



FACTOR OVÁRICO

	Pág.
ASPECTOS GENERALES	263
DETERMINACIÓN DE LA FUNCIÓN OVÁRICA	263
Pruebas directas	263
Pruebas indirectas	264
Edad e infertilidad en la mujer	266
EVALUACIÓN DE LA RESERVA OVÁRICA	267
Medición de FSH y estradiol séricos	268
Niveles circulantes de inhibina B	268
Prueba con citrato de clomifeno	268
Prueba de estimulación con agonistas de la GnRH	269
Prueba de la reserva ovárica con FSH exógena	269
Hormona antimülleriana	269
Ultrasonido transvaginal	269
Biopsia de ovario	269
INSUFICIENCIA DE FASE LÚTEA	270
Incidencia	271
Clínica	271
Diagnóstico	271
Tratamiento	271
SÍNDROME DE OVARIOS POLIQUÍSTICOS (SOP)	272
Aspectos generales	272
Diagnóstico	273
Tratamiento	277
OTRAS ALTERACIONES OVULATORIAS	282
Síndrome del folículo ovárico no roto	282
Síndrome del folículo ovárico vacío	282
HIPERPROLACTINEMIA	282
Etiología	282
Diagnóstico	284
Tratamiento	284



Pág.

RESUMEN	286
REFERENCIAS	287



ASPECTOS GENERALES

El ovario constituye la glándula sexual más importante de la mujer, debido a que es la fuente de producción de los óvulos y las hormonas femeninas, que determinan el desarrollo sexual femenino y el proceso reproductivo, y de la testosterona, que estimula su sexualidad.

El hecho de que el ciclo menstrual ovulatorio sea un fenómeno predecible, cíclico y espontáneo se debe a una compleja regulación hormonal en la que interactúan el eje hipotálamo-hipófisis, el ovario y el tracto genital, para producir los estrógenos y la progesterona necesarios, tanto para el crecimiento y desarrollo del útero, trompas de Falopio y vagina, como para la formación del folículo dominante, que contiene el gameto femenino, indispensable para la reproducción humana.

Cualquier variación de este complejo proceso puede resultar en alteraciones de la función ovárica que producen anomalías en el desarrollo sexual, modificaciones del ciclo menstrual, exceso de andrógenos e infertilidad. De hecho, las alteraciones de la ovulación representan una de las principales causas de infertilidad femenina (ver cap. 6).

La unidad anatómica y funcional del ovario está representada por los folículos, los cuales están presentes desde la vida fetal, en forma de folículos primordiales que permanecen en forma inactiva hasta que, por razones que se analizan en el capítulo 2, inician su desarrollo y diferenciación, para producir la ovulación y el cuerpo lúteo. El reclutamiento folicular mensual dependerá de la cantidad de folículos primordiales existentes para el momento en que se inicia el crecimiento y diferenciación del dominante que va a producir la ovulación (fig. 10-1).

En diferentes etapas de su proceso evolutivo, la mayoría de los folículos en desarrollo, con excepción del preovulatorio o dominante, detienen su crecimiento e inician un proceso de involución y degeneración que se denomina atresia folicular y representa una de las mayores pérdidas en el proceso reproductivo del humano, sobre todo si se considera que con 500.000 folículos que tiene el ovario al nacer, el máximo número de hijos que puede tener una mujer difícilmente llega a 20 (Yoshimura and Wallach, 1987).

A medida que pasa el tiempo y aumenta la edad de la mujer, los folículos también envejecen y van perdiendo su capacidad reproductiva, hasta que la mayoría se hacen atrésicos y el ovario deja de producir las hormonas indispensables para la reproducción de la

especie. Debido a esto es fundamental conocer la función ovárica normal en las diferentes edades de la mujer con el fin de establecer las expectativas de reproducción (ver cap. 2).

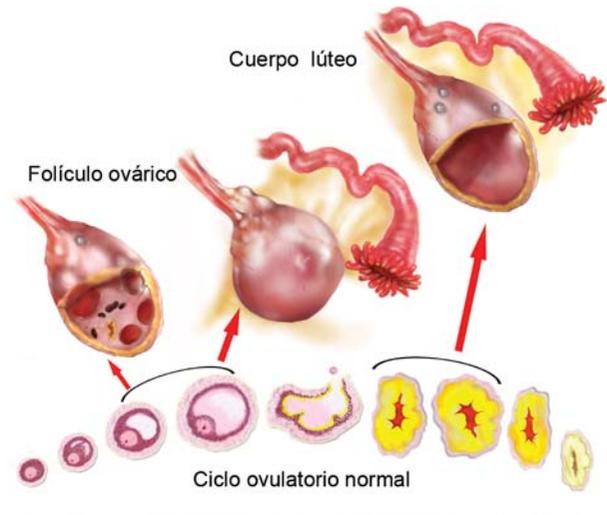


Figura 10-1.
Ciclo ovulatorio del ovario.

DETERMINACIÓN DE LA FUNCIÓN OVÁRICA

La detección de la ovulación es uno de los componentes más importantes tanto en la evaluación de la pareja infértil, como en las que desean los métodos naturales de planificación familiar. A diferencia de la mayoría de las otras especies, en los seres humanos no existen signos físicos o comportamientos que demuestren de manera inequívoca la ovulación. Las pruebas para predecir o confirmar la ovulación se dividen en directas e indirectas (Vermesh et al., 1987).

Pruebas directas

Incluyen los métodos que permiten la visualización del proceso de ruptura folicular o la evidencia de que ocurrió. Esto se puede realizar mediante ultrasonido de alta resolución o con laparoscopia.

Ultrasonidos. Mediante la ecosonografía transvaginal de alta resolución es posible observar el folículo colapsado, con bordes irregulares, e imágenes ecorrefringentes en su interior, que corresponde al cuerpo amarillo. En los primeros días de la ruptura folicular también es posible observar el líquido folicular libre en la pelvis, con lo que se confirma la ovulación (ver cap. 14) (fig. 10-2).



Figura 10-2.
Ultrasonido con líquido libre en la pelvis.

Laparoscopia. Con este instrumento óptico introducido en el abdomen se puede ver la ruptura folicular, si ocurre en el mismo momento del procedimiento, pero esto es poco probable.

Lo más característico es la presencia del estigma ovulatorio, que es la cicatriz que deja la ruptura folicular en la superficie del ovario y la presencia de líquido libre en el fondo de saco de Douglas. Por eso se recomienda la laparoscopia diagnóstica en los días que siguen a la ovulación para descartar el síndrome del folículo no roto, que es una condición en la que no ocurre la expulsión del óvulo por falta de la ruptura folicular, cuando ha pasado un período de más de 40 horas después del pico ovulatorio de LH. En estas pacientes la determinación hormonal de progesterona sugiere que ocurrió la ovulación y la regla suele venir en la fecha esperada (fig. 10-3).

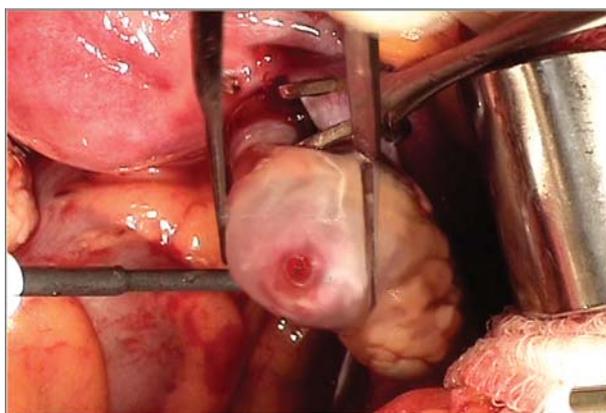


Figura 10-3.
Estigma ovulatorio durante laparotomía.

Pruebas indirectas

Son las que dependen de la determinación en sangre u orina de las hormonas ováricas o hipofisarias, o de los efectos biológicos que ellas producen. Entre las pruebas indirectas se encuentran las siguientes:

Temperatura corporal basal. Luego de la ovulación, se producen niveles elevados de progesterona. Esta hormona tiene un efecto estimulante sobre el centro del cerebro que controla la temperatura, que ocasiona una elevación de 0,3 a 0,5° C en relación con los niveles previos. En algunos casos, la elevación de la temperatura va precedida por una caída, aunque esto no ocurre en todas las mujeres. Este método fue usado por primera vez en 1904 y representa la forma más simple y económica de evaluar la presencia o ausencia de ovulación. La temperatura se debe tomar a primera hora de la mañana, antes de levantarse, comer o beber cualquier cosa, utilizando siempre el mismo termómetro. Estos datos se anotan en una gráfica especial y se instruye a la mujer para interpretar cuándo ocurrió la ovulación (ver cap. 7).

Una curva bifásica con una elevación de por lo menos 0,2° C durante 12 a 15 días, es indicativa de ovulación. Cuando esto ocurre, se le debe indicar a la pareja tener relaciones sexuales el día de la ovulación y los 5 días previos, que es el período conocido como ventana fértil.

Estudios con ultrasonidos y determinaciones hormonales han demostrado que la ovulación ocurre el día del descenso en el 10% de los casos, el día siguiente en el 20%, el segundo día en el 28%, el tercero en el 28% y el cuarto en el 14%. Como se puede apreciar, la ovulación es muy difícil de predecir con el método de la temperatura; además, nunca se puede determinar cuándo va a ovular la mujer, sólo se puede saber si ocurrió (Vermesh et al., 1987).

Observación del moco cervical. Los cambios secuenciales del aspecto del orificio y de las características del moco cervical, durante las diferentes etapas del ciclo menstrual, se han usado para conocer el período probable de ovulación. En los primeros días del ciclo se puede apreciar la ausencia de moco cervical, mientras que en los días que preceden a la ovulación comienza a aumentar el diámetro del orificio cervical y aparece un moco de aspecto cristalino que, el día previo a la salida del óvulo, adquiere su característica más típica, con filancia, cristalización y ausencia de células. Después de la ovulación, el moco se hace blanco, escaso y espeso, lo que impide la penetración de los espermatozoides (ver cap. 8) (fig. 10-4).



La paciente también puede ser instruida para reconocer el moco ovulatorio y así utilizar este método, no sólo como un anticonceptivo natural (método de Billings), sino para tener relaciones en la fecha que ella estime que está ovulando. Para esto, la mujer coloca sus dedos índice y pulgar lo más adentro posible de la vagina y toma el moco entre los mismos. Una vez afuera puede apreciar sus características e identificar el momento de la ovulación (fig. 10-4).

