

12. Anovulación-disovulación. Síndrome de ovario poliquístico

La presencia de ciclos menstruales regulares cuya duración oscila entre 26 y 36 días es normalmente indicativa de ovulación. Se estima que la anovulación y la oligo-ovulación son responsables del 21% de las causas de esterilidad femenina.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) clasifica los trastornos de la ovulación en tres grupos:

Grupo 1

Fallo hipotalámico-hipofisario. Incluye la amenorrea hipotalámica y el hipogonadismo hipogonadotropo. Supone alrededor del 10% de las alteraciones de la ovulación.

Grupo 2

Disfunción hipotálamo hipofisaria

Supone el 85% de los casos de alteraciones ovulatorias. La mayoría de estas pacientes presentan síndrome de ovario poliquístico (SOP).

El SOP es un trastorno frecuente de etiología incierta que se presenta en el 4% al 7% de las mujeres en edad reproductiva. Supone la causa más frecuente de infertilidad anovulatoria. Fue descrito por primera vez en 1935 y al principio se conocía como síndrome de Stein-Leventhal. Es un síndrome muy heterogéneo.

Una reunión de consenso reciente entre la *European Society of Human Reproduction and Embryology* (ESHRE) y la *American Society for Reproductive Medicine* (ASRM)⁽¹⁾ decidió los siguientes criterios (fundamentadas en la opinión de la mayoría de los expertos pero no en datos de ensayos clínicos).

El diagnóstico de SOP requiere al menos dos de los tres siguientes criterios, con exclusión de otras etiologías, como la hiperplasia suprarrenal congénita, los tumores secretantes de andrógenos, la hiperprolactinemia y el síndrome de Cushing:

1. Anovulación/oligoanovulación.
2. Signos clínicos y/o bioquímicos del hiperandrogenismo.
3. Ovarios poliquísticos observados en ecografía.

Las manifestaciones clínicas del SOP son la consecuencia de una alteración en el proceso de crecimiento y selección folicular en los inicios del ciclo, que da lugar a una producción aumentada de andrógenos que podrá manifestarse clínicamente como hirsutismo, acné y distribución androide de la grasa. Analíticamente podemos encontrar niveles elevados de andrógenos de origen ovárico.

En base al factor etiológico que origina esta alteración pueden aparecer niveles elevados de insulina basal y de LH, así como alteraciones leves en niveles de prolactina y estradiol en relación con el día del ciclo. Las características ecográficas incluyen ovarios agrandados (volumen >10 ml) y ≥ 12 folículos de un tamaño de 2 mm a 9 mm o más, distribuidos de forma difusa en uno o ambos ovarios (ESHRE/ASRM 2003).

El diagnóstico ecográfico de ovario poliquístico consiste en la visualización de unos ovarios con un volumen superior a 10 cc., 12 o más folículos entre 2 y 9 mm, distribuidos de forma difusa en uno o ambos ovarios.	RSAA
La existencia de un patrón ecográfico de ovario poliquístico no implica forzosamente que la paciente tenga un síndrome de ovario poliquístico.	C

La hiperinsulinemia, o insulinoresistencia, está presente en alrededor del 80% de las mujeres obesas con SOP y en el 30-40% de las mujeres normosómicas con SOP⁽²⁾ y es el rasgo que se asocia con mayor frecuencia a anovulación.

Muchas mujeres con SOP son también obesas, y presentan un riesgo adicional de resistencia a la insulina relacionada con el exceso de peso.

En las pacientes con SOP, como consecuencia de su trastorno de base, existe una mayor incidencia de aborto espontáneo y de complicaciones durante el embarazo. El hiperestronismo al que se ven sometidas, y su alteración en el manejo de los niveles glucémicos, aumentan el riesgo cardiovascular y de carcinoma endometrial, así como de diabetes *mellitus* tipo 2, hipertensión, perfiles de lípidos séricos alterados, patología cardiovascular y carcinoma endometrial^(1,3).

Buena parte de las complicaciones del SOP están relacionadas con la resistencia a la insulina, por lo que es importante hacer un diagnóstico temprano de ésta para disminuir la incidencia y severidad de los posibles riesgos⁽⁴⁾.

En las pacientes con SOP existe un mayor riesgo de aborto espontáneo, diabetes gestacional y otras complicaciones del embarazo.	C
---	----------

En las pacientes con SOP existe un mayor riesgo a largo plazo de desarrollar diabetes <i>mellitus</i> tipo 2, hipertensión, patología cardiovascular y carcinoma endometrial.	C
Buena parte de las complicaciones del SOP están relacionadas con la resistencia a la insulina, por lo que es importante hacer un diagnóstico temprano de ésta para disminuir la incidencia y severidad de los posibles riesgos.	RSAA

Hiperprolactinemia

También incluida en este grupo por la OMS. Se produce por un aumento de la secreción de prolactina por la glándula hipofisaria. Puede ser de origen tumoral (adenoma), por una reducción de los niveles de dopamina (que inhibe la producción de prolactina), o de causa desconocida. Clínicamente se manifiesta como galactorrea y alteraciones en el control hipofisario del ciclo, con menstruaciones irregulares, anovulación y como consecuencia, infertilidad.

