marie Misso, Stephen Franks, Richard S. Legro, Chandrika N. Wijeyaratne, Elisabet Stener-Victorin, Bart C.J.M. Fauser, Robert J. Norman, Helena Teede	2016	Síndrome de Ovario Poliquístico e infertilidad	Manejo de infertilidad	Estados Unidos
25	Sociedad Argentina de Medicina Reproductiva	Endocrinología reproductiva. Estudios y tratamientos médicos	Gustavo Botti, Martina Carro, Susana Kopelman, Héctor Miechi,	2016	Síndrome de Ovario Poliquístico e Infertilidad	Tratamiento	Argentina

		en la paciente con SOP con deseo de fertilidad	Alejandro Manzur, Selva Lima, Adriana Grabia, Mariana Angeloni, Germán Van Thillo, Susana Leiderman, Laura Elberger				
26	Scielo	Infertilidad y del síndrome de ovario poliquístico	Indira Centeno	2016	Síndrome de Ovario Poliquístico E Infertilidad	Cuadro Clínico y Manejo	Venezuela
27	Pubmed	Síndrome de Ovario Poliquístico: Aspectos Psicológicos	Cesar Andrés Gomez Acosta, Stefano Vinaccia Alpi, Japcy Margarita Quiceno.	2015	Síndrome de Ovario Poliquístico	Tratamientos Alternativos	Colombia
28	Pubmed	Síndrome de Ovario Poliquís-	Mileidy Egleet Mejías	2015	Síndrome de Ovario	Opciones de Tratamiento de	España

		tico E infertilidad. Opciones de Tratamiento	Quintero.		Poliquístico e infertilidad	Infertilidad	
29	Pubmed Revista Peruana de Ginecología y Obstetricia	Características clínicas y bioquímicas de pacientes con Síndrome de Ovario Poliquístico e infertilidad	Norka Mercedes Quillatupa, Mónica Karina Rabanal, Silvana Nora Scaletti, Adolfo Rechkemmer Prieto, Diana Rodríguez.	2010	Síndrome de Ovario Poliquístico e infertilidad	Características clínicas y bioquímicas	Perú
30	Revista Médica clínica Las Condes	Síndrome de Ovario Poliquístico e Infertilidad	Rafael Silva V.	2010	Síndrome de Ovario Poliquístico e infertilidad	Manejo de la Infertilidad	Chile
31	Revista Peruana de Ginecología y Obstetricia Vol. 54	Manejo de Síndrome de Ovario Poliquístico en la mujer Infértil	José Pacheco.	2008	Síndrome de Ovario Poliquístico e infertilidad	Manejo de la mujer infértil	Perú

Tipo Muestra

Los tipos de muestra fueron orientados a la investigación cualitativa de muestras diversas provenientes de revistas y publicaciones de importancia internacionales de las cuales la conceptualización describen cada uno de los casos de Infertilidad primaria causada por síndrome de ovario poliquístico en la cual confirmaron que el uso de citrato de clomifeno y la metformina, más cambios en el estilo de vida son lo primordial como manejo en estas pacientes y por conveniencia se utilizaron 31 artículos.

Criterios de Inclusión y de Exclusión

Criterios de Inclusión

- Mujeres de 20-35 años de edad.
- Países:
- Criterios de manejo de la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva (ASRM).
- Criterios de manejo de la Sociedad Europea de Reproducción Humana y Embriología (ESHRE).
- Mujeres con infertilidad primaria causada por Síndrome de Ovario Poliquístico.
- Entre los años 2016-2021.
- Tratamientos alternativos de infertilidad.
- Tratamientos farmacológicos de infertilidad.
- Tratamientos no farmacológicos de infertilidad.
- Cinco artículos que no están dentro del año de inclusión pero que se consideraron de suma importancia para la investigación.
- La comparativa de manera descriptiva de la efectividad de la metformina versus el citrato de clomifeno.

Criterios de Exclusión.

- Mujeres en edad reproductiva excepto las de 20-35 años.
- Artículos de importancia del tema de investigación con varios años de antigüedad, excepto 5 artículos de los cuales tomamos en cuenta para los antecedentes, ya que se consideraron relevantes para la investigación.
- Mujeres con infertilidad no relacionada al Síndrome de Ovario Poliquístico.

- La comparativa se refiere a la descripción de la efectividad de medicamentos, pero no de manera estadística.

Unidad de Análisis.

Matriz de codificación.

La unidad de análisis que se utiliza para la presente revisión bibliográfica es de tipo cualitativa.

Objetivos	Categoría de Análisis	Subcategoría	Definición Conceptual	Instrumento	Ítem
Describir los tipos de manejo que existen para la infertilidad primaria causada por el síndrome de ovario poliquístico.	Describir los diferentes tipos de manejo que se utilizan para la infertilidad primaria causada por síndrome de ovario poliquístico.	Infertilidad primaria causada por síndrome de ovario poliquístico	Infertilidad primaria es el término utilizado para describir a una pareja que nunca ha podido lograr un embarazo.	Scielo	A
Demostrar el uso de la metformina versus el citrato de clomifeno en pacientes con infertilidad primaria causada por el	Demostrar el uso de la metformina y el citrato de clomifeno como tratamiento en pacientes con infertilidad primaria en	Metformina Versus Citrato de Clomifeno	Metformina fármaco hipogluce-miante, perteneciente al grupo de las biguanidas y usado habitualmente en el	Pubmed	b

síndrome de ovario poliquístico.	ovario poliquístico		tratamiento de la diabetes tipo II. En el tratamiento de la infertilidad, está indicado para combatir la anovulación asociada al síndrome del ovario poliquístico. El citrato de clomifeno es el tratamiento de elección para inducir la ovulación.		
Considerar los diferentes tratamientos alternativos que existen para este tipo de pacientes	Considerar los distintos tratamientos alternativos que se utilizan en pacientes con infertilidad primaria consecuencia de síndrome de ovario	Tratamientos alternativos	Tratamiento alternativo Se refiere a tratamientos con bajo o sin riesgo que son utilizados en lugar de tratamientos convencionales	Elsevier	c

	poliquístico				
Explicar el impacto positivo que tiene el cambio de hábitos en el estilo de vida en estos pacientes.	Explicar cuál es el impacto positivo que genera los cambios en el estilo de vida de las pacientes con infertilidad primaria como consecuencia del síndrome de ovario poliquístico	Impacto positivo en el cambio de estilo de vida	Los cambios en el estilo de vida determinan cambios en las condiciones y la calidad de vida de las personas y modifican el proceso salud-enfermedad.	Scielo	d

Procedimiento de Recolección y Análisis de Datos.

El procedimiento de la recolección y análisis de datos se realizó de la siguiente manera:

- Pubmed: proyecto desarrollado por la National Center for Biotechnology information en la National Library of Medicine. Permite el acceso a bases de datos bibliográficas.
- ASRM: Sociedad Americana de Medicina Reproductiva.
- ESHRE: Sociedad Europea de Reproducción Humana y Embriología
- Binass: Biblioteca Nacional de Salud y Seguridad Social, Unidad de información científica de Caja Costarricense de Seguro Social,
- Scielo: Scientific Electronic Library Online, es un modelo para la publicación de revistas científicas en internet
- Medigraphic: empresa editorial especializada en el ramo biomédico y científico.
- Elsevier: mayor editorial de libros de medicina y literatura científica del mundo.

CAPÍTULO IV
Análisis y Resultados

En el presente capítulo se analizarán los resultados obtenidos de las distintas fuentes bibliográficas que responden a la problemática de esta investigación sobre el manejo de la infertilidad primaria causada por Síndrome de Ovario Poliquístico (SOP) en mujeres de 20-35 años.

Azzis (2018) plantea que la selección de agentes terapéuticos en el SOP depende del fenotipo, inquietudes y metas de la paciente. De este modo, la terapia para el SOP se centrará en: 1) suprimir y contrarrestar la secreción y acción de los andrógenos, 2) proteger al endometrio y corregir la disfunción menstrual, 3) mejorar el estado metabólico y 4) mejorar la fertilidad ovulatoria (pp. 12-13).

Por otro lado, el tratamiento de la infertilidad en el Síndrome de Ovario Poliquístico implica tanto cambios en el estilo de vida como medidas terapéuticas. El tratamiento de primera línea es el uso del citrato de clomifeno y, en caso de resistencia, se emplea gonadotropinas, inhibidores de la aromatasa y técnicas quirúrgicas, como la micropunción ovárica. Así mismo, Botti et al. (2016) afirman que, 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 50min, 5 veces por semana).
- Indicación de metformina con evidencia clínica y/o de laboratorio de insulinorresistencia.
- Dosis diaria de 500 a 2.250 mg (con incrementos graduales según tolerancia y respuesta)(p. 139)

Cambios en el Estilo de Vida

Con respecto a los cambios en el estilo de vida Vanhauwaert (2021) expresa que, en todas las mujeres, se deben optimizar los factores de riesgo modificables que alteran la fertilidad, los resultados de las Tecnologías de Reproducción Asistida y el embarazo. Dentro de dichos factores se encuentran el IMC, índice cintura cadera, tabaquismo, consumo de alcohol, uso de fármacos y drogas recreacionales, tratamiento de las infecciones de transmisión sexual, estado nutricional, suplementación con ácido fólico, niveles de vitamina D, salud dental y salud mental (p. 169).

Del mismo modo, según Cunha y Póvoa (2021), los cambios en el estilo de vida, que promueven la pérdida de peso, son el tratamiento de primera línea recomendado para mujeres con Síndrome de Ovario Poliquístico. Se sabe que una dieta saludable y actividad física regular ayudan a reducir la resistencia a la insulina y el hiperandrogenismo, además de optimizar el desequilibrio hormonal, perfil lipídico y salud cardiovascular (pp 1-2).