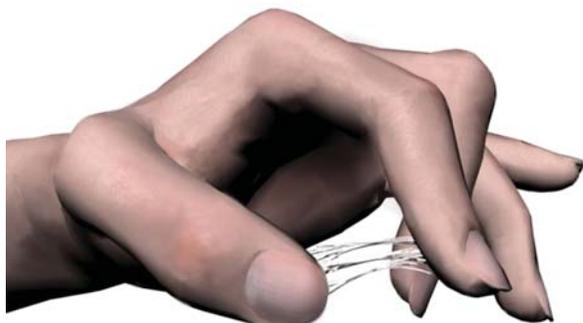


Figura 10-4.
Análisis de las características del moco ovulatorio por la paciente.

Aunque proporciona información útil acerca de la respuesta del cuello uterino a la estimulación hormonal, no se debe utilizar para realizar la evaluación de la ovulación, debido a que no refleja en forma adecuada los cambios cuantitativos de las hormonas intervinientes.

Citología vaginal exfoliativa. Ha sido utilizada para evaluar la función ovárica, no obstante, debido a la disponibilidad de otras técnicas modernas como el ultrasonido y las pruebas hormonales, este método se ha considerado obsoleto; sin embargo, debido a su bajo costo no se debe desestimar.

Durante la fase folicular precoz, las células tienen el citoplasma basófilo y el núcleo grande; estas características comienzan a variar por acción de los estrógenos y, alrededor del día 8 del ciclo, presentan un incremento de las células superficiales con núcleos picnóticos y citoplasma eosinófilo, que alcanza su máximo en el momento de la ovulación. Durante la fase lútea, por acción de la progesterona, las células se modifican gradualmente y se hacen basófilas y descamativas (McEndree, 1999).

Biopsia de endometrio. Esta prueba se usa para valorar la producción de progesterona por el cuerpo lúteo, por lo que representa una evidencia indirecta de ovu-

lación. Durante la fase lútea, ocurren una serie de cambios en las glándulas endometriales que se inician con la vacuolización subnuclear y continúan con aumento de la tortuosidad de las glándulas y la aparición de edema. Estos cambios son predecibles y, mediante la evaluación anatomopatológica de una biopsia de endometrio, se puede determinar cuándo ocurrió la ovulación (Noyes et al., 1950).

El momento ideal para realizarla es alrededor del día 21 de un ciclo de 28 días que es el momento ideal para la implantación. Debido a que el método es doloroso y existe gran variación entre un individuo y otro, ha caído en desuso y se ha reemplazado por la determinación sérica de progesterona en la fase mesolútea del ciclo menstrual, en el estudio inicial de la pareja infértil (Scott et al., 1993). Si se va a practicar, se deben usar dispositivos plásticos de aspiración como el Pipelle de Cornier® (Cooper Surgical Inc.) que tienen la ventaja de ser más fáciles de manipular, se obtiene una muestra adecuada y la paciente siente menos dolor (Henig et al., 1989).

Determinación de progesterona sérica. El nivel sérico de progesterona en la fase folicular de una mujer normal es mayor de 2 ng/ml. Después de la ovulación el cuerpo lúteo comienza a secretar progesterona y los niveles séricos se elevan y fluctúan entre 6 y 25 ng/ml. La Sociedad Europea de Embriología y Medicina Reproductiva (ESHRE) considera que la determinación sérica de la progesterona durante la mitad de la fase lútea es el mejor método, en términos de costo-beneficio, para verificar la ovulación y la función del cuerpo lúteo (Crosignani and Rubin, 2000).

Se ha señalado que una mujer ha ovulado cuando los niveles de progesterona sérica son superiores a 10 ng/ml; sin embargo, la interpretación de los resultados es difícil debido a los cambios pronunciados de la progesterona plasmática dentro del mismo ciclo o entre ciclos diferentes, por lo que, en teoría, lo ideal sería una determinación seriada en tres oportunidades, la cual debe ser de al menos 30 ng/ml (Jordan et al., 1994; Daya and Ward, 1988). La prueba seriada se debe realizar a la misma hora, debido a que existe un ciclo circadiano con valores bajos durante el día e incremento durante la noche. Los valores normales no excluyen el síndrome del folículo luteinizado no roto que se analiza más adelante (Hamilton et al., 1985).

Es importante preguntar, antes de interpretar los resultados hormonales, si se está usando alguna droga y si la toma de muestra fue apropiada, para lo cual hay que estar seguros de la periodicidad del ciclo

menstrual, la elección de la hora y si la muestra fue tomada en sangre u orina (Hershlag et al., 1992).

Edad e infertilidad en la mujer

El número de folículos varía durante toda la vida de la mujer como se indica en la tabla 10-1. Se estima que la mujer nace con unos 400.000 a 500.000 folículos por ovario. En cada ciclo menstrual se gastan alrededor de 1.000 folículos por ovario, de tal manera que cuando la mujer llega a la edad de la menopausia, en que ha tenido unos 400 a 500 ciclos menstruales, se han agotado los folículos con los que nació, los cuales desaparecen por completo después de los 70 años (Gougeon et al., 1994).

Tabla 10-1.
Relación entre la edad y el número de oocitos.

Período	Número de oocitos a lo largo de la vida
• 6º mes vida embrionaria	6.000.000
• Feto a término	2.000.000
• Niña de 4 a 10 años	500.000
• Muchacha de 11 a 17 años	400.000
• Mujer de 18 a 24 años	200.000
• Mujer de 25 a 31 años	75.000
• Mujer de 32 a 38 años	50.000
• Mujer de 39 a 48 años	10.000
• Mujer postmenopáusica	0

(Gougeon et al., 1994).

Se ha señalado que el punto crítico en el que comienza la disminución de la capacidad reproductiva de la mujer es cuando tiene 50.000 folículos por ovario, que en tiempo representa unos 13 a 15 años antes de la menopausia.

Esto ha permitido plantear la hipótesis de envejecimiento ovárico precoz, mediante la cual se podría especular que si una mujer tiene la menopausia cerca de los 50 años, iniciará la declinación de su fertilidad alrededor de los 35 años; sin embargo, permanecerá asintomática y con ciclos menstruales regulares durante muchos años más (fig. 10-5). Esto es compatible con los resultados que se obtienen en técnicas de reproducción asistida de alta y baja complejidad, donde se nota una disminución de los éxitos luego de 35 años de edad.

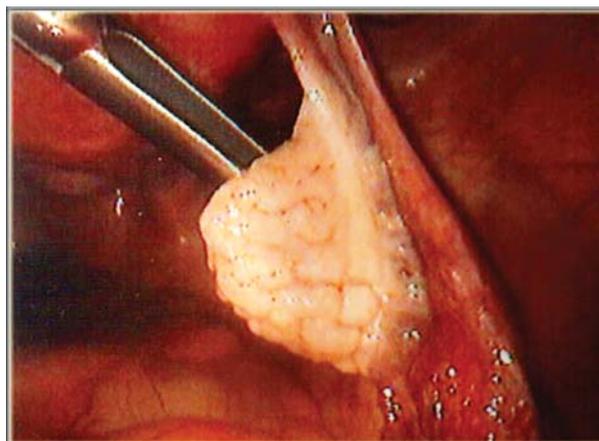


Figura 10-5.
Laparoscopia con ovarios premenopáusicos.

Estudios epidemiológicos han demostrado que 10% de las mujeres en la población general tienen la menopausia antes de los 40 años, aunque el promedio estimado para Venezuela es de 47-48 años (Terán y col., 1995; Nikolaou and Templeton, 2003; Escalante y col., 2001).

La edad óptima para salir embarazada es entre los 20 y los 24 años; sin embargo, durante las últimas décadas la mayoría de las mujeres planean sus embarazos después de los 30-35 años, debido a que deben cumplir con prioridades relacionadas con su desarrollo profesional. Esto trae como consecuencia una disminución de su capacidad fértil que, en la mayoría de los casos, pasa inadvertida porque no produce alteraciones de su ciclo menstrual (Menken et al., 1986).

La asociación entre la edad materna y la disminución de la capacidad fértil ha sido muy bien documentada. Uno de los estudios clásicos es el de las mujeres huteristas, una secta religiosa establecida en Montana, las Dakotas y las regiones cercanas a Canadá que constituye la única población sana y estable que evita la anticoncepción y cuya comunidad promueve la eliminación de los incentivos para limitar el tamaño de las familias. En esta población se encontró que la tasa de infertilidad aumenta con la edad: 11% para las mujeres de 34 años, 33% para las de 40 y 87% para las mujeres mayores de 40 años. La mujer que salió embarazada a mayor edad tenía 40,9 años (Tietze, 1957).

Este patrón se ha observado en poblaciones de diferentes razas y etnias, como lo demuestran estudios en los que se realizaron inseminaciones artificiales con semen de donante. Se encontró que 74% de las mujeres menores de 31 años se embarazaron en el primer



año; esta tasa cae a 62% en las mujeres entre 31 y 35 años, para disminuir todavía más y situarse en 54% en las mujeres mayores de 35 años (Navot, 1994). Por otro lado, al evaluar los programas de ovodonación, se observa que cuando los embriones provienen de oocitos de mujeres jóvenes, la tasa de embarazo es similar a la encontrada en el grupo etario de la población donante y se mantiene constante sin importar la edad de la receptora.

La disminución de la fecundidad femenina, asociada a la edad, se debe a la característica del folículo ovárico y a la disminución del pool y la calidad de los oocitos remanentes. Debido a que el gameto femenino es detenido en la profase de la primera división meiótica desde el inicio de la gestación hasta que ocurre la ovulación, período que puede ser de hasta 50 años, se pueden producir alteraciones en la división celular que generan anomalías cromosómicas, como las aneuploidías o alteraciones mitocondriales que causan deleciones de su ADN (McGee and Hsueh, 2000). Todo esto hace que la tasa de abortos espontáneos aumente en la medida que lo hace la edad materna y que éste sea el factor pronóstico más importante para predecir las tasas de embarazo en pacientes que van a ser sometidas a fertilización in vitro con transferencia de embriones (FIV-TE) (Van Rooij et al., 2003).