Grupo 3

Fallo ovárico

El ovario es incapaz de responder a la estimulación hipofisaria. Se caracteriza por gonadotropinas altas y estrógenos bajos. Supone el 4-5% de los trastornos ovulatorios.

MANEJO DE LAS PACIENTES CON ALTERACIONES OVULATORIAS

Inducción de la ovulación

Se revisan las diferentes opciones terapéuticas disponibles para el tratamiento de la oligoanovulación. Estas estrategias se dirigen a corregir las alteraciones etiopatogénicas que han originado la pérdida del ciclo ovulatorio.

Pérdida de peso y modificación del estilo de vida

La insulina estimula la secreción de LH y de andrógenos ováricos y disminuye las concentraciones de SHBG (*sexual hormone binding globulin*).

En las pacientes afectas de SOP con hiperinsulinemia, el exceso de grasa corporal acentúa la resistencia insulínica. La obesidad de tipo central y un Índice de Masa Corporal elevados son determinantes importantes de la resistencia a la insulina, la hiperinsulinemia y la hiperandrogenemia⁽³⁾. Estas pacientes suelen presentar una sintomatología de hiperandrogenismo más acusada y anovulación crónica.

La reducción de peso y la disminución de los niveles de glucemia permiten disminuir los niveles de insulina y se puede revertir el proceso, mejorando la función ovárica y las alteraciones hormonales.

En mujeres obesas con SOP, una pérdida del 5-10% del peso corporal es suficiente para restaurar la función ovulatoria e incluso lograr el embarazo, en más del 50% de los casos durante los seis meses siguiente a la reducción de peso⁽⁵⁾.

La pérdida de peso mediante la dieta y el ejercicio presenta indudables beneficios para restaurar la fertilidad, y debe ser considerada como un tratamiento de primera línea en mujeres obesas con SOP que consultan por infertilidad de origen anovulatorio.

A

Antiestrógenos

En este grupo se incluyen el citrato de clomifeno y el tamoxifeno.

Clomifeno

El clomifeno es un derivado trifeniletileno con propiedades estrogénicas, pero que actúa principalmente bloqueando los receptores estrogénicos en el hipotálamo y la hipófisis interfiriendo con el mecanismo de retroalimentación negativo (*feedback*) normal de los estrógenos endógenos, lo que conduce a un incremento de la secreción de FSH y LH por la hipófisis. El aumento de gonadotropinas inducido estimula la foliculogénesis y la ovulación. En mujeres normales, el clomifeno incrementa la frecuencia más que la amplitud de los pulsos de la secreción de gonadotropinas, mientras que en las pacientes con SOP se ha descrito un aumento de la amplitud de estos pulsos.

Una revisión sistemática de 3 ensayos clínicos aleatorios, para comparar clomifeno (a dosis entre 50 y 250 mg) frente a placebo, que incluye 133 pacientes que cumplían criterios de SOP, muestra un beneficio importante y constante del clomifeno en las tasas de embarazo por ciclo de tratamiento (OR 5,77; IC del 95%: 1,55 a 21,48), así como un incremento en los ciclos ovulatorios (OR 7,47; IC del 95%: 3,24 a 17,23). El estudio no presenta datos acerca de la incidencia de SHO, de embarazo múltiple o de aborto⁽⁶⁾.

Otra revisión sistemática publicada previamente⁽⁷⁾ que incluye datos de cuatro ensayos clínicos aleatorios cruzados que comparan clomifeno con placebo en el tratamiento de pacientes oligomenorreicas (incluye pacientes con SOP), también demuestra un incremento en las tasas de embarazo (OR: 3,41; IC del 95%: 2,43 a 9,48) así como en los porcentajes de ciclos ovulatorios (OR: 4,6; IC del 95%: 2,84 a 7,45).

Se considera que un curso de seis ciclos de tratamiento con clomifeno es seguro. Se ha descrito un incremento del riesgo de cáncer de ovario cuando el tratamiento excede los doce meses de tratamiento^(8,9). Homburg⁽³⁾ recomienda de 3 a 6 ciclos ovulatorios, ya que el 75% de las gestaciones se logran durante los tres primeros ciclos de tratamiento.

El tratamiento con clomifeno está indicado en pacientes con SOP, porque aumenta la tasa de embarazo, así como el porcentaje de ciclos ovulatorios.	A
El número máximo de ciclos de tratamiento con clomifeno debe estar entre 6 y 12.	C

Resistencia al clomifeno

Con el tratamiento con citrato de clomifeno se consiguen ciclos ovulatorios en el 80% de los casos aproximadamente. La resistencia al clomifeno se define como la incapacidad de ovular y lograr una fase luteínica normal con al menos 5 ciclos de hasta 200 mg⁽¹⁰⁾ o 250 mg⁽¹¹⁾ de clomifeno durante 5 días (empleando 10.000 UI de HCG, como desencadenante de la ovulación)^(12,13). Las pacientes que no responden al clomifeno suelen ser obesas, presentar insulinoresistencia o signos de hiperandrogenismo^(10,14). En estas pacientes se puede probar la asociación de clomifeno a otros tratamientos farmacológicos, que se analizan más adelante, o pasar al uso de gonadotropinas.

