



INDUCCION DE LA OVULACIÓN CON FSH EN BAJA DOSIS EN PACIENTES CON SOP

Anna Serra Rubert; Carmen Catalá Masó

INTRODUCCIÓN

El síndrome de ovario poliquístico (SOP) es la endocrinopatía mas común de la mujer en edad reproductiva, con una prevalencia estimada de hasta el 10% .

Integrada por la OMS en su grupo 2 de causas de anovulación (ESHRE Capri Workgroup), se caracteriza por ser una anovulación normogonadotrópica, asociándose a un riesgo aumentado de padecer Diabetes Mellitus tipo 2.

MECANISMOS DE ANOVULACIÓN NORMOGONADOTRÓPICA (WHO GROUP2)

ENDOCRINO: eje hipotálamo-hipófisis-ovario

- Incapacidad para generar pico LH en respuesta a estrógenos
- Falta de maduración puberal (fallo de feedback positivo)
- Interferencia con esteroides “ectópicos”: andrógenos adrenales, progestágenos (p.e. Hiperplasia Suprarrenal Congénita).

Disfunción en la maduración folicular

- Adquisición temprana de receptores de LH por los folículos antrales pequeños
- Falta relativa de FSH en el punto crítico de selección folicular.

Fallo de rotura folicular

- Inapropiado aumento de LH
- Fármacos (AINEs, citrato de clomifeno, antagonistas de la progesterona).

DIAGNÓSTICO

Se diagnostica según los criterios de Rotterdam (revisados el 2003)⁽²⁾, requiriéndose la presencia de 2 de los 3 criterios.

1. Oligo o anovulación
2. Hiperandrogenismo clínico y/o analítico
3. Ovarios morfológicamente poliquísticos

Exigiéndose por lo menos alguno de estos dos criterios:

- a) existencia de 12 folículos de 2 a 9mm de diámetro o más
- b) volumen ovárico superior a 10cm³.

Se deben excluir otras patologías condicionantes de amenorrea [La hiperprolactinemia, el hipotiroidismo, una amenorrea de origen hipotalámico (con LH y FSH disminuidas) o un fallo ovárico prematuro (niveles elevados de FSH y LH)] y debemos excluir también patologías con clínica de hiperandrogenismo (solicitando 17-OHprogesterona y SDHEA, comentado en el apartado correspondiente).

Así mismo, se han establecido cuatro fenotipos diferentes de SOP, según la presencia de estos criterios:

- Fenotipo A o clásico (que presenta los tres ítems: hiperandrogenismo, anovulación y aspecto ecográfico de ovario poliquístico), presentado por el 60% de las pacientes con SOP;
- Fenotipo B o clásico sin criterios ecográficos, que comportaría el 7% de pacientes;
- Fenotipo C o SOP ovulatorio (hiperandrogenismo y criterios ecográficos), el 16% de pacientes; y
- Fenotipo D o SOP sin hiperandrogenismo, con el 16% de pacientes.

Esta clasificación permite homogeneizar el tipo de pacientes, aceptándose actualmente que los fenotipos A y B presentan un mayor riesgo de complicaciones cardiovasculares y metabólicas a largo plazo, sin poderse confirmar en los fenotipos C y D.

PATOGENIA

La patogenia continúa siendo desconocida. No se ha identificado hasta la fecha ningún gen relacionado de manera directa con la aparición del síndrome. Se ha sugerido la posibilidad de que sea una enfermedad poligénica, involucrando algunos genes de la codificación de enzimas esteroideas y otros relacionados con la secreción y acción de la insulina, ya que éstos son los aspectos endocrinológicos fundamentales para entender las manifestaciones clínicas del SOP.

Entre los trastornos reproductivos y obstétricos, a parte del hiperandrogenismo ya comentado, destacan los trastornos menstruales, la esterilidad y algunas

complicaciones obstétricas como los abortos, la diabetes gestacional, los estados hipertensivos y las complicaciones neonatales.

RESISTENCIA A INSULINA

Se estima que aproximadamente el 30-50% de las pacientes presentan cierto grado de resistencia a la insulina.

La alteración metabólica aparece incluso antes de la pubertad, ya que la insulina actúa como co-gonadotropina, actuando sinérgicamente con la LH a nivel ovárico, produciendo una hiperproducción de andrógenos. Además, la evidencia acumulada sugiere que el exceso de andrógenos en vida fetal podría contribuir a la resistencia a la insulina en mujeres con SOP favoreciendo una distribución abdominal de la grasa y una disfunción del tejido adiposo visceral.