La evaluación de la infertilidad en las mujeres mayores de 35 años, se debe realizar de forma más precoz y con la adecuada valoración médica preconcepcional, que incluye la pesquisa de desórdenes médicos importantes como hipertensión y diabetes, la discusión de los riesgos aumentados de aneuploidía, aborto espontáneo y complicaciones obstétricas tales como cesárea, hipertensión arterial y diabetes gestacional. En mujeres de 40 años o más, es aconsejable realizar una mamografía antes de intentar el embarazo, para la adecuada pesquisa de cáncer de mama.

Las opciones de tratamiento de la infertilidad relacionadas con la edad van a depender de las características de cada pareja y de las posibilidades de realizar los diferentes esquemas de tratamiento. A continuación se analizan algunas de estas opciones:

- Conducta expectante. Se reserva para aquellas mujeres que no desean intervención médica, pero es menos probable que resulte en embarazo.
- Hiperestimulación ovárica controlada con inseminación intrauterina. Consiste en la administración de citrato de clomifeno o gonadotropinas para inducir múltiples folículos en conjunto con la colo-

cación de semen lavado dentro de la cavidad uterina. El objetivo es acelerar el tiempo de concepción en vez de afectar directamente la calidad de oocito o embrión (Frederick et al., 1994).

- FIV-TE. La presencia de factor masculino, enfermedad tubárica, endometriosis o adherencias pélvicas constituyen argumentos para proceder directamente con una FIV-TE en mujeres de edad reproductiva avanzada; las tasas de embarazo generalmente son mayores que para la inseminación pero también declinan con la edad. Esto se debe a una disminución de la respuesta ovárica a las gonadotropinas y, más importante aún, al marcado declive de las tasas de implantación embrionaria. La aneuploidía embrionaria es probablemente la principal causa de la falla de implantación en mujeres de más edad (Van Rooij et al., 2003).
- Donación de oocitos. El objetivo de este tratamiento es mejorar la calidad del oocito y del embrión, y constituye la mejor opción terapéutica tanto para las mujeres mayores de 40 años como para aquellas mujeres con compromiso de la reserva ovárica. Aunque el niño resultante no estará genéticamente relacionado con la madre biológica, con la donación de oocitos se logran las más altas tasas de nacidos vivos que con cualquier otro tratamiento de reproducción asistida. Las tasas de embarazo con la donación de oocitos son dependientes de la edad de la donante y no de la de la receptora (Tarlatzis and Zepiridis, 2003).
- Otros. La exclusión de embriones con aneuploidías mediante el diagnóstico genético preimplantación (DGP) pudiera disminuir la tasa de aborto espontáneo en ciclos de FIV-TE. Sin embargo, la técnica es costosa, no está ampliamente disponible y todavía se está por definir su papel en el tratamiento de la infertilidad relacionada con la edad. La transferencia nuclear es una técnica experimental en la cual el núcleo proveniente del oocito de una mujer más joven es transferido al oocito enucleado de una mujer de mayor edad. La seguridad y eficacia de esta técnica aún se desconoce (Escriba et al., 2002).

EVALUACIÓN DE LA RESERVA OVÁRICA

La reserva ovárica representa el potencial reproductivo de la mujer con respecto al número y calidad de los folículos primordiales presentes en los ovarios. Se recomienda en todas las mujeres infértiles de 35 años o más, así como en mujeres menores de 35

años con antecedente de cirugía ovárica, fumadoras de más de 10 cigarrillos diarios, historia familiar de falla ovárica prematura, pobre respuesta a gonadotropinas exógenas, exposición a agentes quimioterapéuticos o radiaciones ionizantes e infertilidad inexplicada. Entre las pruebas para evaluar la reserva ovárica se encuentran las siguientes:

Medición de FSH y estradiol séricos

La concentración sérica de FSH, medida el día 2-3 del ciclo, es una estimación indirecta de la reserva ovárica porque representa el efecto de retroalimentación en la hipófisis que ejercen la inhibina y el estradiol. En la medida en que disminuye la cantidad de folículos, disminuye la supresión de la inhibina producida por el ovario, lo que hace que se requiera mayor cantidad de FSH para estimular el desarrollo folicular (Bukman and Heineman, 2001).

Valores menores de 15 mU/ml permiten determinar la posibilidad de concebir en mujeres infértiles y establecer el pronóstico de la respuesta folicular en pacientes que van a ser sometidas a protocolos complejos de estimulación de la ovulación, para relaciones dirigidas o para TRA de alta y baja complejidad (Moody, 2004).

En relación con los niveles séricos de estradiol, los estudios son controversiales; algunos señalan que en mujeres que van a ser sometidas a FIV-TE, valores superiores a 80 pg/ml se relacionan con una disminución en la tasa de embarazo; sin embargo, otros autores no han encontrado ninguna relación en este mismo grupo de mujeres. Tampoco se ha encontrado diferencia en los niveles de estradiol sérico en mujeres con menstruaciones regulares entre 24 y 50 años de edad (Bukman and Heineman, 2001).

Niveles circulantes de inhibina B

La inhibina es una hormona proteica sintetizada por las células granulosas del ovario y por las células de Sertoli del testículo, que está constituida por dos cadenas polipeptídicas unidas por puentes disulfuro, denominadas cadena α y cadena β . Esta hormona presenta dos formas llamadas inhibina A e inhibina B que tienen idéntica cadena α pero distinta cadena β (cadena β_A y cadena β_B) (Ling et al., 1985).

La inhibina A parece que es secretada por el folículo dominante, justo después que ocurre el pico de estradiol en la fase folicular tardía; por lo que podría ser un marcador de madurez folicular. Mientras que la inhibina B es liberada por las células de la granulosa

de los folículos en desarrollo, durante cada ciclo menstrual. Su concentración sérica se eleva durante la transición de la fase lútea a la folicular y alcanza un pico en la fase medio folicular; por lo que podría ser un indicador de número o calidad de los folículos.

Varios estudios han señalado que la determinación sérica de inhibina B el día 3 del ciclo, sirve para valorar la reserva ovárica, debido a que la disminución de sus niveles a menos de 45 pg/ml se relacionan con mala respuesta a la estimulación folicular, aun cuando los niveles de FSH sean normales. Sin embargo, en la actualidad, no se recomienda la determinación rutinaria de esta hormona debido a la disponibilidad limitada de ensayos confiables y a la data confusa con respecto a su valor pronóstico (Corson et al., 1999; Seifer et al., 1999).

Prueba con citrato de clomifeno

El citrato de clomifeno es un modulador no esteroideo de los receptores estrogénicos que inhibe la retroalimentación negativa producida por el estradiol sobre la secreción hipofisaria de FSH. En mujeres con adecuada respuesta ovárica, la elevación de la FSH inducida por el citrato de clomifeno es suprimida por el estradiol y la inhibina B producida por los folículos.

En FERTILAB la prueba con citrato de clomifeno (PCC) se hace de la siguiente manera:

- El día 3 del ciclo se hace una determinación de FSH y estradiol séricos. Si la paciente está en un estudio de fertilidad, se aprovecha ese día para las otras determinaciones hormonales (ver cap. 7).
- El día 5 del ciclo inicia una terapia con 50 a 100 mg/día de citrato de clomifeno por 5 días.
- El día 10 del ciclo, o sea, al día siguiente de terminar el citrato de clomifeno, se hace una nueva determinación de FSH.

La PCC se interpreta de la siguiente manera: si los resultados de la determinación de FSH del día 3 o del día 10 son superiores a 14 mU/ml, o la suma de ambos es mayor de 26 mU/ml o si los valores de estradiol son superiores a 80 pg/ml, el pronóstico de fertilidad no es bueno, aunque siempre existen alternativas que se deben analizar en la consulta (Jain et al., 2004).

Una prueba anormal se ve con más frecuencia en mujeres a partir de los 35 años y sirve para predecir la posibilidad de embarazo, tanto en ciclos espontáneos como en ciclos en los que se usa estimulación folicular.



Por otro lado, cuando se usa en mujeres que van a ser sometidas a FIV-TE; aquéllas que presentan una PCC alterada requieren mayor dosis de gonadotropinas, tienen mayor tasa de cancelación de ciclos y menor tasa de embarazos. Sin embargo, una prueba alterada no necesariamente excluye la posibilidad de embarazo, porque se han encontrado variaciones intercíclicas importantes en un mismo individuo (Hannoun et al., 1998).

Prueba de estimulación con agonistas de la GnRH

Consiste en medir los cambios de los niveles séricos de estradiol del día 2 al día 3 del ciclo después de la administración subcutánea de acetato de leuprolide; o medir los niveles séricos de FSH antes y después de 2 horas de la administración de una inyección de buserelin (Suprefact®). A pesar de que se ha señalado que la prueba puede tener utilidad para el pronóstico de los ciclos de FIV-TE, no se recomienda para el uso clínico de rutina debido a que los resultados de los estudios son controversiales con respecto a su valor pronóstico (Bukman and Heineman, 2001).

Prueba de la reserva ovárica con FSH exógena

Esta prueba fue desarrollada para la pesquisa de buenas o malas respondedoras en mujeres que van a ser sometidas a procedimientos de FIV-TE. Consiste en medir los niveles séricos de estradiol el día 3 del ciclo, antes y después de la administración de 300 UI de FSH. Si el valor es mayor o igual a 30 pg/ml, debe ser una buena respondedora. La validez de esta prueba no está corroborada por múltiples estudios y no se ha usado en la población infértil en general (Fanchin et al., 1994).

Hormona antimülleriana

Esta hormona pertenece al grupo que produce la transformación del factor de crecimiento β , cuya función más conocida es la de regresión de los conductos de Müller durante el desarrollo fetal femenino. Sin embargo, recientemente se han descrito al menos dos funciones durante la vida postnatal: la primera es que tiene un papel inhibitorio durante del reclutamiento folicular, cuando los folículos primordiales inician su crecimiento; y la segunda es que modifica el crecimiento del folículo preantral y de los folículos antrales pequeños por disminución de la respuesta a la FSH.

El segundo efecto tiene mayor importancia clínica porque se relaciona con el reclutamiento de los folículos en estadios antrales tempranos que son sensibles a la

acción de la FSH. Estudios recientes señalan que la medición de esta hormona, en la fase folicular temprana del ciclo menstrual, constituye el mejor marcador sérico para evaluar la reserva ovárica, tanto en la población general como en las mujeres que van a ser sometidas a procedimientos de FIV-TE.