Así también, Cunha y Póvoa (2021) consideran que cuando se trata de resultados de fertilidad, no hay evidencia sólida sobre el impacto de los cambios en el estilo de vida. Algunos estudios afirman que la pérdida de peso en mujeres infértiles con sobrepeso con Síndrome de Ovario Poliquístico puede asociarse con una ovulación esporádica y una mejor respuesta a los tratamientos de inducción de la ovulación con un aumento en las tasas de embarazo y nacidos vivos. Referente a esto, un estudio mostró que una reducción de tan solo un 5% del peso corporal inicial podría restaurar la menstruación regular y mejorar la respuesta a los medicamentos que inducen a la ovulación y la fertilidad (p. 2). Además, Cunha y Póvoa (2021) mencionan que Hakimi y Cameron proponen que la actividad física constante, a través de la modulación del eje hipotalámico-pituitario-gonadal, puede mejorar los resultados de fertilidad. (p. 2)

Según Cunha y Póvoa (2021) actualmente no existen recomendaciones específicas de tipo de dieta para mujeres con Síndrome de Ovario Poliquístico, pero se podría prescribir un déficit de energía de 30% o 500 a 750 kcal / d (1200 a 1500 kcal / d). Las recomendaciones generales sobre ejercicio incluyen un mínimo de 150 min a la semana de actividad física de intensidad moderada o 75 min a la semana de intensidad vigorosa y actividades de fortalecimiento muscular en 2 días no consecutivos a la semana. Para una pérdida de peso moderada, la prevención de la recuperación de peso y mayores beneficios para la salud, se recomienda un mínimo de 250 min a la semana de actividades de intensidad moderada o 150 min a la semana de actividades de intensidad vigorosa y de fortalecimiento muscular en 2 días no consecutivos por semana. Es probable que las intervenciones mejoren cuando se incluyen estrategias de comportamiento como el establecimiento de metas, el autocontrol, la reestructuración cognitiva, la resolución de problemas y las estrategias de prevención de recaídas (p. 2), coincidiendo con Centeno (2016).(p. 48)

Por su parte, Silva (2010) describe que el ejercicio es más efectivo para reducir grasa visceral que subcutánea. El ejercicio aeróbico regular es más beneficioso y se debe insistir en su práctica en el largo plazo. (p. 391)

De acuerdo con Winnykamien et al. (2017), el descenso de peso en las mujeres con Síndrome de Ovario Poliquístico con sobrepeso u obesidad es considerado como la primera línea de tratamiento para aquellas que buscan fertilidad. Está demostrado, según recientes estudios aleatorizados y controlados, que aumenta la tasa de ovulación, de concepción espontánea, y disminuye la necesidad de fertilización asistida, pero, por el contrario, no se pudo demostrar un aumento de la tasa de nacidos vivos comparadas con aquellas mujeres que no realizaban ningún cambio del estilo de vida (dieta y ejercicio) y se les realizaba directamente inducción de la ovulación. Por otro lado, en caso de obesidad moderada (IMC > 35), se sugiere posponer la concepción o realizar una cirugía bariátrica para disminuir el riesgo de complicaciones. Se desconoce si las medidas higiénico-dietéticas nombradas tiene impacto o beneficio en aquellas mujeres que tienen síndrome de ovario poliquístico con peso normal. (p. 17)

Finalmente, Tanbo et al (2018), plantea que una disminución constante de peso parece ser más importante que la cantidad real de peso perdido e incluso ejercicio moderado sin la pérdida de peso concomitante parece mejorar la tasa de ovulación. La medicación para la pérdida puede tener un efecto aditivo, lo que resulta en la ovulación y concepción. Una pérdida de peso dramática, como la que se observa después de una cirugía, tiene un efecto sustancial sobre las alteraciones metabólicas y endocrinas en el SOP y, además, tiene un efecto beneficioso sobre la infertilidad anovulatoria relacionada con el SOP. Por otro lado, existe un riesgo para las deficiencias nutricionales después de dicha cirugía y durante el embarazo el riesgo de descendencia pequeña para la edad gestacional y posiblemente perinatal; de este modo la muerte aumenta mientras que el riesgo de diabetes gestacional y descendencia grande para la edad gestacional disminuye.(p. 1163)

Evaluación Endometrial

En lo referente a la evaluación endometrial, Silva (2010) plantea que teniendo en cuenta los desbalances hormonales secundarios a la disfunción ovulatoria del SOP, el endometrio debe ser evaluado adecuadamente previo al inicio de tratamientos con fines reproductivos. En muchas ocasiones el endometrio sometido a niveles elevados de estradiol y sin contraposición de progesterona presenta un desarrollo anormal incluyendo hiperplasia endometrial, formación de pólipos hiperplásicos y eventualmente, cáncer de endometrio. (p. 391)

Del mismo modo, el autor también indica que si la imagen ecográfica del endometrio aparece normal: en cuanto a grosor y textura, no es necesario evaluaciones adicionales. En caso de encontrarse con un endometrio anormalmente grueso o con imágenes complejas en su interior, debiera tratarse con progestágenos cíclicos por un tiempo y de persistir imágenes anormales, complementar el estudio con una biopsia endometrial o histeroscopia diagnóstica (Silva, 2010, p. 391).

Aunado a lo anterior, existe evidencia preliminar de que la hiperinsulinemia puede alterar la expresión de moléculas de adhesión en la ventana de implantación en el endometrio. Por otro lado, la disminución de la insulina con metformina permite restablecer niveles normales de glicodelina e IGFBP-1 y, mejorar vasculatura y flujo sanguíneo uterino durante la fase lútea, creando un ambiente endometrial más adecuado para la implantación y mantención de un embarazo (Silva, 2010, pp. 391-392).

Inducción de la Ovulación

Dado que el 70% de las mujeres con síndrome de ovario poliquístico tienen anovulación u oligoovulación, Cunha y Póvoa (2021) plantean que la inducción de la ovulación es la piedra angular del tratamiento de las mujeres con síndrome de ovario poliquístico que padecen infertilidad. (p. 2)

Así también, Centeno (2016), señala que el gran problema de la utilización de fármacos inductores de la ovulación es el incremento de las gestaciones múltiples y el riesgo de aparición del síndrome de hiperestimulación ovárica, por lo cual los objetivos del tratamiento son:

- Inducir la ovulación que concluya en embarazo evolutivo.
- Minimizar la incidencia de abortos.
- Prevenir las gestaciones múltiples.
- Minimizar el riesgo de Síndrome de Hipersensibilización Ovárica. (p. 49)

Por su parte, Winnykamien et al. (2017), describen que en una mujer con SOP que no logra embarazo luego de 6-12 meses de relaciones sexuales no protegidas, a pesar de suponer que la causa es la oligoanovulación, es obligatorio evaluar la indemnidad del tracto genital a través de una histerosalpingografía (HSG) y descartar factor masculino mediante la evaluación andrológica(pp. 17-18), concordando con Cunha y Póvoa (2021) las cuales argumentan que en mujeres con Síndrome de Ovario Poliquístico e infertilidad debido a la anovulación sola con

análisis de semen normal, se debe considerar la prueba de permeabilidad tubárica mediante histerosalpingografía o histerosonosalpingografía antes de la inducción de la ovulación en mujeres en las que se sospecha infertilidad tubárica. La patología tubal es un factor causal en el 20% de las parejas subfértiles. El informe de evidencia de la OMS sobre el tratamiento de la infertilidad en el síndrome de ovario poliquístico considera la evaluación de la permeabilidad tubárica en el estudio de la infertilidad. (p. 3)

De acuerdo con Botti et al. (2016), 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 gonadotrofinas. (p.139)

Moduladores Selectivos del Receptor de Estrógeno: Citrato de Clomifeno y Tamoxifeno.

Citrato de Clomifeno.

De acuerdo con Cunha y Póvoa (2021) el citrato de clomifeno es un modulador selectivo del receptor de estrógeno considerado, durante muchos años, la primera opción de tratamiento para la inducción de la ovulación en mujeres con Síndrome de Ovario Poliquístico. El citrato de clomifeno actúa como un anti-estrógeno, bloqueando los receptores de estrógeno en el hipotálamo, lo que da como resultado un aumento en la amplitud del pulso de la hormona liberadora de gonadotropina y, posteriormente, un aumento en la producción de la hipófisis anterior de la hormona estimulante del folículo y la hormona luteinizante, estimulando así la maduración final de los folículos. (p. 3)

Así mismo, el efecto antiestrogénico también puede afectar al endometrio y al moco cervical, con supresión de la proliferación endometrial, inhibiendo así potencialmente la implantación. Cunha y Póvoa (2021) describen que los efectos secundarios del citrato de clomifeno incluyen sofocos, náuseas, sensibilidad en los senos, mareos y visión borrosa. (p. 4)

Por otro lado, se describe que el citrato de clomifeno induce la ovulación en 70% a 90% de las pacientes, pero la tasa de embarazo es menor (30% a 40%). Kafy y Tulandi (2007) describieron un aumento de embarazo gemelar y trillizos con citrato de clomifeno (5% a 7% y 0,3%, respectivamente), por lo tanto, se debe realizar un seguimiento con ultrasonido para detectar el desarrollo multifolicular (Cunha y Póvoa, 2021, p. 4), mientras que Winnykamien *et al* (2017) plantean que con este tratamiento la respuesta ovulatoria es positiva hasta en el 80% de las mujeres

con una tasa de nacidos vivos que oscila entre el 30 y 60% en 6 ciclos y que el riesgo de embarazo múltiple es del 6-7% y el síndrome de hiperestimulación ovárica inferior al 1%; por lo tanto sería de buena práctica realizar monitorización ecográfica.(p. 18)

De acuerdo con Balen et al. (2016), aproximadamente el 75% de los embarazos que ocurren con citrato de clomifeno lo hacen en los primeros tres ciclos de tratamiento y una pocos ocurren después de seis ciclos. Sin embargo, aproximadamente el 15% de los pacientes con Síndrome de Ovario Poliquístico no responden al tratamiento. Si no se logra la ovulación después de 2 ciclos, la dosis puede aumentar gradualmente a 100 a 250 mg / d. Si la ovulación aún no ocurre, se documenta la resistencia a citrato de clomifeno.(p. 695) Los factores de riesgo de resistencia incluyen obesidad, resistencia a la insulina e hiperandrogenemia. (Cunha y Póvoa, 2021, p. 5)

Por su parte, Centeno (2016) define la resistencia al citrato de clomifeno como la incapacidad de ovular en la paciente tratada con citrato de clomifeno, sin respuesta al tratamiento y falla al citrato de clomifeno como aquel grupo de pacientes que logran ovular más no concebir.(p. 49)

Las guías actuales basadas en evidencia proponen el uso de citrato de clomifeno, como terapia de segunda línea, en mujeres con Síndrome de Ovario Poliquístico con infertilidad anovulatoria y sin otros factores de infertilidad para mejorar las tasas de ovulación y embarazo. (Cunha y Póvoa, 2021, p. 5), pero como señala Fonseca (2018) se utiliza únicamente en pacientes con niveles basales normales de FSH y estradiol. (p. 13)