La obesidad está presente en el 30-50% de estas mujeres.

El diagnóstico óptimo de esta resistencia sería la pinza euglucémica hiperinsulinémica, aunque dada su complejidad en la práctica se suele utilizar la sobrecarga oral de glucosa (TTOG) o las determinaciones basales de glucosa e insulina y el cálculo de índices a partir de éstas.

La TTOG nos permite diagnosticar tanto resistencia a insulina como diabetes, pero sigue siendo una prueba engorrosa y cara.

Legro et al. popularizaron el cociente G/I ($<4'5$ =resistencia a la insulina confirmada), que presenta el problema de que cuando se sobrepasa la simple resistencia a la insulina, y el páncreas no puede compensarlo, el cociente es falsamente normal.

Para compensar este defecto se han diseñado fórmulas, como el HOMA (Homeostasis Model Assessment) o el QUICKI (Quantitative insulin check index).

HIPERANDROGENISMO

Desde el punto de vista clínico, el hiperandrogenismo puede presentar hirsutismo, acné y calvicie androgénica. En casos extremos puede llegar a una virilización.

El hirsutismo es el síntoma más común, presentándose hasta en el 60% de las mujeres con SOP. Se debe valorar de la manera más objetiva posible, utilizándose de

manera preferente la escala de Ferriman-Gallwey, considerándose patológico un índice superior a 8.

Tabla 1. Estimación semicuantitativa del hirsutismo según Ferriman-Gallwey⁵ (modificada por Hacht)

<i>Localización</i>	<i>Puntuación</i>	<i>Definición</i>
<i>Labio superior</i>	1 2 3 4	Algunos pelos en las comisuras Pequeño bigote hacia las comisuras Bigote hasta la mitad del labio Bigote completo
<i>Mentón</i>	1 2 3 y 4	Algunos pelos diseminados Pelos diseminados con algunas zonas de concentración Barba leve o importante
<i>Pecho</i>	1 2 3 4	Pelos periareolares Pelos en la línea media, además de los precedentes Fusión de estas zonas con $\frac{3}{4}$ partes del pecho Cobertura completa
<i>Parte superior de la espalda</i>	1 2 3 y 4	Pelos diseminados Mayor densidad, siempre diseminados Vello leve o espeso
<i>Parte inferior del dorso</i>	1 2 3 4	Espesura del pelo en el sacro Extensión lateral Cobertura de las tres cuartas partes Completamente cubierto
<i>Parte superior del abdomen</i>	1 2 3 y 4	Algunos pelos en la línea media Mayor densidad, toda la línea media Vello medio y completo
<i>Parte inferior del abdomen</i>	1 2 3 4	Algunos pelos en la línea media Regueros de pelos en la línea media Franja de pelos Vello en forma de triángulo invertido
<i>Brazo</i>	1 2 3 y 4	Diseminación afectando sólo a una cuarta parte del miembro Vello más importante, pero sin cubrirlo todo Cobertura completa leve o densa
<i>Antebrazo</i>	1, 2, 3, 4	Cobertura completa de la cara dorsal: 1 y 2 leve, 3 y 4 densa
<i>Muslo</i>	1, 2, 3, 4	Como el brazo
<i>Pierna</i>	1, 2, 3, 4	Como el antebrazo

Existe una disociación gonadotrópica entre LH y FSH en favor de la primera, aunque 1/3 de las pacientes presentan unos niveles de FSH y LH dentro de la normalidad.

Debido a una alteración de los pulsos de GNRH se produce una alteración de la secreción de LH y FSH a nivel hipofisario. Hay un aumento de secreción de LH que estimula en exceso la teca, produciendo una hiperplasia tecal y, por tanto, una

sobreproducción de andrógenos (sobretudo de androstendiona, pero también de testosterona). Estos andrógenos deberían pasar a la granulosa y aromatizarse en estradiol pero la disminución de FSH produce una hipotrofia de esta estructura, alterando el proceso. El exceso de andrógenos libres circulantes son convertidos en estrona en la grasa periférica. Esta hormona actúa disminuyendo aún más la FSH a nivel central, pero no inhibe la producción de LH.

Desde el punto de vista bioquímico, valoraremos el hiperandrogenismo mediante la medida de la testosterona total y de la globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG), que utilizamos para el cálculo del índice de testosterona libre (ITL=Testosterona total nmol/lx100/SHBG). Un ITL superior a 6 se considera patológico. Esta alteración se observa en el 70% de las pacientes.