Los valores plasmáticos de hormona antimülleriana se mantienen estables, entre 20-25 pmol/L, entre los 18 y 29 años de edad. A partir de los 30 años comienza una disminución, para alcanzar 10 pmol/L a los 37 años, a pesar de que los niveles séricos de FSH permanezcan estables. Se ha usado el valor menor de 8,1 pmol/L para predecir mala reserva ovárica en pacientes que van a ser sometidas a FIV-TE, con una sensibilidad de 80% y una especificidad de 85% (Tremellen et al., 2005).

Ultrasonido transvaginal

Evaluación del volumen ovárico. Durante la vida de la mujer el volumen de ovario cambia de 0,7 cm³, a los 10 años de edad, a 5,8 cm³, a los 18 años. A partir de los 40 años comienza una disminución que se mantiene constante hasta que llega la menopausia. Diferentes estudios han señalado que cuando la medida del volumen ovárico por ultrasonido transvaginal es menor de 3 cm³ o el promedio de los dos diámetros mayores menor de 20 mm, la respuesta a la inducción de la ovulación, en ciclos de FIV-TE, es mala. A pesar de que algunos estudios tienen resultados controversiales, es un método económico y de fácil uso en las pacientes que van a ser sometidas a estimulación ovárica (Lass and Brinsden, 1999).

Recuento de pequeños folículos antrales. El número de pequeños folículos antrales visibles durante la fase folicular precoz es un buen método para predecir el número de oocitos recolectados y las tasas de cancelación en los programas de FIV-TE. Cuando durante el día 2 o 3 del ciclo se observan 3 o menos folículos antrales por cada ovario, probablemente se trate de una paciente mala respondedora.

Doppler. También se ha señalado que una medida del pico del flujo sistólico de menos de 10 cm/seg, cuando se usa del ultrasonido Doppler en el flujo sanguíneo del estoma ovárico, se ha asociado con mala respuesta a la estimulación folicular (Karande, 2003).

Biopsia de ovario

La densidad folicular disminuye con el incremento de la edad. Se ha encontrado un número de folículos significativamente menor en la biopsia de ovario de

mujeres con menopausia precoz, anovulación crónica o baja reserva ovárica, cuando se compara con mujeres normales. Sin embargo, se necesitan más estudios para usar este método como rutina en la evaluación de la mujer infértil (Bukman and Heineman, 2001).

Al discutir los resultados de la reserva ovárica con la pareja se debe hacer énfasis en que, si bien éstos pudieran predecir una tasa de embarazo disminuida, cuando son anormales no excluyen totalmente la posibilidad de embarazo.

INSUFICIENCIA DE FASE LÚTEA

El cuerpo amarillo o lúteo normal se desarrolla a partir de los componentes celulares de la pared folicular, después de la ovulación. En un ciclo no fértil, el tiempo de vida del cuerpo lúteo humano está limitado a 14-16 días, una duración que se corresponde con la fase lútea del ciclo menstrual. Si ocurre el embarazo, el tiempo de vida del cuerpo lúteo se prolonga y es lo que se ha llamado rescate luteal, con lo que su producción hormonal continúa hasta aproximadamente las

10 semanas de gestación, cuando esta función es asumida por la placenta durante el resto del embarazo.

La insuficiencia de fase lútea (IFL) se refiere a la producción de progesterona a niveles por debajo de lo normal, lo cual produce un retraso del desarrollo endometrial. Los investigadores han sospechado por largo tiempo que este problema contribuye a la infertilidad y al aborto espontáneo recurrente y, desde hace más de 50 años, ha sido una patología que ha generado mucha controversia (Jones, 1949).

La etiología de la IFL se ha atribuido a múltiples causas. Ciertamente, cualquier alteración en los mecanismos complejos que intervienen en la regulación de la estimulación hormonal pulsátil, como anomalías en la secreción o acción de las gonadotropinas y la hiperprolactinemia; en la activación de receptores, como defectos en el número o la función; y en la respuesta del órgano blanco, pueden conducir a IFL.

Los aspectos más relevantes de la etiología se indican en la tabla 10-2.

Tabla 10-2.
Etiología de la insuficiencia de fase lútea.

EVENTOS EN LA FASE FOLICULAR	EVENTOS EN LA FASE LÚTEA
<p>Alteraciones tróficas</p> <ul style="list-style-type: none"> • Estimulación inadecuada de la FSH • Incremento de la inhibina • Alteraciones en la secreción de LH <p>Defectos intrínsecos del ovario</p> <ul style="list-style-type: none"> • Defecto en las células de la granulosa • Disminución de los niveles de inhibina • Disminución de la duración de la fase folicular • Disminución de los folículos primordiales <p>Defectos intrínsecos del endometrio</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inadecuada fase preliminar estrogénica 	<p>Alteraciones tróficas</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alteraciones en la secreción de LH • Disminución de los niveles de LH en el pico y fase lútea • Factores sistémicos • Factores que actúan sobre el cuerpo lúteo <p>Defectos intrínsecos del cuerpo lúteo</p> <ul style="list-style-type: none"> • Defectos específicos en sus células • Anormalidades en las células largas y cortas <p>Defectos intrínsecos de la fase secretora endometrial</p> <ul style="list-style-type: none"> • Defecto en el número de receptores de progesterona
EVENTOS EN EL RESCATE LUTEAL	
<p>Alteraciones tróficas</p> <ul style="list-style-type: none"> • Defecto en el estímulo de HCG <p>Defectos intrínsecos del cuerpo lúteo en la fase inicial del embarazo</p> <ul style="list-style-type: none"> • Defectos en la síntesis de progesterona <p>Defectos intrínsecos endometriales</p>	

(Engman and Luciano, 2003).



Incidencia

La IFL tiene una incidencia que varía de 3,7% a 20% en pacientes infértiles, aunque el acortamiento de la fase lútea puede ocurrir en el 5% de las mujeres con ciclos ovulatorios. Por otro lado, se ha señalado que la IFL acontece en entre el 25% y el 40% de las pacientes que presentan PFR (Balasch and Vanrell, 1986; Olive, 1991; Wuttke, 2001).

La gran variedad de estudios acerca de la incidencia de IFL refleja la necesidad de la unificación de los criterios de definición y diagnóstico; es por esto que la verdadera incidencia puede que nunca sea verificada.

Clínica

La presentación clínica más sugestiva de IFL ocurre en las pacientes con PFR del primer trimestre. Esta situación tiene su recompensa debido a que los síntomas son clásicos y, después de hecho el diagnóstico, el tratamiento se puede instaurar fácilmente con buenos resultados.

La clínica de la paciente infértil con IFL no es siempre tan obvia; sin embargo, el diagnóstico se puede sospechar en mujeres con una fase lútea menor de 11 días, demostrada mediante la frecuencia de los ciclos menstruales y la curva de temperatura basal. Las mujeres con una fase lútea de longitud normal e infertilidad inexplicada también se deben evaluar para descartar la posibilidad de IFL.

Diagnóstico

Las inconsistencias en el diagnóstico y el tratamiento de la IFL han ocasionado mucha controversia acerca de cómo los defectos de la función lútea humana afectan la reproducción. El criterio más usado para el diagnóstico es cuando en la biopsia de endometrio existe un retardo del desarrollo de más de 2 días en al menos 2 ciclos. Esta técnica se basa en el fechado histológico del endometrio, aplicando los criterios descritos por Noyes (Noyes et al., 1950).

Con estos criterios, se compara la porción más avanzada de la biopsia con la fecha cronológica del ciclo menstrual en relación con la ovulación. La mayoría de los investigadores aceptan que cuando la histología de la biopsia se retarda más de 2 días con respecto al día cronológico, ésta se considera desfasada. El hallazgo de dos biopsias desfasadas, que no tienen por qué ser de diferentes ciclos, establece el diagnóstico de IFL. Este método ha sido criticado, pero todos coinciden en que proporciona un bioensayo acumulado del efecto de la progesterona sobre el endometrio.

A pesar de los criterios estrictos en el diagnóstico del defecto de fase lútea, las interpretaciones de las biopsias endometriales tienen variaciones notables interobservador, como se demuestra en un estudio en el que una de cada tres pacientes, cuyas biopsias fueron analizadas por cinco patólogos diferentes, presentó diferencias en la interpretación lo suficientemente importantes como para alterar la conducta clínica (Scott et al., 1988). Otro estudio demostró, incluso, variaciones intraobservador cuando los mismos patólogos, al interpretar nuevamente las láminas de biopsias endometriales evaluadas previamente por ellos, no estuvieron de acuerdo con su diagnóstico original en el 75% de los casos (Li et al., 1989).

El valor de la biopsia endometrial como herramienta de pesquisa en la evaluación de la paciente infértil es controversial, como lo demuestra un estudio reciente en el que se encontró el mismo número de defectos de fase lútea en mujeres fértiles e infértiles. En este estudio prospectivo, aleatorio y multicéntrico, un único patólogo revisó 619 biopsias endometriales y encontró que una alta proporción tanto de mujeres fértiles (49,4%) como infértiles (43,2%) presentaban una biopsia desfasada durante la ventana de implantación (RMN, 2002).

La progesterona es el producto más importante del cuerpo lúteo, así que parece lógico diferenciar la fase lútea normal de la inadecuada midiendo los niveles de esta hormona o sus metabolitos. De hecho, muchos endocrinólogos abogan por las determinaciones mesolúteales de la progesterona sérica para el diagnóstico de la IFL, como se discutió antes, a pesar de que la secreción de la misma es pulsátil a mediados y a finales de la fase secretora (Batista et al., 1993).

Tratamiento

Tanto la progesterona como la gonadotropina coriónica humana (HCG) han sido usadas para el soporte de fase lútea, con resultados comparables. Sin embargo, la progesterona es el producto de elección porque se asocia con una menor incidencia del síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO) (Karamardian and Grimes, 1992). A continuación se hará un análisis de los medicamentos más usados en el tratamiento de la IFL.

Progesterona. La producción deficiente de esta hormona en la fase lútea se puede suplir exitosamente mediante la administración exógena. Es importante recordar que los suplementos de progesterona no se pueden administrar demasiado temprano en el ciclo, porque pudieran interferir con la ovulación. La progesterona es el único progestágeno natural con actividad

biológica importante y está disponible para usarla por las siguientes vías:

Oral. Viene en forma de progesterona cristalina, que no se absorbe bien, y en la forma micronizada, que tiene mejor absorción. Esta ruta es atractiva debido a su facilidad de administración, pero su pobre eficacia y efectos colaterales, como sedación, sonrojo, náuseas y retención líquida, limitan su uso por vía oral aunque también se puede administrar por vía vaginal como se discute más adelante. La dosis es de 200 a 800 mg diarios repartidos en una o dos tomas (McAuley et al., 2002).