Efectos indeseables del clomifeno

Uno de los factores probablemente involucrado en las diferencias entre las tasas de ciclos ovulatorios y las de embarazo, sea el efecto antiestrogénico del clomifeno sobre el moco cervical y sobre el endometrio⁽³⁾. La presencia de moco cervical inadecuado aparece en aproximadamente el 15% de las pacientes. Se han informado tasas de aborto espontáneo del 13% al 25% en los ciclos inducidos con clomifeno.

Tamoxifeno

El tamoxifeno es otro antiestrogénico con estructura similar al clomifeno. Su indicación principal la constituye el tratamiento del cáncer de mama estrógeno-dependiente.

Dos ensayos randomizados compararon clomifeno *versus* tamoxifeno^(15,16), usando dosis variables de ambos fármacos (181 participantes en total, 97 se asignaron al azar al tratamiento con clomifeno y 84 al tamoxifeno). El análisis no mostró diferencias entre los grupos en las tasas de embarazo por mujer (OR 1,00; IC del 95%: 0,48 a 2,09).

Un ensayo clínico con 86 pacientes no mostró diferencias entre los grupos (OR 2,31; IC del 95%: 0,92 a 5,81), ni en la tasa de abortos espontáneos (OR 0,37; IC del 95%: 0,01 a 9,45).

La incidencia de embarazo múltiple y el Síndrome de Hiperestimulación Ovárica (1 ensayo, 86 participantes) no se pudieron estimar debido a que no se produjeron eventos en los grupos.

El informe reciente del *National Institute for Clinical Evidence*⁽¹³⁾ considera el clomifeno y el tamoxifeno como agentes igualmente efectivos para la inducción de la ovulación en la infertilidad anovulatoria.

El tamoxifeno y el clomifeno tienen una eficacia similar en la inducción de la ovulación en pacientes con SOP.	A
--	----------

Asociación de fármacos antiestrógenicos

Un estudio clínico aleatorio comparó clomifeno más tamoxifeno *versus* sólo clomifeno⁽¹⁷⁾. Fue de diseño cruzado. Se incluyeron 20 participantes, 10 se asignaron al azar al clomifeno más tratamiento con tamoxifeno y 10 al clomifeno. El análisis no mostró pruebas de una diferencia en las tasas de embarazo entre los grupos (OR 3,32; IC del 95%: 0,12 a 91,60) ni en los ciclos ovulatorios (OR 14,54; IC del 95%: 0,67 a 316,69).

Asociación de clomifeno más dexametasona

Dos estudios clínicos aleatorios compararon clomifeno más dexametasona *versus* clomifeno^(18,19). La administración de dexametasona varió en dosis de 0,5-2 mg. La HCG se administró en ambos grupos para provocar la ovulación y ambos fueron tratados durante no más de 6 ciclos. Hubo un total de 275 pacientes, de las cuales 230 padecían SOP resistente al clomifeno. 141 se asignaron al azar al grupo control y 134 al grupo de tratamiento.

El análisis mostró un beneficio importante y constante de clomifeno más dexametasona en la tasa de embarazo (OR 11,33; IC del 95%: 5,33 a 24,09) y en la tasa de ovulación (OR 29,61; IC del 95%: 14,40 a 60,87).

Para las pacientes con infertilidad anovulatoria y SOP el tratamiento farmacológico de primera línea es el citrato de clomifeno.	A
En pacientes con infertilidad anovulatoria y SOP resistentes al clomifeno la asociación de dexametasona al clomifeno aumenta la tasa de éxito.	A
La edad límite para iniciar una terapia con este fármaco no queda suficientemente establecida.	C

Metformina y otros agentes sensibilizantes a la insulina

La metformina es una biguanida de administración oral, con un efecto bien establecido en el tratamiento de la diabetes tipo II, que no causa hipoglucemia en pacientes normoglicémicos. Produce una disminución de los niveles circulantes de insulina y, por lo tanto, teóricamente podría asociarse a una reducción de los niveles séricos de andrógenos y una mejoría en lípidos séricos y gonadotropinas⁽²⁰⁾. Clínicamente, este tratamiento debe dar como resultado una disminución del crecimiento del vello facial y corporal, mejoría del acné, normalización de la presión arterial, pérdida de peso y regulación del ciclo menstrual con restauración de la ovulación y fecundidad normal⁽²¹⁾.

Se han evaluado tres revisiones sistemáticas que analizan los resultados del uso de metformina sólo frente a placebo o combinada con clomifeno frente a clomifeno sólo. Los criterios de inclusión de las pacientes fueron similares en los tres. Las dos más recientes tienen mayor calidad metodológica, ya que la más antigua incluye algunos estudios observacionales⁽²²⁾.