Según Cunha y Póvoa, (2021), el tratamiento estándar suele ser una dosis de 50 mg/d durante 5 días, comenzando el día 2 al 5 del ciclo (p. 4), aunque Botti et al. (2016), plantean que desde el 3ro a 5to día del ciclo o del sangrado post-deprivación. En caso de falta de respuesta, los autores recomiendan aumentar la dosis en ciclos subsiguientes. La dosis máxima recomendada es de 150 mg. (p. 139)

Cabe destacar que Botti et al. (2016) mencionan 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 (p. 139), sin embargo, Fonseca (2018) plantea que no se recomienda más de tres ciclos, si se valora la posibilidad de continuarlo por máximo seis ciclos, se prefiere asociar otro medicamento (p. 13), coincidiendo con Pacheco (2008) (p. 146), aunque Pérez y Martoto (2018) recomiendan una exposición máxima de 12 ciclos en una paciente, antes de asociar otro medicamento. (p. 7)

De acuerdo con Botti et al, (2016) 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 (p. 139) sin embargo, Centeno (2016) describe que el tamaño folicular idóneo para hacer disparo ovulatorio oscila entre 20 a 24 mm (p. 49). Los criterios de cancelación son: en caso de descarga con hCG, cancelar ante la presencia de más de 2-3 folículos (Botti et al., 2016, p. 139)

Adicionalmente a lo descrito, Centeno (2016) recomienda que debe incorporarse el uso de estrógenos vía oral o transdérmicos por el efecto antiestrogénico a nivel endometrial. Ej.: valerato de estradiol oral 2 gramos diarios desde el inicio del CC, que puede mantenerse o incrementarse a 4 g/día. (p. 49)

Por otra parte, en mujeres con síndrome de ovario poliquístico que son resistentes al citrato de clomifeno, el citrato de clomifeno podría combinarse con metformina. La terapia combinada puede tener un papel útil, sugerido por una revisión Cochrane reciente de Morley et al, que encontró una mejor tasa de embarazo clínico y ovulación con metformina y citrato de clomifeno versus citrato de clomifeno sola, a pesar de que no hay diferencias significativas entre los grupos en las tasas de nacidos vivos (Cunha y Póvoa, 2021, p. 5). Sin embargo, el citrato de clomifeno es preferido a la metformina como agente inductor de la ovulación en mujeres con SOP y obesidad (IMC ≥ 30 kg/m2) donde existe factor anovulatorio sin ningún otro presente (Carmona et al., 2019, p. 8).

El uso de dexametasona en dosis nocturnas permite suprimir parcialmente la síntesis de andrógenos suprarrenales y favorecer la respuesta ovulatoria al citrato de clomifeno en pacientes con dehidroepiandrosterona sulfato elevado. (Silva, 2010, p. 392)

Tamoxifeno.

El tamoxifeno es otro de los moduladores selectivos del receptor de estrógenos y es químicamente muy similar al citrato de clomifeno. Aunque su indicación principal es el tratamiento adyuvante del cáncer de mama, también se ha utilizado para la inducción de la ovulación. (Tanbo et al., 2018, p. 1164)

En cuanto a lo referente a la ovulación y embarazo las tasas parecen ser comparables al citrato de clomifeno. Como un agente para la inducción de la ovulación, el tamoxifeno debería, al menos en teoría, tener una ventaja sobre el citrato de clomifeno, porque no parece tener el posible

efecto adverso en el endometrio como se observó con citrato de clomifeno. De este modo, el tamoxifeno como sustituto del citrato de clomifeno se puede utilizar en dosis de 20 a 40 mg y se administra de la misma manera. (Tanbo et al., 2018, p. 1164)

Inhibidores de la Aromatasa: letrozol.

Con respecto a los inhibidores de aromatasa, Cunha y Póvoa (2021), indican que la enzima aromatasa es responsable de la conversión de andrógenos a estrógenos. El letrozol es el inhibidor de la aromatasa selectivo no esteroideo de tercera generación más utilizado para la inducción de la ovulación. El letrozol suprime la secreción de estradiol ovárico. Debido a la liberación de la retroalimentación negativa sobre el hipotálamo y al aumento temporal de andrógenos intraováricos, se produce un aumento en la secreción hipofisaria de la hormona folículo estimulante y sensibilidad folicular a la hormona folículo estimulante, con la consiguiente mejora de las tasas de ovulación. (p. 5)

Según Mejías (2015), el letrozol no se considera tratamiento de primera línea por lo que se 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 (p. 274). Es importante destacar que, el letrozol tiene una vida media relativamente corta (aproximadamente 45 horas) en comparación con el citrato de clomifeno, por lo que no se esperan efectos adversos en los tejidos diana de los estrógenos. (Cunha y Póvoa, 2021, p. 7)

Cunha y Póvoa (2021) afirman que Mitwally y Casper (2001) describieron por primera vez el uso efectivo de letrozol para la inducción de la ovulación en mujeres con una respuesta inadecuada al citrato de clomifeno en 2001. Una revisión Cochrane reciente, de Franik et al. (2008), basada en evidencia de calidad moderada, encontró tasas más altas de nacidos vivos con letrozol en comparación con citrato de clomifeno, y basado en evidencia de alta calidad, también encontró tasas similares de síndrome de hiperestimulación ovárica con letrozol o citrato de clomifeno, y ninguna diferencia para aborto espontáneo o embarazo múltiple. Además, el riesgo de embarazo múltiple parece ser menor con letrozol, en comparación con citrato de clomifeno para su tasa de crecimiento monofolicular más alta (p. 7). Además, Winnykamien *et al* (2017) en obesas (IMC > 30 kg/m2) demostró ser superior al antiestrógeno en la tasa de nacidos vivos (p. 18).

Del mismo modo, los autores Cunha y Póvoa (2021) describen que el tratamiento estándar suele ser una dosis de 2,5 mg / día durante 5 días y que se puede incrementar hasta 7,5 mg (p. 7)

según Winnykamien *et al* (2017), comenzando el día 2 al 5 de un ciclo (espontáneo o inducido por progestina) (p. 18) sin embargo, Botti et al. (2016) considera que debe iniciar el 3ro a 5to día del ciclo o del sangrado post-deprivación. En caso de falta de respuesta, aumentar dosis en ciclos subsiguientes. (p. 139)

La ovulación se controla mediante seguimiento de folículos por ultrasonido. Cuando el folículo principal alcanza al menos 18 mm, la ovulación se puede desencadenar con gonadotropina coriónica humana (hCG) y seguir el coito programado. Se espera que la ovulación ocurra entre 36 y 48 horas después del desencadenamiento. Se debe advertir a las parejas que eviten las relaciones sexuales sin protección si hay más de 2 folículos maduros. Si no se logra la ovulación, la dosis se puede duplicar en el siguiente ciclo (Cunha y Póvoa, 2021, p. 7).

Por su parte, Centeno (2016) recomienda realizar un ultrasonido basal, entre los días 1 y 3 del ciclo; se debe encontrar una línea endometrial < 5 mm y ovarios con folículos < 10 mm; (p. 50) mientras que Botti et al. (2016) considera 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) (p. 139).

Así mismo, a los inhibidores de las aromatasas 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 citrato de clomifeno; y 3) además una vida media más corta (Mejías, 2015, p. 274).

Pese a lo anterior, la Administración de Alimentos y Medicamentos no ha aprobado oficialmente el uso de letrozol para el tratamiento de la infertilidad y la ovulación, sin embargo, las últimas guías basadas en evidencia proponen el uso de letrozol como el tratamiento farmacológico de primera línea para la inducción de la ovulación en mujeres con síndrome de ovario poliquístico, con infertilidad anovulatoria y ningún otro. factores de infertilidad, para mejorar la ovulación, el embarazo y las tasas de nacidos vivos (recomendación sólida basada en la

evidencia, calidad de la evidencia de baja a moderada). En este punto, el letrozol ha sido ampliamente estudiado y la seguridad en su uso está documentada (Cunha y Póvoa, 2021, p. 7).

Del mismo modo, Cunha y Póvoa, (2021) (p. 7) y Carmona et al. (2019) concuerdan en que el letrozol debe considerarse como tratamiento farmacológico de primera línea en mujeres con Síndrome de Ovario Poliquístico e infertilidad por anovulación y sin ningún otro factor acompañante para mejorar las tasas de ovulación, embarazo y nacido vivo. (p. 8)

Así también, para respaldar lo que dicen los expertos, se realizó un estudio para comparar el efecto del letrozol y del citrato de clomifeno 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 citrato de clomifeno (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 citrato de clomifeno (P <0,05) y en 17,1 % en las mujeres vueltas a tratar con letrozol después de la resistencia al citrato de clomifeno o el fracaso al tratamiento con citrato de clomifeno. 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 al citrato de clomifeno en comparación con citrato de clomifeno solo. Por lo que se concluye que el letrozol puede aumentar la fertilidad mediante la mejora de la receptividad endometrial en comparación con citrato de clomifeno solo (Mejías, 2015, p. 274).

Gonadotropinas.

De acuerdo con Cunha y Póvoa (2021) en las guías internacionales recientes, la terapia con gonadotropinas para la inducción de la ovulación en mujeres con Síndrome de Ovario Poliquístico anovulatorio continúa siendo recomendada como una opción de segunda línea en mujeres que han fracasado en la terapia de inducción de la ovulación oral de primera línea, incluidos los inhibidores de la aromatasa y los moduladores selectivos del receptor de estrógeno (p. 7), concordando con Winnykamien et al. (2017) y Carmona et al. (2019). Por su parte, según Fonseca (2018) las gonadotropinas se consideran de segunda línea por su costo, la necesidad de mayor monitoreo y sus efectos secundarios. (p. 13)

Ahora bien, Vanhauwaert (2021) agrega que las gonadotropinas pueden usarse como segunda línea o incluso como primera línea si se cuenta con la experiencia, la paciente es

debidamente informada acerca de los mayores costos, la necesidad de monitorización exhaustiva y las posibles complicaciones relacionadas a la ovulación multifolicular. (p. 170)

Las gonadotropinas existentes en el mercado son Gonadotropina Menopáusica Humana y Altamente purificada Gonadotropina Menopáusica Humana (75 UI hormona folículo estimulante +75 UI hormona luteinizante), Hormona Folículo estimulante urinaria (0,1 % de hormona Luteinizante) y Hormona Folículo estimulante recombinante (sin acción hormona Luteinizante). Durante mucho tiempo se demonizó el uso de Gonadotropia Menopausica Humana en el tratamiento del síndrome de ovario poliquístico, basándose en que desde el punto de vista fisiopatológico el síndrome de ovario poliquístico se acompaña frecuentemente de hipersecreción de hormona luteinizante en fase folicular inicial, lo que supondría que el añadir más hormona luteinizante exógena podría tener efectos deletéreos sobre la maduración folicular, provocando luteinizaciones prematuras, ovulaciones no controladas, más defectos de fase lútea, así como mayores tasas de abortos. Por otro lado, surgieron trabajos que describieron una eficacia superior de la hormona folículo estimulante recombinante frente a la urinaria en la inducción de la ovulación en casos de síndrome de ovario poliquístico, lo que hacía a la hormona folículo estimulante recombinante la gonadotropina ideal en estos casos. Trabajos posteriores han demostrado que no existen diferencias en cuanto a la tasa de ovulación y embarazo entre las distintas gonadotropinas existentes en el mercado (Centeno, 2016, p. 51).