Una testosterona total superior a 5.2 nmol/l requiere un diagnóstico diferencial con tumores productores de andrógenos, tanto benignos (tecoma, cistoadenomas) como malignos (tumor de Sertoli-Leydig, tumor de la granulosa, gonadoblastomas, disgerminomas).

Solicitaremos también androstendiona (aumentada en el 40% de las pacientes con SOP), 17-OH progesterona y dehidroepiandrosterona (DHEAS) para exclusión de tumoraciones suprarrenales e hiperplasia suprarrenal congénita.

OVARIO POLIQUÍSTICO

Otro signo característico es el aspecto poliquístico de los ovarios en la ecografía.

Los criterios anteriormente descritos se deben cumplir con las siguientes condiciones: a) sólo será necesario que los criterios se cumplan en uno de los dos ovarios; b) no son aplicables en mujeres que toman ACOS; c) si se pone de manifiesto un folículo dominante mayor a 10mm o un cuerpo lúteo, la ecografía debería retrasarse hasta el siguiente ciclo; d) la ecografía debe realizarse con un equipo adecuado y, preferiblemente por vía vaginal; e) en mujeres con ciclo menstrual se realizará en fase folicular precoz; f) el volumen se calculará de acuerdo con la fórmula: $0,5 \times \text{largo} \times \text{ancho} \times \text{alto}$, y g) el número de folículos debería estimarse en los planos longitudinal y transversal. El tamaño de cada folículo corresponderá a la media de ambas mediciones.

ESTIMULACIÓN OVÁRICA EN MUJERES CON SOP

Hasta ahora, el gold standard para la estimulación ovárica en ciclos de reproducción para este tipo de pacientes era el uso de citrato de clomifeno para inducción de la ovulación.

El citrato de clomifeno (CC) es un método simple, efectivo y barato para la inducción de la ovulación con pocos efectos secundarios. Actúa como agonista del receptor de estrógenos en el eje hipotálamo-hipofisario, incrementando la secreción de FSH, induciendo la ovulación en un 75-80% de pacientes, pero con un resultado de gestación solo en el 35-40% (Homburg, 2005).

Esta discrepancia parece relacionarse con principalmente con el efecto antiestrogénico que presenta el CC sobre la función cervical y la receptividad endometrial. La secreción aumentada de LH, debida también al CC puede reducir también la probabilidad de embarazo.

Cuando existe resistencia o fracaso del tratamiento, el tratamiento de segunda línea es estimulación ovárica con FSH, siendo en un principio controvertido su uso en este tipo de pacientes por la alta tasa de gestaciones múltiples y síndrome de hiperestimulación ovárica. Afortunadamente, con la introducción de los nuevos protocolos de baja dosis, se ha reducido esta incidencia, obteniéndose aproximadamente un 70% de ciclos mono-ovulatorios, eliminando prácticamente la prevalencia de hiperestimulación ovárica y disminuyendo la incidencia de gestaciones múltiples (de 34 a <6%).

Estas condiciones han hecho a muchos grupos plantearse el uso de estos protocolos de inducción con baja dosis de FSH como tratamientos de primera línea, ya que se podría aumentar la tasa de embarazos únicos y disminuir el tiempo de tratamiento para conseguir gestación.

A continuación presentamos tres casos de estimulación lenta con FSH realizados en nuestro servicio que finalizaron en gestación.

PACIENTE 1:

Mujer de 26 años, IMC: 22,49. No signos clínicos de hiperandrogenismo.

AF: sin interés.

AP: parálisis facial en la infancia, con recuperación sin secuelas.

Antecedentes ginecológicos: menarquia 15 años, FM: 7/6-24 meses, salvo pauta de gestágenos, TPAL 0000.

Pruebas complementarias:

EcografíaTV: útero en AVF, morfología y tamaño normal; ovario derecho claro aspecto SOP (15 folículos), ovario izquierdo imagen ecorrefringente de 13-15mm, sin cambios durante 4 años. Resto parénquima aspecto SOP (13 folículos).

HSG: cavidad uterina de morfología normal, trompas permeables.

Hemograma y bioquímica dentro de la normalidad, excepto glucemia 103 mg/dl.

Marcadores Tumorales dentro de la normalidad.

Estudio hormonal:

3º día de ciclo: TSH: 1.4 mUI/l; FSH 6,8 UI/l; LH: 11.3 UI/l; PRL 11.8 ng/ml; Estradiol: 64 pg/ml

Cultivo vaginal positivo para C. Albicans, tratamiento con lomexin.