En una revisión sistemática publicada en 2003⁽²³⁾ no se hallaron diferencias significativas en la tasa de embarazo clínico cuando se comparó metformina frente a placebo (OR 2,76; $p = 0,09$; intervalo de confianza [IC] del 95%: 0,85 a 8,98). Sin embargo, cuando se comparó la asociación de clomifeno con metformina *versus* clomifeno solo, la metformina demostró un beneficio considerable (OR 4,88; $p = 0,00001$; IC del 95%: 2,46 a 9,67). En general, hubo un efecto significativo de la metformina frente al placebo sobre la recuperación de la ovulación con una OR de 3,88 ($p < 0,00001$; IC del 95%: 2,25 a 6,69). Hubo también un efecto significativo sobre las tasas de ovulación para metformina y clomifeno *versus* clomifeno sólo con una OR de 4,41 ($p < 0,00001$; IC del 95%: 2,37 a 8,22).

No hubo evidencia del efecto de metformina sobre la reducción del peso corporal o del índice de masa corporal. Sólo un ensayo informó la circunferencia de la cintura. No hubo diferencias significativas en este resultado, ni tampoco en la relación cintura/cadera.

En otra revisión sistemática publicada en 2004⁽²⁴⁾ se incluyen 8 estudios clínicos aleatorios que totalizan 199 pacientes asignadas al grupo de estudio y 192 al grupo control. La metformina se mostró superior al placebo para la consecución de ciclos ovulatorios (RR: 1,45, IC 95%: 1,13-1,99). Además, la metformina fue significativamente superior al placebo en pacientes con SOP sin deseos genésicos para regular el ciclo menstrual (RR: 1,45, IC 95%: 1,11-1,90). La metformina no mostró efectos beneficiosos en la tasa de embarazos clínicos (RR: 1,07, IC 95%: 0,20-5,74). La metformina asociada al clomifeno demostró ser de 3 a 4 veces superior al clomifeno sólo en la tasa de ciclos ovulatorios (RR: 3,04, IC 95%: 1,77-5,24) y de embarazos clínicos (RR: 3,65; IC 95%: 1,11-11,99).

La dosis utilizada en estos ensayos varía de 1500–2550 mg/día, y se considera suficiente para conseguir una mejora significativa en los niveles plasmáticos de insulina

Efectos adversos de la metformina

La irritación gastrointestinal, en especial la diarrea, es un efecto secundario común. Estos síntomas, en general, mejoran a las pocas semanas. La acidosis láctica es un efecto adverso de la metformina raro, pero serio. El uso de metformina durante 6 a 12 semanas produjo una frecuencia significativamente mayor de náuseas o vómitos (OR 3,84; $p = 0,05$; IC del 95%: 1,07 a 13,81) y de otras molestias gastrointestinales (OR 4,40; $p = 0,003$; IC del 95%: 1,82 a 10,66) frente a placebo. No hubo efectos adversos graves.

Metformina como fármaco coadyuvante en técnicas de reproducción asistida

Aún si la metformina sola no restaura la ovulación, puede mejorar la respuesta de las pacientes obesas y/o insulinoresistentes con SOP a las gonadotropinas para la estimulación ovárica.

La reducción de los niveles de insulina plasmática inducidos por la metformina parecen favorecer un desarrollo folicular más ordenado durante la inducción de la ovulación con gonadotropinas en mujeres con SOP⁽²⁵⁾.

En un estudio⁽²⁶⁾ realizado en pacientes con SOP resistente al clomifeno sometidas a ciclos de FIV-ICSI, se compararon los resultados obtenidos tras el tratamiento con metformina retrospectivamente con los obtenidos en ciclos previos sin este tratamiento. En los ciclos con metformina hubo una disminución en el número total de folículos pero no hubo diferencias en el número de ovocitos recuperados. Se consiguieron más ovocitos maduros, más embriones y unas tasas superiores de embarazos clínicos (70% vs 30%) en el grupo de metformina.

Aunque el uso de metformina parece ser seguro en el embarazo técnicamente se considera un fármaco “clase B”. Sólo hay pruebas de ausencia de teratogenicidad en animales⁽²⁷⁾.

Otros agentes sensibilizantes a la insulina

Hasta hace poco, la troglitazona también se utilizaba como tratamiento de la diabetes tipo 2 y se incluyó en algunos ensayos en mujeres con SOP. Tras la aparición de algunos casos de lesión hepática, la troglitazona se retiró del mercado en marzo de 2000 (FDA 2002). Aunque estas lesiones fueron generalmente reversibles, en algunos casos produjeron insuficiencia hepática fulminante que requirió trasplante⁽²⁸⁾. La lesión no era ni dosis ni duración dependiente.