Intramuscular. A pesar del amplio uso de la progesterona oleosa IM, sobre todo en los programas de FIV-TE, las pacientes encuentran que esta formulación es inconveniente y poco comfortable, por ser dolorosa y porque con frecuencia requiere de otra persona para su administración. También se ha señalado que puede producir reacciones alérgicas, inflamación e incluso formación de abscesos estériles. La progesterona oleosa se puede administrar en dosis de 100 mg diarios (Goldstein et al., 1989).

Vaginal. Esta vía es la más usada por ser de fácil administración para la mujer. A pesar de que los niveles séricos de progesterona son mayores cuando se administra por vía IM, los niveles en el tejido endometrial son 7 veces mayores cuando se usa la vía vaginal. Eso se debe a que la hormona penetra directamente en el útero antes de entrar a la circulación sistémica y es lo que se conoce como «primer paso uterino», con lo cual se maximiza la liberación del medicamento en el órgano blanco. El tratamiento comienza los primeros días después de la ovulación o el segundo o tercer día después de la elevación de temperatura hasta que comience el siguiente período menstrual. Si la menstruación ocurre, el tratamiento se repite en el próximo ciclo; en caso de embarazo, se recomienda continuar con el suplemento de progesterona hasta la semana 10 de gestación (Penzias, 2002). Las desventajas de las preparaciones vaginales son que pueden causar inflamación y leucorrea, además de requerir varias dosis diarias. Existen tres formas de administración vaginal:

- Los supositorios vaginales de progesterona que contienen 25 mg se pueden colocar 2 veces al día (máximo 200 mg BID).
- El gel de progesterona se aplica en dosis de 90 mg (al 4% u 8%) diarios.
- Las mismas cápsulas de progesterona que se usan por vía oral, se pueden colocar por vía vaginal en dosis de 200 mg, 2 a 4 veces al día.

Citrato de clomifeno y gonadotropinas menopáusicas. Dado que el cuerpo lúteo deriva del folículo que ha ovulado, su capacidad funcional es, al menos en parte, dependiente de la calidad del desarrollo preovulatorio del folículo y se han observado bajos niveles de FSH en la fase folicular de algunas pacientes con IFL. Por tanto, en este contexto es lógico y apropiado usar el citrato de clomifeno y gonadotropinas como agentes terapéuticos en el tratamiento de la IFL. Debido al mayor riesgo de embarazos múltiples y de hiperestimulación ovárica asociados al uso de gonadotropinas, la mayoría prefiere usar el citrato de clomifeno según los esquemas que se describen en el capítulo 17. Si la paciente se embaraza, se recomienda administrar progesterona como se señaló anteriormente hasta la semana 10 de gestación (Penzias, 2002).

Gonadotropina coriónica humana (HCG). Se ha usado como soporte de la fase lútea en mujeres que se someten a hiperestimulación controlada y en las que tienen PFR del primer trimestre. No se conoce bien la dosis mínima efectiva de HCG con la que se logra este efecto, al igual que la duración del tratamiento. Se ha señalado la dosis de 5.000 a 10.000 UI, 2 veces por semana hasta que llegue la menstruación si es que la paciente no se embaraza, o hasta la semana 10 de gestación si se embaraza. A pesar de que los estudios señalan tasas de éxito iguales o inclusive mayores cuando se compara con la progesterona para el tratamiento de la fase lútea en pacientes sometidas a FIV-TE, el aumento en el riesgo del SHO severo limita su uso (Pritts and Atwood, 2002).

SÍNDROME DE OVARIOS POLIQUÍSTICOS (SOP)

Aspectos generales

Consiste en una alteración de la función ovárica que puede afectar a entre el 6% y el 10% de las mujeres en edad reproductiva (Nestler et al., 2002) y es probablemente la endocrinopatía más frecuente. Fue descrito en 1921 por los médicos franceses Thiers y Achard cuando escribieron sobre la diabetes de las mujeres hirsutas y por Stein y Leventhal en su trabajo clásico sobre pacientes amenorreicas (Stein and Leventhal, 1935). Sus características cardinales son el hiperandrogenismo, la anovulación crónica y la morfología de ovarios poliquísticos (OP) (Laven et al., 2002) (fig. 10-6). Aunque algunos consideren que el SOP también se llama síndrome de Stein y Leventhal, esa apreciación no es correcta, porque este último se reserva a mujeres con oligomenorrea, hirsutismo y obesidad, mientras que en el SOP se incluye a esas pacientes y a muchas otras que no cursan con obesidad e hirsutismo.

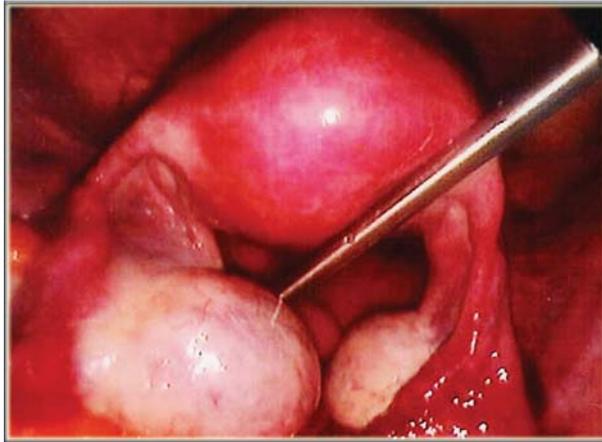


Figura 10-6.
Laparoscopia con ovarios poliquísticos.

El SOP está asociado con un incremento del riesgo, de 3 a 7 veces, de diabetes tipo 2 debido a que estas mujeres tienen múltiples factores que favorecen la aparición de la enfermedad tales como obesidad, historia familiar de diabetes tipo 2 y anomalías en la acción de la insulina, tanto en la resistencia como en la alteración en la función de las células beta (Ehrmann et al., 1999). También existe un aumento del riesgo de enfermedades cardiovasculares, como hipertensión arterial y accidentes cerebrovasculares, debido a la presencia de los factores que se señalan en la tabla 10-3. Por último, se relaciona con el cáncer de endometrio debido a que estas pacientes presentan anovulación crónica, que genera la exposición endometrial prolongada a estrógenos y no contrarrestada por la progesterona.

Tabla 10-3.
Factores que aumentan el riesgo de enfermedades cardiovasculares en mujeres con SOP.

- Resistencia a la insulina
- Alteraciones de la fibrinólisis
- Elevación sérica del factor activador del plasminógeno tisular
- Elevación sérica de la endotelina 1
- Elevación de los niveles plasmáticos de homocisteína
- Aumento de la rigidez de las arterias
- Alteración de la función diastólica
- Dislipidemia

(Costello, 2005).

La infertilidad es un problema importante en las mujeres con SOP debido a que, en el mejor de los ca-

sos, ellas ovulan intermitentemente y, con frecuencia, tardan más tiempo en lograr el embarazo; existe también un riesgo aumentado de complicaciones derivadas del tratamiento, que incluyen el SHO y el embarazo múltiple (ver cap. 17).

Estas pacientes pudieran tener también complicaciones durante la gestación como hipertensión inducida por el embarazo y la diabetes gestacional.

En aquellas pacientes con SOP que no estén interesadas en embarazo, es importante insistirles en que el hecho de tener la enfermedad no significa que no puedan salir embarazadas. Si bien una mujer normal ovula en casi todos sus ciclos menstruales, una mujer con SOP no ovula todos los meses, pero dependiendo de la intensidad de la enfermedad es posible que tenga ovulaciones ocasionales y que pueda salir embarazada. Por eso, conviene que si no desea un embarazo y tiene relaciones, use anticonceptivos orales y si no tiene relaciones que use progestágenos como se expone más adelante.

Diagnóstico

La polémica sobre cuándo considerar a una paciente con el SOP viene desde la época de la descripción original de Stein y Leventhal a mediados del siglo pasado, y persistió hasta la conferencia sobre el SOP avalada por el Instituto Nacional de Salud (NIH) en Bethesda, EE.UU., en 1990, donde se concluyó que la presencia de anovulación crónica y signos de hiperandrogenismo eran indispensables para considerar el diagnóstico de SOP.

Sin embargo, en el consenso de Rotterdam (Rotterdam PCOS Consensus, 2004) se concluyó que el síndrome abarca un espectro más amplio de signos y síntomas de alteración en la función ovárica que aquellos definidos por los criterios diagnósticos originales (tabla 10-4).

Ahora, se reconoce que las mujeres con ciclos regulares e hiperandrogenismo y/o ovarios poliquísticos cuando se realiza el ultrasonido pudieran tener el síndrome y, al contrario, también se acepta que algunas mujeres con el síndrome tendrán OP sin evidencia clínica de exceso de andrógenos, pero con alteraciones en la función ovárica (Franks, 1989).

EL SOP es un síndrome y, por tanto, ningún criterio aislado es suficiente para el diagnóstico clínico, por lo que sigue siendo un diagnóstico de exclusión que se realiza después de descartar otras patologías que exhiben el fenotipo del SOP.

Tabla 10-4.
Revisión de los criterios diagnósticos del SOP.

Criterios de 1990 (ambos)	Revisión de criterios 2003 (2 de 3)
<ul style="list-style-type: none"> • Anovulación crónica • Signos clínicos y/o bioquímicos de hiperandrogenismo y exclusión de otras etiologías 	<ul style="list-style-type: none"> • Oligo o anovulación • Signos clínicos y/o bioquímicos de hiperandrogenismo • Ovarios poliquísticos y exclusión de otras etiologías (hiperplasia suprarrenal congénita, tumores secretores de andrógenos, síndrome de Cushing)

(Rotterdam PCOS Consensus, 2004).

Hiperandrogenismo clínico. El hirsutismo se define como el excesivo crecimiento de vello en áreas androgenodependientes tales como la cara (labio superior, mentón, sienes), pecho (área periareolar, esternón), espalda y línea media del abdomen inferior. Es, junto con el acné, la manifestación más común de hiperandrogenismo en mujeres con SOP, particularmente en adolescentes. La mayoría de los médicos creen que el indicador clínico primario del exceso de andrógenos es el hirsutismo; sin embargo, su evaluación es relativamente subjetiva y pocos usan los métodos de puntaje estándar en la práctica diaria. Cuando se evalúa a una paciente con esta patología, se debe tomar en cuenta las diferencias étnicas y raciales en el

tipo y la distribución del vello corporal (Carmina, 1992). Otros signos de exceso de andrógenos, que pueden estar presentes en la mujer con SOP, son el acné y la alopecia temporal con patrón masculino.