En los pacientes con síndrome de ovario poliquístico, las gonadotropinas se asocian con un mayor riesgo de síndrome de hiperestimulación ovárica y embarazos múltiples, por lo que solo deben ser utilizadas por médicos que tengan la formación y la experiencia necesarias. La hormona folículo estimulante exógena estimula la proliferación de células de la granulosa y el crecimiento folicular. El objetivo es promover el crecimiento y desarrollo de un solo folículo. Las diferentes preparaciones de gonadotropina, hormona folículo estimulante o gonadotropina menopáusica humana parecen ser igualmente efectivas, sin diferencias significativas en la tasa de nacidos vivos, tasa de embarazo clínico, tasa de embarazo múltiple, tasa de aborto espontáneo o incidencia de Síndrome de hiperestimulacion ovárica (Cunha y Póvoa, 2021, pp. 7-8).

De este modo, para prevenir la hiperestimulación y minimizar el desarrollo multifolicular, se prefieren los protocolos de aumento o disminución de dosis bajas. En el protocolo escalonado de dosis baja, se utilizan dosis iniciales bajas de gonadotropinas, después de la menstruación, comenzando con 37,5 a 75 UI / d, y aumentando en pequeños incrementos de 25 a 37,5 UI después

de 7 días o más si ningún folículo> 10 mm se ha desarrollado. Al mismo tiempo, la ecografía proporciona una medición del desarrollo folicular y, por lo general, debe realizarse después de los primeros 4 a 5 días de tratamiento y en intervalos posteriores de 1 a 3 días según la respuesta. Aunque es típico un total de 7 a 12 días de tratamiento, es posible que se requieran duraciones más largas del tratamiento. Por su parte, en el protocolo de reducción, se utilizan altas dosis iniciales de gonadotropinas y luego se reducen a la mitad durante el reclutamiento y el crecimiento del folículo, con el objetivo de imitar los cambios fisiológicos de la hormona folículo estimulante endógena. Para reducir el embarazo múltiple, se requiere un seguimiento cuidadoso del desarrollo folicular mediante ecografía. En pacientes con> 2 folículos ≥ 16 mm o ≥ 3 folículos de tamaño intermedio, se debe considerar la cancelación del ciclo. En el desarrollo multifolicular, la conversión a fertilización in vitro (FIV) también puede ser una opción. Una vez que se ha desarrollado un folículo maduro, se administra hormona gonadotropina coriónica humana exógena para estimular la ovulación seguida de coito programado o inseminación intrauterina. Actualmente, no hay datos suficientes sobre mujeres con Síndrome de Ovario Poliquístico para recomendar el apoyo lúteo con progesterona (Cunha y Póvoa, 2021, p. 8).

Con respecto a lo anterior, los autores Botti et al. (2016) recomiendan comenzar con 37,5 a 75 UI diarios en forma consecutiva, comenzando el 3ro a 5to día del ciclo o del sangrado post-deprivación. Además, 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) (p. 139).

Así mismo, las gonadotropinas pueden utilizarse por sobre el citrato de clomifeno combinado con metformina para la inducción de la ovulación en mujeres con factor anovulatorio, resistencia al clomifeno y sin ningún otro factor acompañante para mejorar las tasas de ovulación, embarazo y nacido vivo según Carmona et al. (2019, p. 8).

Por su parte, Cunha y Póvoa (2021) mencionan que cuando se trata de la terapia combinada con metformina, los autores Bordewijk et al (2017), encontraron una tasa acumulada de nacidos vivos más alta en comparación con la hormona folículo estimulante sola, y evidencia insuficiente sobre las tasas de embarazo múltiple y otros eventos adversos. Palomba et al. (2014), demostraron

que la administración de metformina aumenta significativamente las tasas de nacidos vivos y de embarazo y reduce la tasa de cancelación. Las pautas internacionales sugieren la adición de metformina a la estimulación con gonadotropinas para mejorar las tasas de ovulación, embarazo y nacidos vivos (p. 8), así como Carmona et al. (2019) que afirman que esta combinación de gonadotropinas y metformina mejora las tasas de ovulación, embarazo y nacido vivo (p. 8).

En resumen, Costello et al. (2019) plantean que las gonadotropinas podrían usarse como tratamiento de segunda línea cuando el tratamiento farmacológico de primera línea ha fracasado y son más efectivas que la metformina combinada con citrato de clomifeno en mujeres con resistencia al citrato de clomifeno. La adición de metformina a las gonadotropinas podría considerarse en mujeres con resistencia de citrato de clomifeno. Las gonadotropinas también podrían considerarse como tratamiento farmacológico de primera línea, donde es más eficaz que el citrato de clomifeno (mujeres sin tratamiento previo), en presencia de monitorización ecográfica, tras recibir asesoramiento sobre el coste y el riesgo potencial de embarazo múltiple (p. 5).

Metformina.

Citando a Cunha y Póvoa (2021), la metformina es un sensibilizador a la insulina, de la clase de las biguanidas, comúnmente utilizado como tratamiento antihiperglucémico de primera línea para la diabetes tipo 2. La metformina aumenta la captación de glucosa en la periferia, aumenta la sensibilidad a la insulina en el hígado y los tejidos periféricos e inhibe la gluconeogénesis hepática, por lo que reduce los niveles de glucosa en sangre sin causar hipoglucemia. Directamente en el ovario, la metformina reduce la producción de andrógenos por las células de la teca, disminuyendo la actividad del citocromo P450c17a ovárico y la expresión de la proteína reguladora aguda esteroidogénica. El hiperandrogenismo ovárico es responsable de la anovulación y la atresia folicular prematura, por lo que la metformina puede, en teoría, tener un efecto estimulante de la ovulación (p. 8).

Además, el uso de metformina en las pacientes SOP durante el embarazo reduce el riesgo de aborto, parto prematuro, síndrome hipertensivo del embarazo, diabetes gestacional y restricción de crecimiento intrauterino (Vanhauwaert, 2021, p. 170).

Morley et al. (2017), los cuales son citados en Cunha y Póvoa (2021), explican que en una revisión reciente de Cochrane, encontraron que la metformina sola en comparación con el placebo puede tener tasas más altas de ovulación, embarazo clínico y nacidos vivos, pero la superioridad al citrato de clomifeno sola fue poco concluyente (p. 8), sin embargo Azzis (2018) describe que la metformina no debe utilizarse como agente de primera línea para la inducción de la ovulación en pacientes infértiles con SOP porque es mucho menos efectiva que el clomifeno (p. 16).

Así también, las nuevas pautas internacionales sugieren que la metformina se puede usar sola en mujeres con síndrome de ovario poliquístico, pero se debe informar a las pacientes que existen agentes de inducción de la ovulación más efectivos, al mismo tiempo, las dosis utilizadas, solas o en combinación, suelen oscilar entre 1500 mg y 1700 mg / d, divididas en 2 a 3 dosis, para estudios de no fertilidad. La metformina puede causar efectos adversos gastrointestinales leves, autolimitados, que pueden minimizarse comenzando con una dosis baja de 500 mg y aumentando semanalmente hasta una dosis máxima de 1500 mg, dentro de los síntomas más frecuentes se encuentran el malestar abdominal, diarrea, náuseas y vómitos, asociados con una pérdida de peso moderada (Cunha y Póvoa, 2021, pp. 8-9).

Según Winnykamien et al. (2017), la metformina aumentaría la tasa de ovulación y embarazo versus placebo y en el caso de la tasa de nacidos vivos, el beneficio sería marginal. No se pudo demostrar su superioridad sobre el clomifeno ni tampoco disminuir la tasa de abortos. Por eso, las sociedades científicas europeas y americanas no sugieren su uso como inductor de la ovulación, pero sí para el tratamiento de la intolerancia a la glucosa en mujeres que buscan gesta o para prevenir el Síndrome de Hiperestimulación ovárica en caso de tratamiento de alta complejidad. Por el contrario, algunos autores incluso algunas sociedades científicas como la de Australia sugieren su uso como segunda línea de tratamiento en mujeres SOP no obesas, o asociada al clomifeno en aquellas consideradas “resistentes” a la terapia antiestrogénica. A pesar de sus efectos adversos gastrointestinales y de ser menos eficaz como inductor de la ovulación, destacan su fácil accesibilidad, la seguridad en el embarazo (clase B), la mejoría de los marcadores metabólicos y el menor o casi inexistente riesgo de embarazo múltiple (p. 18).

Por su parte, Rocha et al. (2019) plantean que no hay evidencia concluyente sobre si la asociación de metformina con citrato de clomifeno difiere del citrato de clomifeno sola en las tasas de nacidos vivos. Esto tiene sentido, ya que la adición de metformina al citrato de clomifeno aumenta las tasas de ovulación y de embarazo clínico, pero también la tasa de aborto espontáneo

en comparación con el citrato de clomifeno solo. En mujeres resistentes al citrato de clomifeno, la evidencia limitada sugiere que agregar metformina puede aumentar la tasa de embarazo. Mantener la metformina durante la gestación no parece prevenir los resultados adversos y, de hecho, puede aumentar el riesgo de sobrepeso en el futuro en la descendencia (p. 7).

Mientras que Centeno (2016) relata que en un reciente informe se afirma que la asociación de metformina al citrato de clomifeno ha demostrado una mejor tasa de ovulación y de gestación, sobre todo en las pacientes obesas y resistentes al citrato de clomifeno, pero no mejoran la tasa de niños nacidos vivos. Este metanálisis ha puesto en duda la utilidad de la metformina en el síndrome de ovario poliquístico; ademas expresa que otros autores justifican el uso de metformina, ya que disminuye los casos de síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO) en fertilización in vitro, describiéndose además una menor tasa de gestación múltiple y abortos con su uso (p. 49).