La rosiglitazona y la pioglitazona son fármacos de la misma clase. La *Federal Drugs Administration* (FDA) de los EE.UU. está efectuando un seguimiento de los eventos adversos

de estos fármacos, con la convicción de que estos fármacos presentan los mismos beneficios de la troglitazona sin el mismo riesgo (FDA 2002). No obstante, recomiendan el control regular de los niveles de enzimas hepáticas en mujeres que toman rosiglitazona o pioglitazona. La rosiglitazona y pioglitazona son fármacos “clase C” con pruebas de teratogenicidad en animales.

La metformina es un fármaco eficaz en pacientes obesas e insulinoresistentes con SOP para reinstaurar ciclos ovulatorios y regularidad menstrual.	A
La metformina como tratamiento aislado no se ha mostrado eficaz para incrementar la tasa de embarazos clínicos.	A
La asociación de metformina al citrato de clomifeno mejora significativamente los resultados del tratamiento inductor de la ovulación y la tasa de embarazos clínicos.	A
Al iniciar el tratamiento con metformina se debe informar a las pacientes acerca de la frecuente aparición de efectos adversos de tipo gastrointestinal, que constituye una de las causas más frecuentes de abandono del tratamiento.	RSAA

El grupo de interés de endocrinología reproductiva de la SEF ha publicado una revisión sobre el empleo de los agentes insulino-sensibilizantes⁽⁴⁾. A continuación reproducimos alguna de las recomendaciones más interesantes:

En mujeres con SOP no está recomendado el uso indiscriminado de agentes que aumenten la sensibilidad de la insulina.	RSAA
El tratamiento con agentes que aumenten la sensibilidad a la insulina se ha demostrado eficaz en grupos de pacientes específicos, tales como pacientes con SOP insulino-resistentes u obesidad.	RSAA
Si se ha decidido que debe hacerse tratamiento con agentes insulino-sensibilizantes el fármaco de elección sería la metformina.	RSAA
No existen evidencias que permitan mantener la metformina durante mucho tiempo en pacientes con SOP, aunque puede ser una terapia alternativa en aquellas pacientes que presentan hiperandrogenismo severo.	RSAA

No está recomendado el uso sistemático de la metformina para la inducción de la ovulación excepto en pacientes con insulino-resistencia documentada. La metformina es altamente eficaz para la inducción de la ovulación si se le compara con placebo.	RSAA
Se obtienen mejores resultados con la combinación de citrato de clomifeno y metformina frente a clomifeno y placebo (ovulación y tasas de embarazo).	RSAA
El pretratamiento con metformina y su coadministración con FSH, en mujeres con SOP insulino-resistentes, consigue un mayor número de ciclos mono-ovuladores.	C
El cotratamiento con metformina en pacientes con SOP en ciclos de FIV-ICSI parece no mejorar la respuesta a la estimulación, pero aumenta la tasa de embarazo y reduce el riesgo de hiperestimulación.	C
El perfil de seguridad de la metformina durante el embarazo se ha demostrado suficiente para permitir, en mujeres que han tenido tratamiento previo con metformina, que mantengan el tratamiento durante el embarazo; además en estas pacientes su uso podría prevenir el riesgo de aborto en el primer trimestre y el desarrollo de diabetes gestacional.	RSAA

Perforación ovárica laparoscópica (*drilling*)

La resección ovárica quirúrgica en cuña fue el primer tratamiento establecido para pacientes con SOP y anovulación (Stein 1939), pero se abandonó debido al riesgo de formación de adherencias postquirúrgicas que pueden comprometer el funcionalismo de las trompas. Sin embargo, recientemente se ha introducido un nuevo método para pacientes con infertilidad anovulatoria y SOP, la perforación ovárica laparoscópica. La técnica fue descrita por Gjonnaess en 1984; tanto la cauterización ovárica diatérmica laparoscópica como la vaporización con láser (de argón o de CO₂) se han utilizado para realizar perforaciones múltiples (aproximadamente diez orificios/ovario) en la superficie ovárica y el estroma. Se ha informado que este método produce escasas adherencias postoperatorias.

En una revisión sistemática de 4 ensayos clínicos aleatorios⁽²⁹⁾ (de calidad metodológica pobre en general) no se hallaron diferencias significativas en la tasa de embarazos al comparar el seguimiento a seis-doce meses tras la perforación laparoscópica, frente a tres-seis ciclos de inducción con gonadotropinas (OR: 1,42; IC del 95%: 0,84; 2,42). La tasa de ovulación varió en los diferentes estudios entre el 54 y el 81%. Las tasas de embarazo múltiple fueron superiores en el caso de estimulación con gonadotropinas (OR 0,16, IC 95%: 0,03; 0,98). No hubo diferencia en las tasas de aborto (OR 0,61, IC 95%: 0,17; 2,16).

Un estudio de coste-efectividad⁽³⁰⁾ realizado sobre los datos de un ensayo clínico demostró que la consecución de un embarazo mediante perforación ovárica laparoscópica supone un coste tres veces menor que mediante la estimulación con gonadotropinas.