Generalmente, los síntomas y signos de las mujeres con hiperandrogenismo son leves a moderados; el desarrollo rápido de signos de virilización, como aumento de la masa muscular, profundización de la voz, pérdida del contorno femenino usual, clitoromegalia, hirsutismo y cambios de las características del vello pubiano a un patrón masculino (fig. 10-7), deben orientar hacia otras causas secundarias de hiperandrogenismo como los tumores productores de andrógenos.



A: características femeninas tipo triangular.



B: características masculinas tipo romboidal.

Figura 10-7.
Características del vello pubiano.

Hiperandrogenismo bioquímico. En el consenso de Rotterdam se analizaron las limitaciones de la determinación del exceso de andrógenos mediante la medición de los niveles circulantes, debido a lo poco acucioso y la variabilidad de los métodos de laboratorio que se usan. Además, existe una proporción de pacien-

tes con SOP que pudieran no manifestar una anomalía de los andrógenos circulantes, y aunque es cierto que la mayoría de estas pacientes tienen evidencia de hiperandrogenemia, ésta también pudiera ser un marcador heredado del exceso de andrógenos.



Tomando en cuenta estas limitaciones, la medición de la testosterona (T_2) libre o el índice de T_2 libre constituyen los métodos más sensibles para evaluar la hiperandrogenemia (Vermeulen et al., 1999). También es

importante descartar una serie de patologías que pueden causar hiperandrogenismo y producen alteraciones de laboratorio, que permiten establecer la diferencia con el SOP (tabla 10-5).

Tabla. 10-5.
Causas secundarias de hiperandrogenismo y anomalías de laboratorio asociadas.

Patología	Hallazgo de laboratorio
<ul style="list-style-type: none"> • Hiperprolactinemia • Tumores suprarrenales • Tumores ováricos • Hiperplasia suprarrenal congénita no clásica • Hiperkortisolismo 	<ul style="list-style-type: none"> • Prolactina sérica elevada • DHEA / DHEAS elevados • Testosterona elevada • 17-OH progesterona elevada • Prueba de supresión con dexametasona anormal

(Buccola and Reynolds, 2003).

Exclusión de desórdenes similares. Para establecer el diagnóstico de SOP, es importante excluir otros desórdenes con una presentación clínica similar, tal como la hiperplasia suprarrenal congénita, el síndrome de Cushing, la hiperprolactinemia, la alteración de la función tiroidea y los tumores secretores de andrógenos. La exclusión de la hiperplasia suprarrenal no clásica con deficiencia de la 21-hidroxilasa (HSNC) se puede llevar a cabo al determinar el nivel basal matutino de la 17-hidroxiprogesterona, cuyos valores límites están entre 2 y 3 ng/ml. Se ha señalado que la pesquisa rutinaria de la HSNC, en pacientes hiperandrogénicas, debe tomar en cuenta la prevalencia de este desorden autosómico recesivo en la población que se está estudiando.

La exclusión rutinaria de las alteraciones tiroideas tiene un valor limitado, debido a que la incidencia del desorden entre estas pacientes no es mayor que en las mujeres normales en edad reproductiva. Sin embargo, debido a que la pesquisa de desórdenes tiroideos es aconsejable en todas las mujeres en edad reproductiva, se debe realizar la medición rutinaria de la TSH en las pacientes hiperandrogénicas.

La evaluación inicial de las mujeres con oligomenorrea o amenorrea también debe incluir la determinación de los niveles de FSH y E_2 para excluir el hipogonadismo hipogonadotrópico o la falla ovárica prematura, caracterizada por concentraciones bajas de E_2 y altas de FSH. De acuerdo a la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS), el SOP es

parte del espectro de la anovulación normogonadotrópica normoestrogénica (OMS 2) (ESHRE, 1995); sin embargo, se debe hacer énfasis en que, debido a un incremento de la amplitud y frecuencia de los pulsos de LH, la concentración sérica de LH, al igual que su relación con los niveles de FSH, está con frecuencia elevada en estas pacientes. En condiciones normales los valores de la fase folicular temprana de FSH son superiores a las de LH, pero en el SOP existe una inversión de esa relación. Las concentraciones elevadas por encima del percentil 95, se pueden observar en aproximadamente 60% de las mujeres con SOP, mientras que la relación LH/FSH mayor de 3:1 se observa en aproximadamente 60% (Van Santbrink et al., 1997). Los niveles de LH se pueden modificar por la relación temporal con la ovulación, la cual normaliza transitoriamente la LH; por el índice de masa corporal, porque los niveles de LH son mayores en las mujeres obesas, y por el tipo de prueba utilizada para su cuantificación.

Los efectos negativos potenciales de los niveles séricos elevados de LH sobre la reproducción humana son controversiales. Algunos investigadores sugieren que pudieran tener un efecto negativo sobre la maduración y fertilización del oocito, al igual que una disminución de la tasa de embarazo y aumento de la tasa de abortos. Sin embargo, otros estudios sugieren que no existe ningún efecto sobre los parámetros mencionados. Incluso, los resultados obtenidos de algunos estudios donde se redujeron los niveles endógenos de LH con agonistas de la GnRH, y otros, donde se au-

mentaron los niveles de LH mediante la administración exógena, no resolvieron esta controversia (Tarlitzis et al., 1995).

Se debe realizar la medición rutinaria de la prolactina (PRL) en la evaluación de mujeres con SOP, debido a que es frecuente encontrar hiperprolactinemia en estas pacientes. Finalmente, cuando se tiene la sospecha clínica, se deben excluir los síndromes severos de resistencia a la insulina, el síndrome de Cushing, las neoplasias secretoras de andrógenos y las altas dosis de andrógenos exógenos.

Ovarios poliquísticos. Los criterios ecográficos que tienen suficiente especificidad y sensibilidad para definir los OP, son la presencia de 12 o más folículos en cada ovario, que midan entre 2 y 9 mm de diámetro, y/o un incremento del volumen ovárico a más de 10 ml³ (fig. 10-8) Es suficiente que un solo ovario llene esta definición para que se considere el diagnóstico de OP. La apariencia subjetiva no debe ser sustituida por esta definición y se debe omitir el criterio que señalaba la distribución de los folículos en la periferia, así como el incremento de la ecogenicidad y volumen del estroma (Buckett et al., 1999).

Esta definición no aplica a mujeres que toman anticonceptivos orales, debido a que su uso modifica la morfología ovárica, tanto de las mujeres normales como de las que tienen OP. Si existe evidencia de un folículo dominante, mayor de 10 mm o un cuerpo lúteo, el ultrasonido se debe repetir durante el próximo ciclo. La presencia de un quiste anormal o asimetría ovárica amerita más investigación.



Figura 10-8.
Imagen ecosonográfica de ovarios poliquísticos.

Además de su papel en la definición del OP, el ultrasonido es útil para predecir el resultado del tratamiento con citrato de clomifeno, evaluar el riesgo SHO, asistir en la decisión de si es deseable la maduración in vitro de oocitos y para la pesquisa de cáncer de endometrio (Imani et al., 2002, Tan and Child, 2002).

A continuación se señalan algunas recomendaciones técnicas para realizar la evaluación ultrasonográfica de las pacientes con SOP:

- Equipo de ultrasonido moderno operado por personal entrenado.
- Abordaje transvaginal, especialmente en mujeres obesas.
- Las mujeres con menstruaciones regulares deben ser evaluadas en la fase folicular precoz (días 3-5). Las mujeres oligomenorreicas o amenorreicas se deben evaluar aleatoriamente o entre los días 3 y 5 después de un sangrado inducido por progestágeno.
- El cálculo del volumen ovárico se realiza usando la fórmula simplificada para una elipse, que es: $0,5 \times \text{longitud} \times \text{ancho} \times \text{espesor}$.
- El número de folículos se debe estimar en las secciones cruzadas de los ovarios, tanto en sentido longitudinal como anteroposterior. El tamaño folicular menor de 10 mm se debe expresar como la media de los diámetros medidos en las dos secciones.

Sobrepeso. Las pacientes con sobrepeso y las que tienen obesidad pueden tener exceso de andrógenos; sin embargo, no se sabe si es causa o consecuencia. Las pacientes con SOP tienen más andrógenos disponibles para la conversión periférica que resulta en mayores niveles de estrógenos séricos, los cuales pudieran favorecer la replicación de los lipocitos. Se ha señalado que al menos 50% de las mujeres con SOP tienen una relación cintura-cadera aumentada, que ha sido llamada «hábito corporal tipo manzana» (Katz et al., 2000). Muchas pacientes con alteraciones del peso y trastornos menstruales por anovulación pueden solucionar el problema simplemente con control del peso.

Resistencia a la insulina. La resistencia a la insulina está relacionada con anomalías reproductivas en mujeres con SOP y se define como la disminución del uso de glucosa mediada por la insulina; por tanto, se requiere una cantidad mayor para producir una respuesta cuantitativamente normal. Esta sensibilidad disminuida ocurre en el tejido muscular y adiposo, pero



no en el hígado. La resistencia insulínica en el SOP parece ser causada por un defecto en la señal del receptor de la insulina posterior al enlace y/o una deficiencia del fosfoglicano d-chiro-inositol, un mediador de la acción de la insulina. Al mejorar la sensibilidad a la insulina mediante intervenciones en el estilo de vida y/o farmacológicas, se pueden mejorar estas anomalías (Dunaif, 1997).

La resistencia a la insulina es un factor importante en la fisiopatología de la diabetes tipo 2, la hipertensión, la enfermedad coronaria, la dislipidemia y otras alteraciones metabólicas que en conjunto se han denominado síndrome metabólico (tabla 10-6). La clave para la investigación científica de este síndrome es justamente medir la resistencia a la insulina y el mejor método para medirla es el «clamp» euglicémico e hiperinsulinémico, cuya duración es de, por lo menos, 2 horas y consiste en la administración continua de una infusión de insulina y una infusión con dosis variable de glucosa. Al individuo se le toman muestras de sangre cada 5 minutos, con el fin de cuantificar los niveles de glucosa e insulina plasmática. Luego se realiza la evaluación estadística de acuerdo a las características de cada persona y se establece un punto de corte para diagnosticar la resistencia a la insulina (Strackowski et al., 2004).