De acuerdo con Carmona et al. (2019), la metformina puede utilizarse como monoterapia en mujeres con síndrome de ovario poliquístico con infertilidad anovulatoria y sin ningún otro factor acompañante para mejorar las tasas de ovulación, embarazo y nacido vivo, aunque debe explicarse que existen otros agentes inductores de ovulación mucho más efectivos (p. 8).

Si la metformina se utiliza para la inducción de la ovulación en mujeres con Síndrome de Ovario Poliquístico y obesidad (IMC ≥ 30kg/m2) con infertilidad anovulatoria y sin ningún otro factor acompañante, se puede combinar con citrato de clomifeno para mejorar las tasas de ovulación, embarazo y nacido vivo (Carmona et al., 2019, p. 8).

Podríamos resumir diciendo que en casos seleccionados: pacientes obesas, resistentes al citrato de clomifeno, con resistencia a la insulina y cuando se va a realizar fertilización in vitro/inyección intracitoplasmática de espermatozoides, estaría bien indicada la asociación de metformina al tratamiento.

Con respecto a lo anterior, Mejías (2015) evalúa el pretratamiento con metformina durante 3 meses antes de la FIV/inyección intracitoplasmática de esperma (FIV / ICSI) y aunque el papel de la metformina para la inducción de la ovulación en el síndrome de ovario poliquístico 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 (p. 273).

En resumen, la metformina combinada con citrato de clomifeno podría usarse como tratamiento farmacológico de primera línea ya que es más eficaz que la metformina sola y el citrato de clomifeno solo (Costello et al., 2019, p. 3).

Tratamientos de Alta Complejidad

Para mujeres infértiles que son resistentes al tratamiento farmacológico se les conoce como de alta complejidad, se les brinda tratamiento especializado de reproducción asistida. En Costa Rica existe un Manual de Procedimientos de la Unidad de Medicina Reproductiva de Alta Complejidad en la Red de Servicios de Salud de la CCSS UMRAC, para este grupo de pacientes.

Tecnologías de Reproducción Asistida (ART)

Dentro de las tecnologías de reproducción asistida, principalmente se encuentran la Fertilización in vitro, la Inyección intracitoplasmática de espermatozoides y la maduración in vitro (MIV), las cuales tienen un papel en el Síndrome de Ovario Poliquístico cuando no responden a la inducción farmacológica de la ovulación o si existen otras indicaciones como daño tubárico o infertilidad por factor masculino. Dada la falta de evidencia, en los pacientes con Síndrome de Ovario Poliquístico, no se favorece ninguna tecnología de reproducción asistida en las guías internacionales actuales (Cunha y Póvoa, 2021, p. 9).

Fertilización In Vitro ± Inyección Intracitoplasmática de Espermatozoides.

La fertilización in vitro, con o sin inyección intracitoplasmática de espermatozoides, se recomienda como tratamiento de tercera línea o en presencia de otros factores de infertilidad (recomendación condicional de consenso clínico). El metaanálisis de Heijnen et al. (2006) encontró una probabilidad similar de embarazo o nacimiento vivo por ciclo de fertilización in vitro iniciado entre mujeres con síndrome de ovario poliquístico y sin síndrome de ovario poliquístico (Cunha y Póvoa, 2021, p. 9).

Las mujeres con síndrome de ovario poliquístico que requieren fertilización in vitro ± inyección intracitoplasmática de espermatozoides, tienen un riesgo significativamente mayor de desarrollar síndrome de hiperestimulación ovárico debido a una respuesta excesiva a la estimulación con hormona folículo estimulante. Se debe preferir un protocolo de antagonista de hormona liberadora de gonadotropina sobre un protocolo de agonista, como una alternativa simple

más segura para reducir la duración de la estimulación, la dosis total de gonadotropina y la incidencia de síndrome de hiperestimulación ovárica (Cunha y Póvoa, 2021, p. 9).

El agonista de hormona liberadora de gonadotropina versus hormona gonadotropina coriónica humana para la activación de ovocitos demostró ser eficaz para reducir el síndrome de hiperestimulación ovárica. Como esto tiene un impacto negativo en los resultados del embarazo en los ciclos autólogos, se puede seguir con un programa de "congelación total" (es decir, la transferencia de embriones no se realiza en el ciclo autólogo fresco). La transferencia de embriones congelados se realiza en un ciclo posterior. La estrategia es beneficiosa para los resultados del embarazo en pacientes de alta respuesta con 15 o más ovocitos recuperados (Cunha y Póvoa, 2021, p. 9).

Así mismo, la fase inicial de fertilización in vitro ± inyección intracitoplasmática de espermatozoides comprende hiperestimulación ovárica para permitir el reclutamiento de múltiples folículos. Para ello, el protocolo suele incluir la coadministración de análogos de hormona liberadora de gonadotropina y gonadotropinas. En mujeres con síndrome de ovario poliquístico que se someten a fertilización in vitro ± inyección intracitoplasmática de espermatozoides, no parece haber diferencia entre el uso de hormona de estimulación folicular recombinante o urinaria y ningún beneficio. en la adición de un suplemento de hormona luteinizante exógeno (Cunha y Póvoa, 2021, p. 9).

Según la base de datos Cochrane de revisión sistemática, los médicos deben considerar el tratamiento con metformina antes y durante un ciclo de tecnología de reproducción asistida para mujeres con síndrome de ovario poliquístico para reducir las tasas de síndrome de hiperestimulación ovárica en los ciclos de Tecnologías de reproducción asistida (Cunha y Póvoa, 2021, p. 9).

Por otro lado, existe un estudio que compara los resultados del uso de anticonceptivos como pre tratamiento asociado al uso de citrato de clomifeno en ciclos de estimulación mínima previo a realizarse una fertilización in vitro y ciclos de fertilización in vitro estimulados. En dicho estudio encontraron que la transferencia múltiple de embriones mejora significativamente las tasas de embarazo en fertilización in vitro mínimamente estimulados en comparación con la fertilización in vitro sin estimulación. 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 (Mejías, 2015, pp. 275-276).

En resumen, Costello et al. (2019) plantea que en ausencia de una indicación absoluta para la FIV / ICSI, a las mujeres con SOP e infertilidad anovulatoria se les podría ofrecer FIV / ICSI como terapia de tercera línea cuando las terapias de inducción de la ovulación de primera o segunda línea hayan fracasado. Se prefiere el protocolo de antagonista de GnRH sobre el protocolo largo de agonista de GnRH. La terapia adjunta con metformina podría usarse para mejorar el resultado clínico si se usa el protocolo prolongado de agonistas de GnRH. Se podría considerar la estrategia de FET electiva (p. 6).

Maduración In Vitro.

Cunha y Póvoa (2021), mencionan que la maduración in vitro comprende la recuperación de ovocitos inmaduros de los folículos antrales, seguida de las etapas finales in vitro de maduración de la meiosis, con los aditivos de medios de cultivo adecuados. Dado que no se necesita estimulación con gonadotropina humana exógena para la técnica de maduración in vitro, el riesgo de síndrome de hiperestimulación ovárica es considerablemente menor, incluso excluido, en comparación con la técnica de fertilización in vitro estándar (p. 10) concordando con Centeno (2016). Este es un beneficio clave, ya que los pacientes con síndrome de ovario poliquístico tienen un mayor riesgo de síndrome de hiperestimulación ovárica debido a sus recuentos elevados de folículos antrales. Además, los niños concebidos después de la maduración in vitro no se ven afectados negativamente (Cunha y Póvoa, 2021, p. 10).

Las tasas de éxito, para los nacidos vivos, después de la maduración in vitro, siguen siendo más bajas que las de la fertilización in vitro tradicional, pero parecen haber mejorado en los últimos años. Una revisión Cochrane reciente no encontró evidencia de buena calidad para apoyar la recomendación de maduración in vitro en lugar de fertilización in vitro / inyección intracitoplasmática de espermatozoides. Asimismo, las guías internacionales, dada la falta de evidencia, no favorecen a la maduración in vitro frente a otras opciones (Cunha y Póvoa, 2021,p. 10).

Perforación de Ovario Laparoscópica.

Como plantean Carmona et al. (2019) y Costello et al. (2019), la cirugía laparoscópica ovárica puede considerarse tratamiento de segunda línea en mujeres con síndrome de ovario poliquístico que son resistentes al clomifeno y presentan infertilidad anovulatoria sin otro factor acompañante (p. 9), al mismo tiempo los autores Cunha y Póvoa, (2021) mencionan que este es un abordaje quirúrgico mínimamente invasivo, la perforación ovárica laparoscópica, puede ser una opción para la inducción de la ovulación (p. 10).

Por su parte, Centeno (2016) menciona que se han descrito 80 % -90 % de ovulación y 60 % -70 % de gestaciones, evitando los embarazos múltiples y las hiperestimulaciones ováricas que producen los tratamientos con gonadotropinas. (p. 53)

Según Cunha y Póvoa (2021), la técnica más utilizada es la de realizar de 5 a 10 perforaciones en la superficie del ovario, de forma bilateral, utilizando energía monopolar (p. 10) , mientras que Centeno (2016) plantea que la perforación de ovario laparoscópica por diatermia láser consiste en realizar 4 – 10 punciones en cada ovario con una profundidad de 4 -10 mm (p. 53) coincidiendo con Fonseca (2018). Aunque también, Mejías (2015) menciona que este procedimiento consiste en el uso de láser o electrocauterización para perforar múltiples agujeros (15-20 aprox.) en la superficie y el estroma del ovario (p. 274).

El mecanismo más sugerido por el cual la perforación ovárica laparoscópica conduce a la restauración de la función ovulatoria es aquel donde la destrucción del tejido productor de andrógenos, representado en el ovario por las células de la teca, conduce a una disminución en la producción de andrógenos ováricos, así como la reducción de los niveles de andrógenos periféricos, con la consiguiente menor conversión a estrógenos. Como resultado, una retroalimentación negativa reducida de los estrógenos en el hipotálamo conduce a una caída en los niveles de hormona luteinizante y un aumento en los niveles de hormona folículo estimulante, restableciendo apropiadamente la estimulación de los folículos. Además, dentro del ovario, el ambiente se vuelve predominantemente estrogénico, lo que promueve la maduración folicular y la ovulación posterior (Cunha y Póvoa, 2021, p. 10).

De acuerdo con Cunha y Póvoa (2021), el abordaje quirúrgico tiene algunas ventajas, en comparación con la terapia médica, como un menor riesgo de síndrome de hiperestimulación ovárica y embarazo múltiple, menores tasas de cancelación del ciclo en pacientes que luego se someten a fertilización in vitro y, posteriormente, menores costos directos e indirectos (p. 10) ;

además según Azzis (2018) este puede provocar un embarazo espontáneo o mejorar la respuesta a los agentes ovulatorios orales (p. 16).