Las pacientes subfértiles con SOP tratadas con gonadotropinas tienen a menudo una respuesta polifolicular con un riesgo mayor de hiperestimulación ovárica y embarazo múltiple. La incisión laparoscópica ovárica puede reducir las dosis necesarias o facilitar el manejo de estas pacientes durante la estimulación con gonadotropinas.

Una de las preocupaciones es el riesgo anestésico y quirúrgico, sobre todo en pacientes con SOP con índice de masa corporal elevado. Un ensayo clínico aleatorio⁽³¹⁾ realizado con 62 pacientes compara los resultados de la perforación ovárica perlaparoscópica convencional frente a la realización de minilaparoscopia, obteniendo resultados similares.

En otro ensayo clínico realizado en 120 pacientes obesas⁽³²⁾ comparando el efecto del tratamiento con metformina durante 6 meses frente a la perforación ovárica laparoscópica, se encontró que la metformina fue estadísticamente superior en la tasa de embarazos clínicos y abortos.

Otro ensayo clínico que incluía a 18 pacientes con SOP⁽³³⁾ no encontró diferencias en la tasa de ovulación ni de embarazo clínico entre ambos grupos.

En pacientes con SOP e infertilidad anovulatoria resistentes al clomifeno, la perforación ovárica laparoscópica tiene resultados similares a las gonadotropinas en cuanto a inducción de la ovulación.	A
La perforación ovárica laparoscópica tiene menor coste y menor riesgo de embarazo múltiple que la estimulación con gonadotropinas.	C
La perforación ovárica laparoscópica puede facilitar la respuesta al tratamiento posterior con gonadotropinas.	C
En pacientes que presenten además obesidad importante, con riesgo de morbilidad asociada al procedimiento, el tratamiento farmacológico con metformina es más eficaz que la perforación ovárica laparoscópica.	B

Inducción con gonadotropinas

En pacientes con SOP resistente al clomifeno y en aquellas que van a ser sometidas a técnicas de reproducción asistida, las gonadotropinas se utilizan ampliamente para la inducción de la ovulación. Las gonadotropinas disponibles actualmente son: HMG, FSH recombinante (FSHr) y LH recombinante (LHr). Las pacientes con SOP e insulinoresistencia requieren unas dosis superiores de gonadotropinas. Estas pacientes incluso con estimulación a bajas dosis tienen un riesgo mayor de respuesta multifolicular e hiperestimulación ovárica⁽³⁴⁾.

Una revisión sistemática de 14 ensayos clínicos aleatorios⁽³⁵⁾ no encontró diferencias significativas en la tasa de embarazos por ciclo (OR:0,89, IC 95%: 0,53-1,49, n= 627 pacientes), ni en el porcentaje de gestaciones múltiples (OR: 0,62, IC 95%:0,11-3,58), ni de abortos (OR: 0,85, IC 95%:0,24-2,96) al comparar la HMG frente a la FSH purificada. Sin embargo, sí se observó una reducción en el riesgo de hiperestimulación ovárica (SHO) (OR 0,33; IC 95% 0,16-0,65) a favor de la FSH sola.

Otra revisión sistemática de 4 ensayos clínicos aleatorios⁽³⁶⁾ que comparaban el uso de FSH urinaria frente a la recombinante no encontró diferencias significativas en la tasa de embarazo por ciclo (OR: 0,95, IC 95%: 0,64-1,41), ni de embarazo múltiple (OR: 0,44, IC 95%: 0,16-1,21), ni de aborto (OR: 1,26, IC 95%: 0,59-2,70).

Sin embargo, un ensayo clínico publicado posteriormente con 50 pacientes⁽³⁷⁾ mostró una tasa de ovulación más alta en los ciclos con FSHr (75 y 97% con FSHu y FSHr, respectivamente ($p < 0,02$)), una duración significativamente inferior del ciclo con FSH y una menor incidencia de SHO (1/38 vs 9/36; $p < 0,01$).

Dada la particular sensibilidad a las gonadotropinas de los ovarios de las pacientes con SOP, se han formulado diversas pautas de estimulación para prevenir una hiperrespuesta. Un estudio observacional para inducción de la ovulación⁽³⁸⁾ con dosis inicio de 50 UI de FSHr, e incrementos semanales según respuesta, que evaluaba 945 ciclos logró desarrollo unifolicular en el 61,3% de los ciclos, con una tasa de cancelaciones del 13,5%.

Uso de análogos y antagonistas de la GnRH

De manera tradicional, la estimulación ovárica controlada se realiza con la asociación de análogos de la GnRH para prevenir el pico ovulatorio de LH y la ovulación espontánea. Recientemente, el uso de antagonistas de la GnRH se ha generalizado para este mismo fin.

Un ensayo clínico aleatorio sobre 129 pacientes con SOP⁽³⁹⁾ comparó los resultados en ciclos con análogos y antagonistas de la GnRH, sin encontrar diferencias en tasas de embarazo, de implantación, de cancelación ni de síndrome de hiperestimulación ovárica.