21º día de ciclo: progesterona: 1,7 UI/l

Pareja: 29 años. Espermiograma: volumen 9.1ml, recuento 57 millones/ml , móviles 82% (77%+++; 3%++; 2%+). Formas anormales 13%. Vitalidad 84%

Juicio Diagnóstico: esterilidad primaria. Anovulación en el contexto de SOP.

Fenotipo D.

Se programa inducción de la ovulación para realización de coitos programados.

Tratamiento propuesto: r-FSH en pauta lenta + metformina

1º ciclo CP: no gestación. Pauta de difícil control.

2º ciclo CP (ver hoja anexa nº1): la estimulación duró 37 días: 14 días con 37'5 UI r-FSH, 11 días con 75 UI, 9 días con 112'5 UI. Se redujo la dosis al comprobar la existencia de 3 folículos y un estradiol de 655 y se advirtió a la pareja de la posibilidad de gestación triple.

FUR: 13/06/10. Gestación única de curso normal. Parto espontáneo y eutócico 39+2sg 15/3/2011. Varón, Apgar 9-10-10, peso RN= 3360gr, pH cordón umbilical 7.32.

PACIENTE 2:

Mujer de 27 años, IMC 34'7, signos de hiperandrogenismo (estimación escala F-G 20 puntos).

AF: sin interés.

AP. No RAMs, Fumadora. IQ: muñeca derecha

Antecedentes ginecológicos: menarquia 14, FM: oligomenorreas (7/4-6 meses salvo tto con gestágenos). TPAL 0000

Pruebas complementarias:

Hemograma: dentro de la normalidad.

Cociente G/l: 3'76 (disminuido)

Estudio hormonal 3º día de ciclo: TSH: 1.9, FSH 6.6; LH 2.9, PRL 15.4, Estradiol 58.6;

21º día de ciclo: progesterona: 1,9 UI/l

HSG: cavidad normal, trompas permeables

ECO: útero AVF de morfología normal, ovarios de aspecto poliquístico.

Cultivo vaginal positivo para C. albicans, tratado.

Pareja: 32 años, fumador. Seminograma: recuento 35 mill/ml, 40% móviles (17%+++, 17%++; 6%+), 30% formas anormales.

JD: Esterilidad primaria, Anovulación por SOP, fenotipo A, astenospermia.

Se programa inducción de la ovulación para realización de inseminación artificial de cónyuge.

Tratamiento propuesto: r-FSH en pauta lenta + metformina + IAC

1ª IAC: iniciada con 50UI r-FSH, se suspende por SHO leve (requirió 5 días hospitalización con Analgesia y STP)

2ª, 3ª y 4ª IAC: se inicia estímulo con 37'5UI r-FSH, gesta en la 4ª IAC (ver hoja anexa nº2). La estimulación duró 38 días: 10 días con 37'5UI, 15 días con 50UI, 11 días con 75UI. REM 9'7.

FUR: 16/10/2010, gestación única normoevolutiva hasta la 20+5sg, diagnosticándose incompetencia cervical y precisando ingreso hospitalario. Se produce RPM + aborto tardío el 13/3/2011 (21+1sg).

PACIENTE 3:

30 años. IMC 30, signos de hiperandrogenismo (estimación escala F-G 12 puntos).

AF: sin interés

AP: CST anterior

Antecedentes ginecológicos: Menarquia 15ª, FM: 3/40, TPAL 1001 (Gestación por tto con Citrato de Clomifeno, RN vive sano).

Pruebas complementarias:

Estudio hormonal 3º día de ciclo: TSH: 0,79 UI/l; FSH 4,3 UI/l; LH: 2.9 UI/l; PRL 6.1 ng/ml; Estradiol: 54 pg/ml; Testosterona total: 0.4 ng/ml; SDHEA: 757 ng/ml; Androstendiona: 2.1 ng/ml. 21º día de ciclo: Progesterona: 1.6 UI/l

Relación G/l: $102/33.9 = 3.01$ (disminuida).

Ecografía TV: útero en AVF, morfo y tamaño normal, ovarios aspecto SOP.

HSG: cavidad morfología normal, trompas permeables

Pareja: 35 años. Espermiograma: Recuento 130 millones/ml, móviles progresivos 71% (57%+++; 14%++). Formas anormales 13%. Vitalidad 84%.

JD: esterilidad secundaria. Anovulación en el contexto de SOP, Fenotipo A.