Según Pacheco (2008), este tratamiento parece efectivo en alrededor de 50% de los casos, por lo que se requiere añadir la inducción de la ovulación, con citrato de clomifeno, unas seis semanas después de la intervención. No se recomienda usar gonadotropinas, salvo hasta seis meses después (pp. 146-147).

Por otro lado, una revisión Cochrane de Farquhar et al. (2012), no encontró diferencias significativas entre la perforación ovárica laparoscópica y la terapia médica en las tasas de embarazo, aborto espontáneo o síndrome de hiperestimulacion ovárica (Cunha y Póvoa, 2021, p. 10).

Además, existe la preocupación de que esta técnica pueda causar una reserva ovárica disminuida y la formación de adherencias perianexiales. Por lo general, se recomienda una perforación unilateral, ya que "no hay evidencia de una diferencia significativa en las tasas de nacidos vivos, embarazo, ovulación o aborto espontáneo" en comparación con la perforación bilateral (Cunha y Póvoa, 2021, p. 10).

Los pacientes con sobrepeso u obesidad tienen un mayor riesgo de mal pronóstico y es más probable que desarrollen complicaciones. Abu Hashim et al. (2015) encontraron otros posibles predictores de malos resultados, como infertilidad a largo plazo, hiperandrogenismo marcado, niveles altos de hormona antimülleriana y niveles bajos de hormona luteinizante (Cunha y Póvoa, 2021, p. 10).

Así mismo, según Botti et al. (2016), este método quirúrgico tiene precisas indicaciones. Debe ser realizado en manos expertas para no provocar mayores lesiones en el ovario (p. 139).
Indicaciones de acuerdo a Botti et al. (2016):

- Falta de respuesta a los inductores de ovulación.
- Dificultades en el manejo de la inducción de la ovulación (p. 140).

<u>Indicaciones para pasar a tratamiento de alta complejidad</u>

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 (Botti et al., 2016, p. 140).
Sus indicaciones son:

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

Cirugía Bariátrica.

La cirugía bariátrica es la forma más eficaz de adelgazar. Atenúa la sintomatología clínica asociada al síndrome de ovario poliquístico, como la irregularidad menstrual, el hirsutismo y, posiblemente, la infertilidad. En pacientes que intentaban concebir después de una cirugía bariátrica, un metanálisis informó tasas de concepción espontánea de hasta el 58% (Cunha y Póvoa, 2021, p. 11).

También puede mejorar las comorbilidades como diabetes mellitus tipo 2, hipertensión y dislipidemia, y reducir el riesgo de preeclampsia, diabetes gestacional y descendencia grande para la edad gestacional en la población bariátrica. Por otro lado, la cirugía bariátrica tiene un riesgo potencial de deficiencias nutricionales, en el contexto de estados de malabsorción, este procedimiento también se ha asociado con gestaciones más cortas, mayor riesgo de descendencia pequeña para la edad gestacional y aumento de la mortalidad perinatal (Cunha y Póvoa, 2021, p. 11).

Por otro lado, Cunha y Póvoa, (2021) mencionan que las pautas internacionales sugieren que, con el fin de mejorar la fertilidad y los resultados del embarazo, la cirugía bariátrica debe considerarse una terapia experimental en mujeres con síndrome de ovario poliquístico (p. 11), sin embargo, Vanhauwaert (2021) enfatiza que no existe evidencia para recomendar la cirugía bariátrica como parte del tratamiento de la infertilidad en el síndrome de ovario poliquístico (p. 170). Se propone que la cirugía bariátrica podría considerarse en mujeres con síndrome de ovario poliquístico, que tienen un IMC $\geq$ 35 kg / m2 y que permanecen infértiles a pesar del tratamiento conservador durante un mínimo de 6 meses (Cunha y Póvoa, 2021, p. 11). Sin embargo, las pautas actuales sugieren que se debe considerar la cirugía bariátrica para pacientes con un IMC superior a 40 kg / m2 o un IMC superior a 35 kg / m2 en presencia de comorbilidades relacionadas con la obesidad, que se espera que disminuir con la reducción de peso, después del fracaso en la intervención de un estilo de vida estructurado (Balen et al., 2016, p. 696).

Según Balen et al. (2016), se sabe que la cirugía bariátrica mejora los marcadores de Síndrome de Ovario Poliquístico que influyen en fertilidad, incluyendo anovulación, hirsutismo, cambios hormonales, resistencia a la insulina, relaciones sexuales y libido. Si esto se traduce en una mejora materna y los resultados fetales siguen siendo un área de debate; pequeño para edad gestacional (PEG) y el parto prematuro han surgido como posibles complicaciones asociado con partos después de cirugía bariátrica (p. 696).

Tratamientos Experimentales

Inositol

Tanbo et al. (2018) refieren que el inositol es un alcohol de azúcar natural que consta de varios estereoisómeros que sirven, entre otros, como moléculas de señalización intracelular. El myo-inositol promueve la captación de glucosa y la actividad de hormona folículo estimulante, mientras el d-chiro-inositol mejora la síntesis de andrógenos estimulada por insulina en el ovario. Ambos efectos pueden afectar positivamente la función del ovario en el síndrome de ovario poliquístico. Varios estudios han investigado los posibles efectos clínicos del inositol en el síndrome de ovario poliquístico, y en una revisión sistemática incluidos cuatro ensayos controlados aleatorios y 100 pacientes, se encontró que el tratamiento con inositol aumentó significativamente la probabilidad de ovulación espontánea en comparación con placebo. El inositol está disponible como un suplemento de dieta sin receta, en tiendas naturistas. Las dosis utilizadas son para mioinositol 2 g y d-chiro-inositol 0,6 g, ambos tomados dos veces al día, y el tratamiento se informa que la duración es de entre 2 y 6 meses. Efectos adversos parece ser insignificante y limitado a una leve molestia abdominal, incluso con dosis seis veces superiores a las descritas habitualmente para el myo-inositol (pp. 1163-1164).

En los pacientes con SOP, un desequilibrio en la disponibilidad tisular de estos compuestos parece contribuir a la RI. Una depleción de IM y una sobrecarga de DCI en el ovario, debido al aumento de la actividad de la epimerasa, también parece afectar la calidad de los ovocitos. Hay algunos datos emergentes que sugieren que la suplementación con inositol en pacientes con SOP tiene beneficios sobre la tasa de ovulación y los perfiles metabólicos y hormonales. Pundir et al (2018) encontraron una mejora significativa en la tasa de ovulación y ciclos menstruales regularizados usando inositol, en comparación con placebo. Özay et al. (2017) encontraron que la administración de IM aumenta las tasas de embarazo clínico, reduce la dosis total de FSH y la

duración de la inducción de la ovulación. Sin embargo, 2 revisiones Cochrane recientes, de Showell et al (2018) y Morley et al. (2017), no encontraron evidencia de buena calidad para apoyar el uso de IM para mejorar la tasa de nacidos vivos y la tasa de embarazo clínico, y para disminuir la tasa de abortos espontáneos o la tasa de embarazos múltiples, para mujeres subfértiles con Síndrome de Ovario Poliquístico sometidos a FIV o inducción de la ovulación (Cunha y Póvoa, 2021, p. 11)

Sin embargo, Mejías (2015) plantea que solo el myo-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 (p. 277).

Actualmente, dada la falta de evidencia, las guías internacionales recomiendan que el inositol debe considerarse una terapia experimental en el SOP (Cunha y Póvoa, 2021, p. 11).

Así mismo, según Botti et al. (2016) con respecto a la incorporación del D-chiro-inositol y el Myo-inositol como tratamiento adyuvante, no hay suficiente evidencia a la fecha para recomendar su uso (p. 139).

Vitamina D.

El síndrome de ovario poliquístico y la deficiencia de vitamina D están asociados con la resistencia a la insulina. Un estudio encontró que la deficiencia de vitamina D en mujeres con síndrome de ovario poliquístico que se sometieron a estimulación ovárica para el tratamiento de la infertilidad se asoció con tasas significativamente disminuidas de ovulación, de embarazo y, en última instancia, con una menor probabilidad de nacidos vivos. De este modo, la prevalencia de insuficiencia o deficiencia de vitamina D en mujeres en edad reproductiva es del 45% al 90% (Cunha y Póvoa, 2021, pp. 11-12).

Debido a lo anterior, la suplementación con vitamina D puede recomendarse como un posible complemento terapéutico para la disfunción ovulatoria y los trastornos metabólicos observados en mujeres con síndrome de ovario poliquístico. Se necesitan ensayos controlados, prospectivos y aleatorizados para llegar a conclusiones definitivas con respecto al papel de la suplementación con vitamina D en la reproducción femenina (Cunha y Póvoa, 2021, p. 12).

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. (Mejías, 2015, p. 277)

Dexametasona

Algunos estudios sugieren que la adición de dexametasona al citrato de clomifeno mejora las tasas de ovulación y embarazo, sobre todo en pacientes Síndrome de Ovario Poliquístico-citrato de clomifeno 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. (Mejías, 2015, p.276)

Terapias Alternativas

Actualmente, el uso de la acupuntura para el tratamiento de la infertilidad en mujeres con SOP no está respaldado por pruebas de muy baja calidad disponibles. En lo que respecta a la medicina herbaria china, también existe evidencia preliminar de muy baja calidad sobre la mejora de los resultados de fertilidad (Cunha y Póvoa, 2021, p. 12).

El manejo del SOP implica enfocarse en aspectos como el soporte bio-psico-social, la educación preventiva, y el direccionamiento de factores psicológicos para un mejor estilo de vida, involucrando esencialmente cambios significativos en hábitos como la dieta y la realización de actividad física prescrita con su correspondiente acompañamiento profesional para garantizar la pérdida de peso; por ello los mismos autores afirman que el tratamiento debe ser integral, incluyendo consejería psicológica y participación en grupos de ayuda que permitan construir alternativas efectivas de afrontamiento a las diversas condiciones que afectan la calidad de vida en estas pacientes. (Gómez et al., 2015, p. 344).