En pacientes con SOP resistente al clomifeno y en pacientes con SOP que vayan a ser sometidas a técnicas de reproducción asistida, está indicado el tratamiento con gonadotropinas.	A
El tratamiento de elección es la FSH recombinante.	A
El tratamiento con antagonistas de la GnRH en la estimulación ovárica controlada es igual de efectivo y seguro que con análogos de la GnRH.	B

Agonistas de la dopamina

En dos estudios clínicos aleatorios realizados en pacientes con anovulación debida a hiperprolactinemia, comparando la efectividad de la cabergolida frente a la bromocriptina, se encontraron mayores tasas de ovulación (72% en los casos tratados con cabergolida frente a 52% con bromocriptina) y de embarazo (72% y 48%, respectivamente). Sin embargo, el fabricante de cabergolida recomienda la suspensión del fármaco un mes antes de la gestación.

Una revisión sistemática⁽⁴⁰⁾ de tres estudios clínicos aleatorio no encuentra diferencias en la tasa de gestaciones con ambos fármacos (OR: 1,12; IC 95%: 0,48-2,57) en pacientes con infertilidad de causa desconocida.

En pacientes anovulatorias con hiperprolactinemia sin otras causas de infertilidad asociadas se recomienda administrar bromocriptina, a pesar de que la posología y tolerabilidad de la cabergolida es mejor.	A
---	----------

BIBLIOGRAFÍA

1. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2004; 81: 19-25.
2. Dunaif A, Segal K, Futterweit W, Dobrjansky A. Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity, in polycystic ovary syndrome. *Diabetes* 1989; 38: 1165-74.
3. Homburg R. The management of infertility associated with polycystic ovary syndrome. *Reprod Biol Endocrinol* 2003; 1: 109.
4. Checa MA, Requena A, Salvador C, Tur R, Callejo J, Espinós JJ, Fábregues F, Herrero J. Insulin-sensitizing agents: use in pregnancy and as therapy in polycystic ovarian syndrome. *Hum Reprod Update* 2005; 11:375-90.
5. Clark AM, Roberts B, Galletly C, Tomlinson L, Norman RJ. Maximising weight loss in the overweight infertile patient - a prospective randomized controlled trial. *Hum Reprod* 2000; 15: 65-6.
6. Beck JI, Boothroyd C, Proctor M, Farquhar C, Hughes E. Oral anti-oestrogens and medical adjuncts for subfertility associated with anovulation. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; CD002249.

7. Hughes E, Collins J, Vanderkerckhove P. Clomiphene citrate for ovulation induction in women with oligo-amenorrhoea. *Cochrane Database Sys Rev* 2000; 2: CD000056.
8. Messinis IE, Milingos SD. Current and future status of ovulation induction in polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update* 1997; 3: 235-53.
9. Bistow RE, Karlan BY. Ovulation induction, infertility, and ovarian cancer risk. *Fertil Steril* 1996; 66: 499-507.
10. Imani B, Eijkemans MJ, te Velde ER, Habbema JD, Fauser BC. A nomogram to predict the probability of live birth after clomiphene citrate induction of ovulation in normogonadotropic oligomenorrheic infertility. *Fertil Steril* 2002;77:91-7.
11. Parsanezhad ME, Alborzi S, Motazedian S, Omrani G. Effect of high dose, short course dexamethasone in clomiphene citrate resistant women with polycystic ovary syndrome. *Middle East Fertility Society Journal* 2002; 7: 93-7.
12. Branigan EF, Estes A. A randomized clinical trial of treatment of clomiphene citrate-resistant anovulation with the use of oral contraceptive pill suppression and repeat clomiphene citrate treatment. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188: 1424-30.
13. Fertility assessment and treatment for people with fertility problems. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. NICE, 2004.
14. Imani B, Eijkemans MJ, te Velde ER, Habbema JD, Fauser BC. Predictors of patients remaining anovulatory during clomiphene citrate induction of ovulation in normogonadotropic oligoamenorrheic infertility. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 2361-5.
15. Boonstanfar R, Abbassi D, Tourgeman D, Saadat P, Jain JK, Mishell DR, Paulson RJ. The comparative efficacy of tamoxifen and clomiphene citrate in obese and non-obese anovulatory women: a prospective randomised trial. *Fertil Steril* 2002; 77(4, Suppl 3): 20-1.
16. Vegetti W, Riccaboni A, Colombo M, Baroni E, Diaferia D, Ragni G, et al. Randomized study of induction of ovulation by two different molecules with antiestrogenic effects, in patients with chronic anovulation disorders. *Fertil Steril* 1999; 72(3, Suppl 1): 234-5.
17. Suginami H, Kitagawa H, Nakahashi N, Yano K, Matsubara K. A clomiphene citrate and tamoxifen citrate combination therapy: a novel therapy for ovulation induction. *Fertil Steril* 1993; 59: 976-9.
18. Daly DC, Walters CA, Soto-Albors CE, Tohan N, Riddick DH. A randomized study of dexamethasone in ovulation induction with clomiphene citrate. *Fertil Steril* 1984; 41: 844-8.
19. Acbay O, Gundogdu S. Can metformin reduce insulin resistance in polycystic ovary syndrome? *Fertil Steril* 1996; 65: 946-9.
20. Perloe M. Polycystic ovary syndrome: Treatment with insulin lowering medicine. Atlanta Reproductive Health Center. <http://www.ivf.com/pcostrat.html>. Accessed 12 August 1999.
21. Costello MF, Eden JA. A systematic review of the reproductive system effects of metformin in patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2003; 79: 1-13.
22. Lord JM, Flight IHK, Norman RJ. Insulin-sensitising drugs (metformin, troglitazone, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Sys Rev* 2003; CD003053.
23. Kashyap S, Wells GA, Rosenwaks Z. Insulin-sensitizing agents as primary therapy for patients with polycystic ovarian syndrome. *Hum Reprod* 2004; 19: 2474-83.
24. De Leo V, la Marca A, Ditto A, Morgante G, Cianci A. Effects of metformin on gonadotropin-induced ovulation in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 1999; 72: 282-5.
25. Stadtmauer LA, Toma SK, Riehl RM, Talbert LM. Metformin treatment of patients with polycystic ovary syndrome undergoing in vitro fertilization improves outcomes and is associated with modulation of the insulin-like growth factors. *Fertil Steril* 2001; 75: 505-9.
26. Graham DJ, Green L, Senior JR, Nourjah P. Troglitazone-induced liver failure: a case study. *Am J Med* 2003;114:299-306.
27. Farquhar C, Vandekerckhove P, Lilford R. Laparoscopic "drilling" by diathermy or laser for ovulation induction in anovulatory polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2001: CD001122.
28. Hague WM, Davoren PM, Oliver J, Rowan J. Contraindications to use of metformin. Metformin may be useful in gestational diabetes. *Br Med J* 2003; 326: 762.
29. Farquhar C, Williamson K, Brown PM, Garland J. An economic evaluation of laparoscopic ovarian diathermy versus gonadotrophin therapy for women with clomiphene resistant polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2004; 19: 1110-5.