Se programa inducción de la ovulación para realización de coitos programados.

Tratamiento propuesto: r-FSH en pauta lenta, asociado a Metformina+CP

1º y 2º ciclo CP: no gestación.

3er ciclo CP: la estimulación duró 47 días: se inicia estímulo con 37'5UI durante 12 días, 75UI durante 20 días, 112'5UI 12 días.

FUR: 26/11/2011, gestación única, diabetes gestacional, cesárea anterior, PFE > 4000 gr, se realiza CST electiva a las 38+2sg 20/8/2012, peso RN: 4315gr, Apgar 10/10.

CONCLUSIONES:

Numerosos estudios en la literatura avalan la conveniencia de iniciar como tratamiento de primera línea FSH en pauta lenta a pacientes con SOP en la inducción de la ovulación en detrimento del uso de Citrato de Clomifeno.

Según nuestra experiencia, la inducción de la ovulación con un protocolo de baja dosis iniciado con 37.5 UI e incrementos semanales de dosis ha resultado efectivo para conseguir monoovulaciones, a pesar de traducirse en ciclos de estimulación ultra-largos.

En conclusión, las pacientes anovuladoras en las que se prevé un difícil control de ciclo se puede valorar esta modalidad siempre teniendo en cuenta informar adecuadamente a la paciente para el cumplimiento del tratamiento a pesar de el largo tiempo de estimulación.

BIBLIOGRAFIA:

Bruna Catalán I, Menabrito M; Spanish collaborative group. Ovulation Induction with minimal dose of follitropin alfa: a case-series study. *Reprod Biol Endocrinol*. 2011 Oct 24; 9: 142

Burguers JA et al. Oligoovulatory and anovulatory cycles in women with polycystic ovary syndrome (PCOS): what's the difference? *J Clin Endocrinol Metab* 2010 Dec; 95(12):E485-9

ESHRE Capri Workshop Group. Health and fertility in World Health Organization group 2 anovulatory women. *Hum Reprod Update*. 2012 Sep-Oct;18(5):586-99.

Homburg R et al. Clomifene citrate or low dose FSH for the first-line treatment of infertile women with anovulation associated with polycystic ovary syndrome: a prospective randomized multinational study *Hum Reprod*. 2012 Feb;27(2):468-473.

Nyboe Andresen A et al. Predicting the FSH threshold dose in women with WHO Group II anovulatory infertility failing to ovulate or conceive on clomiphene citrate *Hum Reprod* 2008 Jun; 23(6):1424-30

Orvieto R, Homburg R. Chronic ultra-low dose follicle-stimulating hormone regimen for patients with polycystic ovary syndrome: one click, one follicle, one pregnancy. *Fertil Steril* 2009 Apr;91(4Suppl.):1533-5

Sociedad Española de Fertilidad. *Síndrome del Ovario poliquístico*. Checa, Espinós, Matorras (coord.) 2ª Edición. Editorial Médica Panamericana. 2012.

Hoja anexa nº1:

Día ciclo	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40				
Día mes	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23		
Regla	X																																											
aGnRH																																												
Cetrorelix																																												
r-FSH																																												
hMG																																												
hCG																																												
Progester.																																												
LAC o CP																																												
OVARIO DCHO																																												
OVARIO IZQDO																																												
LE																																												
Estradiol																																												

Hoja Anexa nº2:

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	
Día ciclo																							
Día mes	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	1	2	3	4	5	6	7	
Regla	X																						
CaRH																							
Letrozol																							
FSH			75								75												
BMG																							
CG																							
Progester.																							
IAC																							
AC & CP																							
DVARIO DCHO							<10																
DVARIO ZODO							<10																
LE							59																
Estradiol							40																

	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42		
Día ciclo																						
Día mes	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26			
Regla																						
CaRH																						
Letrozol																						
FSH																						
BMG																						
CG																						
Progester.																						
IAC																						
AC & CP																						
DVARIO DCHO																						
DVARIO ZODO																						
LE																						
Estradiol																						

Hoja Anexa nº3:

Día ciclo	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	1	2	3	4	5	6	7																		
Día mes	26	27	28	29	30	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	1	2	3	4	5	6	7	8			
Regla	X																																														
aGnRH																																															
Centovlix																																															
+FSH																																															
hMG																																															
hCG																																															
Progester.																																															
LAC a CP																																															
OVARIO DCHO																																															
OVARIO IZQDO																																															
LE																																															
Estradiol																																															