Así mismo, en los estudios de Gómez et al. (2015) se menciona que a pesar del distrés psicológico y el deterioro en la calidad de vida en salud percibida por las pacientes con SOP, solo el 55% de ellas buscan ayuda profesional para la resolución de sus síntomas somáticos, pues otras consideran que los síntomas no merecen la suficiente atención, o identifican una pobre oferta de servicios de salud especializados y eficientes. Por ello en principio, para algunas pacientes, incrementar la percepción de riesgo puede contribuir a un aumento en la tasa de ejecución de conductas protectoras. El cambio de estilos de vida, en conjunto con una alta automotivación y autoimagen, potencia la reducción de riesgos metabólicos y psicosociales, así como también

mejora sus indicadores en salud sexual y reproductiva. Sin embargo, las intervenciones de este corte deben realizarse con precaución, dado que si estos indicadores son altos se reduce la motivación; por ende, es necesario intervenir el distrés para asegurar que dichas pacientes accedan a un adecuado manejo de la dieta y de la medicación (p. 344).

Aunado a lo anterior, una forma útil para la reducción del estrés y de los indicadores fisiológicos relacionados podría ser el Mindfulness que, aunque reporta buenos resultados en el bienestar percibido, necesita de más estudios que confirmen la posible generalización de dicho abordaje terapéutico a las pacientes con SOP. Del mismo modo, el establecimiento de programas dietarios con y sin acompañamiento de ejercicio aeróbico, contribuye a la reducción del peso, al aumento de un estado de ánimo funcional, y al mejoramiento de los indicadores de calidad de vida percibida en las pacientes con SOP. Por otra parte, el establecimiento de ofertas de acompañamiento psicosocial permite que las pacientes cuenten con espacios de manifestación de sus emociones, fortalecimiento de sus estrategias de afrontamiento a las situaciones asociadas a la enfermedad misma, y creación de vínculos sociales, todas ellas alternativas clave en el incremento de la autoimagen y la autoestima. De manera adicional, es importante incluir el fortalecimiento del autocontrol, por ejemplo, ante la ingesta de sustancias no avaladas por la comunidad médica, o de la posología sugerida, y realizar programas educativos, para que las pacientes elijan deliberadamente entre las diferentes opciones terapéuticas disponibles (Gómez et al., 2015, pp. 344-345).

Por último, es importante realizar acompañamiento a familiares, de manera que comprendan la situación y sirvan de apoyo material y emocional ante las crisis emocionales que la paciente pueda manifestar. El fortalecimiento de dichos vínculos posiblemente contribuya a evitar sensaciones de infelicidad, frustración y depresión, e incremente los niveles de optimismo, autoestima y bienestar social percibido. Sin embargo, el fortalecimiento del soporte social también debe hacerse con cautela, pues aunque contribuye a aspectos como la comprensión de la situación por otros pares, la construcción de lazos de confianza con los profesionales, la toma de decisiones frente a la participación en determinado tratamiento, y el ajuste en el manejo de los síntomas, en algunos individuos potencia una excesiva dependencia al grupo de apoyo, conllevando a un desapoderamiento hacia sus estilos de vida, en particular cuando las experiencias de los demás son negativas, lo cual les genera falta de identificación y desesperanza ante el tratamiento, y perciban

que sus necesidades no son satisfechas al participar de estas comunidades (Gómez et al., 2015, p. 345).

CAPÍTULO V
Conclusiones y Recomendaciones

Teniendo en cuenta los resultados obtenidos en la investigación, con base en una revisión bibliográfica, se obtuvo una serie de conclusiones y recomendaciones, las cuales dan respuesta a los objetivos específicos y el objetivo general de este estudio.

Sin embargo, para esta investigación se debe recalcar que en Costa Rica no existen protocolos nacionales por las entidades prestadoras de salud más importantes como lo son el Ministerio de Salud y la Caja Costarricense del Seguro Social y los protocolos existentes son de hospitales individuales y no nacionales, por esta razón se tuvo acceso de HOMACE únicamente a un protocolo de manejo para pacientes con Infertilidad primaria causada por síndrome de ovario poliquístico de alta complejidad conocido como UMRAC (Manual de Procedimientos de la Unidad de Medicina Reproductiva de Alta Complejidad en la Red de Servicios de Salud de la CCSS); probablemente este protocolo se utilice en otros centros pero los manejos no son uniformes.

Conclusiones

En respuesta al objetivo específico “Describir los tipos de manejo que existen para la infertilidad primaria causada por el síndrome de ovario poliquístico”, se concluye que en Costa Rica no existe un manual para el manejo de esta condición, no obstante, se adopta una conducta a seguir sobre el tratamiento que recomiendan la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva y Sociedad Europea de Reproducción Humana y Embriología.

Dicho tratamiento consiste en pasos a seguir: 1) Cambios en el estilo de vida (dieta y ejercicio). 2) Inductores a la ovulación (citrato de clomifeno, tamoxifeno, letrozol, gonadotropinas y metformina). 3) Tratamientos de alta complejidad (Fertilización in vitro con o sin inyección intracitoplasmática de espermatozoides, Maduración in vitro, Perforación de ovario laparoscopia, Cirugía Bariátrica). 4) Tratamientos experimentales (Inositol, Vitamina D y Dexametasona). 5) Terapias alternativas (Terapias psicológicas).

Para responder al segundo objetivo específico “Demostrar el uso de la metformina versus el citrato de clomifeno en pacientes con infertilidad primaria causada por el síndrome de ovario poliquístico”, se concluye que la metformina sola no debe utilizarse como tratamiento para inducción de la ovulación ya que este no es inductor si no un hipoglicemiante; desde el punto de

vista de la ovulación el agente de inducción como el citrato de clomifeno es más eficaces. El citrato de clomifeno es el tratamiento de primera línea en la inducción de la ovulación, pero la combinación con Metformina puede ser beneficioso en mujeres que son resistentes a citrato de clomifeno solo.

En pacientes con resistencia a la insulina o hiperinsulinemia, el uso de metformina en combinación con citrato de clomifeno o gonadotropinas y como coadyuvante en la terapia de Fertilización In Vitro ± Inyección intracitoplasmática de espermatozoides sigue siendo el mejor régimen recomendado.

De acuerdo a la investigación realizada se puede concluir que el tratamiento debe ser integral incluyendo soporte bio-psico-social; educación preventiva, consejería psicológica y participación en grupos de ayuda que permitan construir alternativas efectivas de afrontamiento a las diversas condiciones que afectan la calidad de vida en estas pacientes dando así respuesta al tercer objetivo específico el cual es "Considerar los diferentes tratamientos alternativos que existen para este tipo de pacientes"

También es importante realizar acompañamiento a familiares, de manera que comprendan la situación y sirvan de apoyo material y emocional ante las crisis emocionales que la paciente pueda manifestar. Sin embargo, el fortalecimiento del soporte social también debe hacerse con cautela, en algunos individuos potencia una excesiva dependencia al grupo de apoyo, conllevando a un desapoderamiento hacia sus estilos de vida.

Finalmente, para concluir y darle respuesta al cuarto objetivo "Explicar el impacto positivo que tiene el cambio de hábitos en el estilo de vida en estos pacientes", se sabe que los cambios en la dieta, la actividad física y los hábitos sociales, condicionan bienestar y mejoran la calidad de vida, siendo este el tratamiento de primera línea recomendado para mujeres con síndrome de ovario poliquístico que buscan fertilidad.

Asimismo, una dieta saludable y actividad física regular ayudan a reducir la resistencia a la insulina y el hiperandrogenismo, y a optimizar el desequilibrio hormonal, perfil lipídico y salud cardiovascular, además está demostrado, que aumenta la tasa de ovulación, de concepción espontánea, y disminuye la necesidad de fertilización asistida.

La pérdida de un 5% del peso corporal inicial podría restaurar la menstruación regular y mejorar la respuesta a los medicamentos que inducen la ovulación y la fertilidad.

Recomendaciones

- Realizar una guía nacional de manejo de infertilidad primaria causada por síndrome de ovario poliquístico de baja complejidad, por una de las entidades rectoras del país más importantes (CCSS o Ministerio de Salud) que permita estandarizar el manejo en todas las instituciones de salud del país.
- Se recomienda al personal de salud realizar un manejo integral, donde se abarque las áreas de nutrición, psicología, trabajo social, apoyo espiritual y darle un acompañamiento en todo el proceso.
- Fomentar la unión familiar en estas pacientes, ya que conforman un pilar fundamental de toda persona, para que brinden un apoyo a las parejas infértiles y así evitar afecciones en la salud mental como la infelicidad, frustraciones y depresión.
- Brindar educación tanto a la paciente como a los familiares para que comprendan el proceso y puedan elegir deliberadamente las diferentes opciones terapéuticas y así obtener un mayor apego al tratamiento.
- Se recomienda la vitamina D, inositol y dexametasona como tratamiento experimental para la disfunción ovulatoria y los trastornos metabólicos observados en las mujeres con Infertilidad primaria causada por síndrome de ovario poliquístico.

CAPÍTULO VI

Referencias Bibliográficas

Ablan C., Franklin. (2016). Fisiopatología del síndrome de ovario poliquístico. Revista de Obstetricia y Ginecología de Venezuela, 76(Supl. 1), S17-S24. Recuperado en 29 de junio de 2021, de http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0048-77322016000300005&lng=es&tlng=pt

Anwar, S., & Anwar, A. (2016). Infertility: A review on causes, treatment and management. *Women's Health Gynecol*, *5*, 2. ISSN: 2369-307X

Ayala, A. E. G. (2011). Infertilidad femenina: actualización. *Offarm: farmacia y sociedad*, *30*(5), 60-65. ISSN 0212-047X

Azziz, R. (2018). Síndrome de ovario poliquístico. *Obstet Gynecol*, *132*, 321-6. DOI: 10.1097/AOG.0000000000002698

Bajares, Mariella, & Pizzi, Rita. (2016). Tratamiento basado en el fenotipo. Revista de Obstetricia y Ginecología de Venezuela, 76(Supl. 1), S93-S96. Recuperado en 29 de junio de 2021, de http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0048-77322016000300016&lng=es&tlng=en.

Balen, A., Morley, L., Misso, M., Franks, S., Legro, R., Wijeyaratne, C., Victorin, E., Fauser, B., Norman, R. & Teede, H. (2016). The management of anovulatory infertility in women with polycystic ovary syndrome: an analysis of the evidence to support the development of global WHO guidance. *Human reproduction update*, *22*(6), 687-708. https://doi.org/10.1093/humupd/dmw025

Botti, G., Carro, M., Kopelman, S., Miechi, H., Manzur, A., Lima, S., Garabia, A., Angeloni, M., Van Thillo, G., Leiderman, S. & Elberger, L. (2016). Endocrinología reproductiva. Estudios y tratamientos médicos en la paciente con SOP con deseo de fertilidad. *Reproducción*, *31*, 137-140.