30. Pellicano M, Zullo F, Tommaselli GA, Nola B, Cappiello F, Criscuolo A, Nappi C. Ovarian drilling in minilaparoscopy and local anesthesia in the therapy of polycystic ovarian syndrome. *Minerva Ginecol* 2000; 52: 275-81.
31. Palomba S, Orio F Jr, Nardo LG. Metformin administration versus laparoscopic ovarian diathermy in clomiphene citrate-resistant women with polycystic ovary syndrome: a prospective parallel randomized double-blind placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 4801-9.
32. Muenstermann U, Kleinstein J. Long-term GnRH analogue treatment is equivalent to laparoscopic laser diathermy in polycystic ovarian syndrome patients with severe ovarian dysfunction. *Hum Reprod* 2000; 15: 2526-30.
33. Nugent D, Vandekerckhove P, Hughes E, Arnot M, Lilford R. Gonadotrophin therapy for ovulation induction in subfertility associated with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2000: CD000410.
34. Dale O, Tanbo T, Haug E, Abyholm T. The impact of insulin resistance on the outcome of ovulation induction with low dose FSH in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 1998; 13: 567-70.
35. Bayram N, van Wely M, van der Veen F. Recombinant FSH versus urinary gonadotrophins or recombinant FSH for ovulation induction in subfertility associated with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2001: CD002121.
36. Fulghesu AM, Apa R, Belosi C, Ciampelli M, Selvaggi L, Cucinelli F, Caruso A, Mancuso S, Lanzone A. Recombinant versus urinary follicle-stimulating hormone in the low-dose regimen in anovulatory patients with polycystic ovary syndrome: a safer and more effective treatment. *Horm Res* 2001; 55: 224-8.
37. Calaf Alsina J, Ruiz Balda JA, Romeu Sarrio A, Caballero Fernández V, Cano Trigo I, Gómez Parga JL, González Batres C, Rodríguez Escudero FJ. Ovulation induction with a starting dose of 50 IU of recombinant follicle stimulating hormone in WHO group II anovulatory women: the IO-50 study, a prospective, observational, multicentre, open trial. *Br J Obstet Gynaecol* 2003; 110: 1072-7.
38. Balasch J, Fábregues F, Creus M, Casamitjana R, Puerto B, Vanrell JA. Recombinant human follicle-stimulating hormone for ovulation induction in polycystic ovary syndrome: a prospective, randomized trial of two starting doses in a chronic low-dose step-up protocol. *J Assist Reprod Genet* 2000; 17: 561-5.
39. Webster J, Piscitelli G, Polli A, Ferrari CI, Ismail I, Scanlon MF. A comparison of cabergoline and bromocriptine in the treatment of hyperprolactinaemic amenorrhea. Cabergoline Comparative Study Group. *N Engl J Med* 1994; 331: 904-9.
40. Hughes E, Collins J, Vanderkerckhove P. Bromocriptine for unexplained subfertility in women. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; CD000044.