Otra prueba dinámica usada con frecuencia es la curva de tolerancia glucosada con determinación simultánea de insulina. Se hace determinación de ambos parámetros en ayunas y cada 30 minutos luego de la administración de 75 g de glucosa por vía oral. La prueba se puede hacer en 120 o 180 minutos. Los resultados se analizan con base en la ecuación: $\text{insulina} \times 100 / \text{glicemia} - 30$. Si existen dos valores mayores de 50 se establece el diagnóstico de resistencia a la insulina y se indica dieta hipocalórica y tratamiento con sustancias que disminuyan la insulinoresistencia como la metformina, durante por lo menos un mes antes de iniciar la estimulación de la ovulación.

(HOMA), el índice de la evaluación sensitiva de la insulina cuantitativa (QUICKI), el índice de McAuley, el índice de Matsuda, el índice de Belfiore, el índice de Cederholm, el índice de Gutt, el índice de Avignon y el índice de Stumvoll. Ninguno de éstos ha demostrado ser lo suficientemente efectivo como para usarlo rutinariamente para la pesquisa en pacientes con sospecha de resistencia a la insulina (Radikova, 2003).

Tabla 10-6.

Criterios para el síndrome metabólico en mujeres con SOP.

Factor de riesgo	Límites
(3 de 5 definen el síndrome)	
• Obesidad abdominal (circunferencia de la cintura)	>88 cm (>35 pulgadas)
• Triglicéridos	≥150 mg/dl
• HDL-C	<50 mg/dl
• Tensión arterial	≥130/85mmHg
• Prueba de tolerancia glucosada en ayunas y a las 2 horas	glicemia en ayunas: 110-126 mg/dl y/o glicemia a las 2 horas: 140-199 mg/dl

(Rotterdam PCOS Consensus, 2004).

Tratamiento

En las pacientes con SOP, se deben considerar los objetivos terapéuticos a corto y a largo plazo. Los objetivos a corto plazo incluyen la regularización de la menstruación, el control del hirsutismo y el acné, y la estabilización o reducción del peso. Los objetivos a largo plazo incluyen la prevención de la diabetes, hiperplasia endometrial, obesidad, enfermedades cardíacas e infertilidad (Bruni et al., 2003).

La secuencia de las intervenciones que se pueden realizar, después de haber llegado al diagnóstico de SOP, se enumeran en la tabla 10-7. Primero, se intenta modificar su estilo de vida; si esto fracasa y la paciente es insulinoresistente, se prueba con uno de los agentes sensibilizadores a la insulina. Si esto todavía falla, se procede con la inducción de la ovulación (IO). La FIV-TE se usa sólo para pacientes en quienes no se ha podido controlar el número de folículos producidos con la IO.

Existe poca experiencia en relación con la maduración in vitro de oocitos inmaduros; sin embargo, recientemente se han señalado adecuadas tasas de éxito



Web Assisted Book

En la página Web www.fertilab.net existe un programa para saber si los resultados insulina/glicemia son normales y cuál es el tratamiento recomendado.

El Uniform Resource Locator (URL) es el siguiente:

<http://www.fertilab.net/wab>

WAB 10-1

Como se puede observar, estas pruebas son complejas de realizar en la práctica clínica diaria, por lo que se han desarrollado múltiples índices calculados sobre la base de la insulina y la glucosa en ayunas, como el modelo para la evaluación de la homeostasis

en pacientes con SOP. También se ha utilizado en pacientes malas respondedoras; en las que producen embriones de mala calidad en ciclos repetidos de FIV-TE; para ovodonación; y combinada con la vitrificación de oocitos, para preservar la fertilidad, especialmente en mujeres sin pareja que necesitan tratamiento oncológico (Rao and Tan, 2005).

Con respecto a la cirugía de perforación ovárica, «drilling», muchos la consideran útil en aquellos lugares donde no existe cobertura para los tratamientos de infertilidad como se analiza más adelante (Farquhar et al., 2002).

Tabla 10-7.
Secuencia de las intervenciones usadas para tratar pacientes con SOP.

- Modificaciones del estilo de vida
- Nutrición y ejercicios para alcanzar un índice de masa corporal ideal
- Si existe resistencia a la insulina: metformina, troglitazone, rosiglitazone
- Inducción de la ovulación
- Hiperestimulación ovárica controlada
- Fertilización in vitro
- Cirugía de perforación ovárica
- Recuperación de oocitos inmaduros y maduración in vitro

(Cardone, 2003).

Modificaciones dietéticas. Una leve a moderada pérdida de peso quizás sea lo único que se necesite para disminuir la resistencia a la insulina, restaurar los ciclos menstruales, lograr la ovulación, alcanzar el embarazo y, muy probablemente, disminuir el riesgo de diabetes tipo 2 y de enfermedades cardiovasculares. También tiene un efecto beneficioso sobre el nivel sérico de andrógenos, con lo que se mejora la fertilidad y puede corregir la oligomenorrea, como se analiza en el capítulo 17.

Se puede buscar el apoyo de un nutricionista y un entrenador personal para que ayuden a las pacientes con las modificaciones del estilo de vida. Igualmente, existen muchos grupos de apoyo para las pacientes con SOP que pueden proporcionarles información básica acerca de estos aspectos. Se debe estimular a las pacientes obesas con SOP para que pierdan peso mediante

una combinación de modificaciones dietéticas y ejercicios, y a las pacientes delgadas con SOP, para que mantengan su peso (Norman et al., 2002).

Resistencia a la insulina. Debido a los argumentos descritos anteriormente, los agentes sensibilizadores de la insulina se han propuesto como tratamiento del SOP para corregir el defecto metabólico subyacente a este síndrome. El medicamento más usado es la metformina que actúa disminuyendo la insulinoresistencia producto de un aumento del número de receptores funcionales de la insulina (efecto receptor), y la restauración de la eficacia de la insulina al interior de las células (efecto postreceptor), lo que se traduce en:

- Aumento del transporte y de la penetración intracelular de la glucosa.
- Aumento del catabolismo de la glucosa.
- Aumento de la glucogénesis muscular y hepática (acumulación).
- Disminución de la gluconeogénesis hepática (producción).

La restauración de la eficacia de la insulina permite una adaptación de la secreción pancreática hacia una normoinsulinemia, lo que explica la ausencia de hipoglicemia. Últimamente se ha usado la rosiglitazone, que es un antidiabético oral del grupo relativamente nuevo de las tiazolidinedionas, que aumenta la sensibilidad a la insulina en el hígado, el tejido adiposo y el músculo. Los esquemas terapéuticos de estos medicamentos se analizan en el capítulo 17.

Inducción de la ovulación. Existen dos razones para realizar la IO en pacientes con SOP. Una es restaurar la ovulación normal, con el objetivo de que sólo un folículo esté presente para el momento del coito dirigido. El otro es obtener múltiples folículos mediante la hiperestimulación ovárica controlada (HOC), para realizar la FIV-TE. La evaluación de cada uno de los esquemas terapéuticos se analiza en detalle en el capítulo 17.

Fertilización in vitro. El resultado del tratamiento después de la superovulación y FIV-TE en mujeres con SOP es similar al de mujeres con ovarios normales con respecto a las tasas de embarazo. Sin embargo, las mujeres con SOP tienen un riesgo aumentado de SHO después de la estimulación folicular, por lo que no se recomienda como una terapia de primera línea en mujeres anovulatorias sin otros factores de infertilidad.



Opciones de tratamiento para otros aspectos del SOP. El abordaje clínico de aquellas pacientes sin planes inmediatos de embarazo se realiza de acuerdo a los síntomas. En pacientes cuya principal preocupación son los trastornos del ciclo menstrual, existen varias estrategias farmacológicas.

Si existe amenorrea se descarta el embarazo y luego se confirma que la amenorrea es secundaria mediante una prueba de progesterona en dosis de 10 mg de acetato de medroxiprogesterona por 12 días. Los esquemas terapéuticos dependen de si la paciente tiene o no relaciones y de sus deseos de maternidad.

- Si la paciente no tiene relaciones se administra acetato de medroxiprogesterona en dosis de 5 mg/día por 12 días, durante los últimos 14 días del ciclo menstrual.
- Si la paciente tiene relaciones, pero no desea embarazo, se administran anticonceptivos orales combinados (AOC) de nueva generación que tienen efectos antiandrogénicos.

Ambos tratamientos, además de corregir los trastornos de la regla y solucionar los problemas de hiperandrogenismo (cuando se usan los AOC), previenen el cáncer de endometrio, que es más frecuente en mujeres con SOP. Para aquellas pacientes cuya preocupación más importante es el hirsutismo, existen otras estrategias aparte de los AOC.

Una es utilizar medicamentos que actúan como antiandrogénicos, como la espironolactona, en dosis diarias de 50-200 mg; la flutamida en dosis de 250 mg/día; los inhibidores de la 5-alfa-reductasa, como el finasteride, en dosis de 5 mg/día, y el acetato de ciproterona que está en la composición de algunos AOC.

Debido a que los antiandrógenos son teratogénicos, se deben prescribir junto con los AOC. Además de los regímenes farmacológicos, existen otros mecanismos y dispositivos que logran la remoción física del pelo, como el afeitado, los depilatorios tópicos, la cera, la electrólisis y el láser.

Estos tratamientos con frecuencia son costosos, dolorosos, irritantes y puede que se necesiten indefinidamente (Ruutiainen et al., 1998).

Tratamiento quirúrgico. Los problemas en inducir la ovulación en mujeres con SOP fueron originalmente tratados con resección en cuña de ovario, pero debido a la aparición del citrato de clomifeno y al riesgo de las

adherencias postquirúrgicas la operación cayó en desuso (fig. 10-9). Luego aparecieron las gonadotropinas para casos rebeldes al citrato de clomifeno y aunque eficaces, son costosas y aumentan las posibilidades de embarazo múltiple y SHO. Las pacientes que eran refractarias a la ruptura folicular en casos de inducción de ovulación con citrato de clomifeno o gonadotropinas eran sometidas a FIV-TE.



Figura 10-9.
Liberación de adherencias luego de cuña de ovarios.

Con la aparición de la laparoscopia operatoria se desarrolló una alternativa quirúrgica llamada electropunción múltiple de ovario (EPMO) con la que se han obtenido buenos resultados a un costo menor y evitando los embarazos múltiples y el SHO.