Cabrera Figueredo, I., Luaces S, P., González González, F., González Reigada, A., Rodríguez Hernández, L., & Cruz Fernández, C. Y. D. L. (2017). Análisis de la infertilidad femenina en la población camagüeyana. *Revista Archivo Médico de Camagüey*, *21*(6), 705-716. ISSN 1025-0255

Centeno, I. (2016). Infertilidad y del síndrome de ovario poliquístico. *Revista de Obstetricia y Ginecología de Venezuela*, *76*, S47-S58. ISSN 0048-7732

Chen, X., Kong, L., Piltonen, T. T., Gissler, M., & Lavebratt, C. (2020). Association of polycystic ovary syndrome or anovulatory infertility with offspring psychiatric and mild neurodevelopmental disorders: a Finnish population-based cohort study. *Human Reproduction*, *35*(10), 2336-2347. https://doi.org/10.1093/humrep/deaa192

Concha, F., Recabarren, S. E., & Pérez, F. (2017). Epigenética del síndrome de ovario poliquístico. *Revista médica de Chile*, *145*(7), 907-915. http://dx.doi.org/10.4067/s0034-98872017000700907

Cooney, L. G., & Dokras, A. (2018). Beyond fertility: polycystic ovary syndrome and long-term health. *Fertility and sterility*, *110*(5), 794–809. https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.08.021

Costello, M. F., Misso, M. L., Balen, A., Boyle, J., Devoto, L., Garad, R. M., Hart, R., Johnson, L., Jordan, C., Legro, R. S., Norman, R. J., Moran, L., Mocanu, E., Qiao, J., Rodgers, R. J., Rombauts, L., Tassone, E. C., Thangaratinam, S., Vanky, E., & Teede, H. J. (2019). A brief update on the evidence supporting the treatment of infertility in polycystic ovary syndrome. *The Australian & New Zealand journal of obstetrics & gynaecology*, *59*(6), 867–873. https://doi.org/10.1111/ajo.13051

Cunha, A., & Póvoa, A. M. (2021). Infertility management in women with polycystic ovary syndrome: a review. *Porto biomedical journal*, *6*(1), e116. https://doi.org/10.1097/j.pbj.0000000000000116

Echiburú, Bárbara, Ladrón de Guevara, Amanda, Pereira, Cecilia, Pérez, Constanza, Michael,

Pía, Crisosto, Nicolás, & Sir-Petermann, Teresa. (2014). Clasificación de los fenotipos de síndrome de ovario poliquístico de acuerdo a los criterios de Rotterdam: ¿una condición estática o variable?. *Revista médica de Chile*, *142*(8), 966-974. https://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872014000800003

Fonseca Villanea, C. (2018). Síndrome de ovario poliquístico. *Revista Medica Sinergia*, *3*(6), 9-15. https://doi.org/10.31434/rms.v3i6.130

Fung, Liliana. (2016). Diagnóstico clínico y bioquímico del síndrome de ovario poliquístico. *Revista de Obstetricia y Ginecología de Venezuela*, *76*(Supl. 1), S25-S34. Recuperado en 29 de junio de 2021, de http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0048-77322016000300006&lng=es&tlng=es.

Gómez-Acosta, C. A., Vinaccia Alpi, S., & Quiceno, J. M. (2015). El síndrome de ovario poliquístico: aspectos psicológicos. *Revista chilena de obstetricia y ginecología*, *80*(4), 341-347. http://dx.doi.org/10.4067/S0717-75262015000400010

Lentscher, J. A., & Decherney, A. H. (2021). Clinical Presentation and Diagnosis of Polycystic Ovarian Syndrome. *Clinical obstetrics and gynecology*, *64*(1), 3–11. https://doi.org/10.1097/GRF.0000000000000563

Lentscher, J. A., Slocum, B., & Torrealday, S. (2021). Polycystic Ovarian Syndrome and Fertility. *Clinical obstetrics and gynecology*, *64*(1), 65-75. doi: 10.1097/GRF.0000000000000595

Lua, A., How, C. H., & King, T. (2018). Managing polycystic ovary syndrome in primary care. *Singapore medical journal*, *59*(11), 567–571. https://doi.org/10.11622/smedj.2018135

Organización Mundial de la Salud. (2021) *Obesidad y sobrepeso.* Recuperado de:

https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight

Pacheco, J. (2008). Manejo del síndrome de ovario poliquístico en la mujer infértil. Notas recientes sobre el Consenso de Thessaloniki. *Revista Peruana de Ginecología y Obstetricia*, *54*(2), 143-148. ISSN: 2304-5124

Peña, A., González, A., Cavadas, A., & García, R. (2012). Hirsutismo: Un problema estético en Adolescentes. *Revista Clínica de Medicina de Familia*, *5*(1), 70-72. https://dx.doi.org/10.4321/S1699-695X2012000100014

Pereira Calvo, J., Pereira Rodríguez, Y., & Quirós Figueroa, L. (2020). Manejo del síndrome de ovario poliquístico . *Revista Medica Sinergia*, *5*(4), e438. https://doi.org/10.31434/rms.v5i4.438

Pérez Rojas, J. M., & Maroto Fernandez, K. E. (2018). Síndrome de ovarios poliquísticos. *Medicina Legal de Costa Rica*, *35*(1), 94-101. ISSN 1409-0015

Persson, S., Elenis, E., Turkmen, S., Kramer, M. S., Yong, E. L., & Sundström-Poromaa, I. (2019). Fecundity among women with polycystic ovary syndrome (PCOS)—a population-based study. *Human Reproduction*, *34*(10), 2052-2060. https://doi.org/10.1093/humrep/dez159

Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. (2017). Role of metformin for ovulation induction in infertile patients with polycystic ovary syndrome (PCOS): a guideline. *Fertility and sterility*, *108*(3), 426-441.https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.06.026.

Quintero, M., & Egleet, M. (2015). Síndrome de ovario poliquístico e infertilidad: Opciones de tratamiento. *Revista de Obstetricia y Ginecología de Venezuela*, *75*(4), 269-279. ISSN 0048-7732

Rocha, A. L., Oliveira, F. R., Azevedo, R. C., Silva, V. A., Peres, T. M., Candido, A. L., Gomes,

K. B., & Reis, F. M. (2019). Recent advances in the understanding and management of polycystic ovary syndrome. *F1000Research*, *8*, F1000 Faculty Rev-565. https://doi.org/10.12688/f1000research.15318.1

Rojas de P, Elizabeth, Molina, Rusty, & Rodríguez, Cruz. (2012). Definición, clasificación y diagnóstico de la diabetes mellitus. *Revista Venezolana de Endocrinología y Metabolismo*, *10*(Supl. 1), 7-12. Recuperado en 29 de junio de 2021, de http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1690-31102012000400003&lng=es&tlng=es.

Rojas Q., Práxedes, Medina Tío, Dulce, & Torres A, L. (2011). Infertilidad. *MediSur*, *9*(4), 340-350. Recuperado en 29 de junio de 2021, de http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1727-897X2011000400012&lng=es&tlng=es

Ruiz, I. O. C., Ruiz, I. O. C., de la Llata, E. S., Moraga-Sánchez, M. R., & El Síndrome de Ovario Poliquístico, S. O. P. PCOS y fertilidad: una revisión de la evidencia actual. Rev. Iberoam. Fert Rep Hum, 2019; 36; © Revista Iberoamericana de Fertilidad y Reproducción Humana.

Sampieri, R. H., Fernández, C., & Baptista, L. (2014). Definiciones de los enfoques cuantitativo y cualitativo, sus similitudes y diferencias. *RH Sampieri, Metodología de la Investigación*.

Silva, V. R. (2010). Síndrome de ovario poliquístico e infertilidad. *Revista Médica Clínica Las Condes*, *21*(3), 387-396. https://doi.org/10.1016/S0716-8640(10)70549-6

Sociedad Americana de Medicina Reproductiva. (2021) *Definición ASRM.* Recuperado de: https://www.asrm.org/

Sociedad Europea de Reproducción Humana y Embriología. (2021) *Definición ESHRE.* Recuperado de: https://www.eshre.eu/

Tamayo-Pérez, R., Betancourt-Justo, E., Urquiza-Yero, Y., García-Márquez, M., & Betancourt-

Torres, J. (2019). Infertilidad por síndrome de ovario poliquístico en mujeres del municipio Las Tunas. *Revista ElectróNica Dr. Zoilo E. Marinello Vidaurreta*, *44*(5). Recuperado de http://revzoilomarinello.sld.cu/index.php/zmv/article/view/1926

Tanbo, T., Mellembakken, J., Bjercke, S., Ring, E., Åbyholm, T., & Fedorcsak, P. (2018). Ovulation induction in polycystic ovary syndrome. *Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica*, *97*(10), 1162-1167. https://doi.org/10.1111/aogs.13395

Valencia, N. Q., Rabanal, M., Scaletti, S., Prieto, A. R., & Rodríguez, D. (2010). Características clínicas y bioquímicas de pacientes con síndrome de ovario poliquístico e infertilidad. *Revista Peruana de Ginecología y Obstetricia*, *56*(2), 149-154. https://doi.org/10.31403/rpgo.v56i242

Vander Borght, M., & Wyns, C. (2018). Fertility and infertility: Definition and epidemiology. *Clinical biochemistry*, *62*, 2–10. https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2018.03.012

Vanhauwaert, P. S. (2021). Síndrome de ovario poliquístico e infertilidad. *Revista Médica Clínica Las Condes*, *32*(2), 166-172. https://doi.org/10.1016/j.rmclc.2020.11.005

Villaverde, V. L. LA FERTILIDAD EN ESPAÑA. ANÁLISIS DE LA EVOLUCIÓN DE LOS INDICADORES DEMOGRÁFICOS RECOGIDOS EN ESPAÑA. *LIBRO BLANCO SOCIOSANITARIO*.

Winnykamien, I., Dalibón, A., & Knoblovits, P. (2017). Síndrome de ovario poliquístico. *Rev Hosp Ital B Aires*, *37*(1), 10-20.

Wolf WM, Wattick RA, Kinkade ON, Olfert MD. Geographical Prevalence of Polycystic Ovary Syndrome as Determined by Region and Race/Ethnicity. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2018; 15(11):2589. https://doi.org/10.3390/ijerph15112589

Zolton, J. R., & Torrealday, S. (2021). In Vitro Fertilization for Polycystic Ovarian

Syndrome. *Clinical obstetrics and gynecology*, *64*(1), 39-47. https://doi.org/10.1097/GRF.0000000000000561