El tratamiento se hace por laparoscopia en forma ambulatoria y se usa la coagulación unipolar o el láser para realizar la punción de cada ovario en 5 a 10 sitios, con una profundidad de 5 a 10 mm (fig. 10-10).



Figura 10-10.
Electropunción múltiple de ovario.



Web Assisted Book

En la página Web www.fertilab.net se puede apreciar el video de una electropunción múltiple de ovario.

El Uniform Resource Locator (URL) es el siguiente:

<http://www.fertilab.net/wab>

WAB 10-2

Debido a la preocupación por los efectos a largo plazo sobre la función ovárica de la EPMO, se ha determinado que con 5 punciones en vez de 10 se pueden lograr los mismos resultados en relación con la mejoría del estado de hiperandrogenismo (Malkawi and Nublan, 2005).

La incidencia de embarazo en diversas series son superiores al 60-70% con una media para lograr el embarazo de 135 días (Api et al., 2005; Cleemann et al., 2004). Cuando se compararon los resultados de la EPMO de ovario con los de la inducción de ovulación usando gonadotropinas, se observaron tasas acumulativas de embarazo similares en los 6-12 meses posteriores a la operación, comparables a los logrados después de 3-6 ciclos de gonadotropinas.

En este estudio se señaló que la gran ventaja de este método es que la mayoría de las pacientes presentaron ovulación monofolicular, lo que produjo una disminución importante del número de embarazos múltiples (Farquhar et al., 2005).

En caso de que la paciente no ovule en los 2 o 3 meses posteriores a la EPMO, se pueden usar inductores de la ovulación, inclusive si antes había sido resistente a estos medicamentos. Se ha visto que esta técnica es más efectiva en pacientes delgadas con alta concentración sérica de LH y, a pesar de que no se conoce

con exactitud el mecanismo por medio del cual se restablece la ovulación, se sabe que a los 2 días de la operación hay una disminución dramática en los niveles de LH séricos (Homburg, 2003). Los beneficios endocrinológicos a largo plazo de la EPMO parecen mantenerse hasta por 9 años (Amer et al., 2002).

Una situación que ocurre con frecuencia en pacientes con alteraciones ovulatorias son los quistes foliculares de ovario. Es frecuente que el cirujano o inclusive el ginecólogo operen estos casos, con la consecuente aparición de adherencias que afectan la relación trompa-ovarios. Estos quistes tienen características muy particulares al ultrasonido transvaginal que hacen que el diagnóstico sea sencillo (ver cap. 14).

La mayoría suelen desaparecer con la administración de anticonceptivos orales de alta dosis de estrógenos, la administración de progestágenos por 14 días o de preparados hormonales reguladores del ciclo menstrual. Si el quiste no desaparece con el tratamiento médico, se puede recurrir a punción por laparoscopia o por vía transvaginal guiada con ultrasonidos.

La punción por laparoscopia está indicada en aquellos casos en los que exista un interés simultáneo de realizar una laparoscopia diagnóstica como parte de un estudio de fertilidad. En esos casos se procede a la laparoscopia convencional, al estudio de la pelvis y, por último, a la punción del quiste (fig. 10-11).



Web Assisted Book

En la página Web www.fertilab.net se puede apreciar el video de una punción de quiste de ovario por laparoscopia.

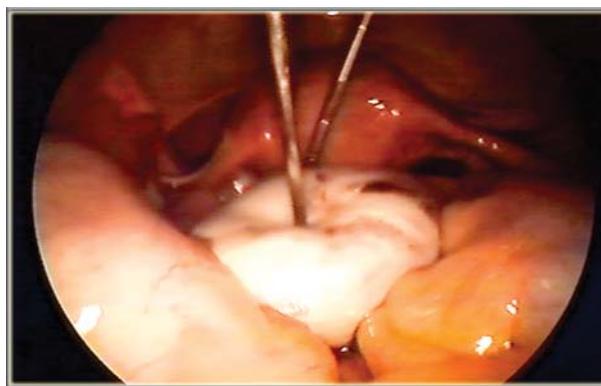
El Uniform Resource Locator (URL) es el siguiente:

<http://www.fertilab.net/wab>

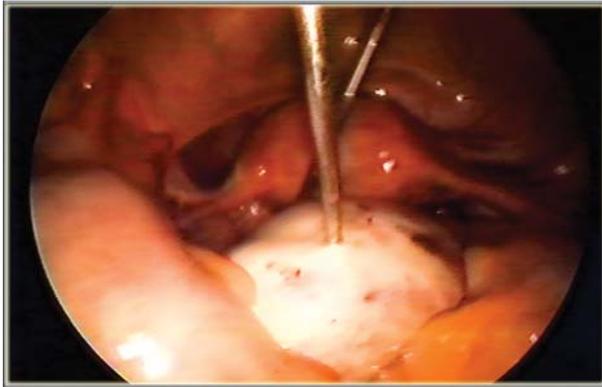
WAB 10-3



A: diagnóstico de la pelvis e introducción de aguja de punción en cavidad abdominal.



B: introducción de la aguja en el quiste.



C: aspiración del líquido para estudio citológico.

D: fin del procedimiento.

Figura 10-11.
Punción de quiste folicular de ovario por laparoscopia.

Si no existe indicación para una laparoscopia diagnóstica es preferible aspirar los quistes por vía transvaginal, guiada por ultrasonido, con una técnica

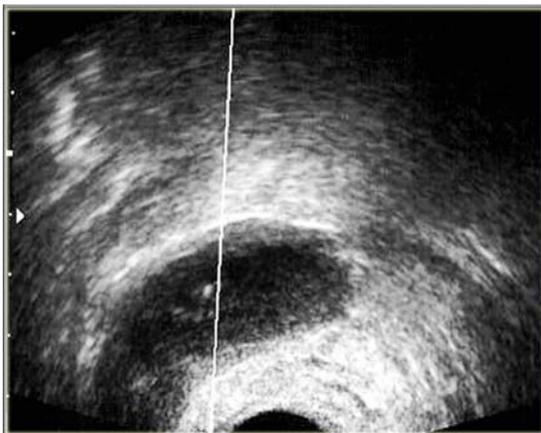
similar a la que se utiliza en la aspiración folicular para fertilización in vitro (fig. 10-12).



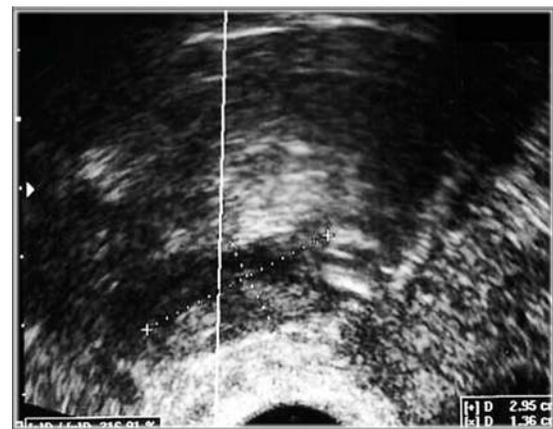
A: activación de la guía de punción.



B: introducción de la aguja de punción.



C: aspiración del líquido para estudio citológico.



D: fin del procedimiento.

Figura 10-12.
Aspiración transvaginal de quiste folicular de ovario.



Web Assisted Book

En la página Web www.fertilab.net se puede apreciar el video de una punción transvaginal de quiste de ovario.

El Uniform Resource Locator (URL) es el siguiente:

<http://www.fertilab.net/wab>

WAB 10-4

OTRAS ALTERACIONES OVULATORIAS

Síndrome del folículo ovárico no roto

Es una condición en la que el folículo no se rompe y no ocurre la salida del óvulo, luego que ha transcurrido el período ovulatorio de 38 horas posterior al pico de LH. En un principio el diagnóstico se hacía por laparoscopia porque no se veía el estigma ovulatorio durante la fase lútea, a pesar de que el pico de LH ocurría de manera normal. Con el desarrollo del ultrasonido, el diagnóstico del síndrome del folículo ovarico no roto (FNR) se hace más fácil al evaluar de manera seriada las características del folículo dominante; cuando éste no se colapsa después de 48 horas que ocurre el pico de LH, se establece el FNR (Coulam et al., 1982).

La frecuencia con que ocurre esta patología y su asociación con la infertilidad no está bien establecida; sin embargo, se ha señalado que se puede presentar en 11% de los ciclos de mujeres normales y entre 11,5% y más del 50% de los ciclos de mujeres con infertilidad de causa desconocida (Liukkonen et al., 1984). Se observa con mayor frecuencia en pacientes con endometriosis, SOP, historia de operaciones pélvicas y en las que ingieren antiinflamatorios no esteroideos durante el período ovulatorio (Norman and Wu, 2004).

Se ha señalado que con la inducción de la ovulación mediante gonadotropinas o la administración de gonadotropina coriónica humana (HCG), se logra la ruptura folicular en la mayoría de estas pacientes (Check et al., 1992); sin embargo, en casos en que no se logre el éxito con el uso de estos medicamentos, se puede realizar la ruptura mecánica del folículo mediante una inseminación por punción folicular (ver cap. 19).

Síndrome del folículo ovárico vacío

Se caracteriza por la falta de recuperación de oocitos, después de una adecuada inducción de la ovulación y un desarrollo folicular aparentemente normal para FIV-TE, inclusive después de repetir la aspiración y realizar el lavado folicular con medio de cultivo. La etiopatogenia de este síndrome no está clara, algunos

autores señalan que se produce por una alteración de la foliculogénesis, que genera una atresia oocitaria temprana con una respuesta hormonal aparentemente normal; sin embargo, otros consideran que este síndrome no existe y que el fallo en la recuperación oocitaria se debe a un daño farmacológico de las hormonas usadas para favorecer la maduración folicular (Kourtis et al., 2004).

Ecográficamente es difícil hacer el diagnóstico de ausencia del óvulo dentro del folículo. Hace falta un ecsonografista bien experimentado con equipos digitales sofisticados y así y todo, la precisión diagnóstica es baja.

Se ha señalado una incidencia que varía entre 1,8% y 7%, que es más frecuente en pacientes de edad avanzada y que las mujeres que lo presentan tienen 20% de riesgo de recurrencia en un nuevo ciclo de FIV-TE; así como también menor posibilidad de éxito (Zreik et al., 2000).

La aparición de este síndrome es un evento frustrante tanto para la paciente como para el equipo que realiza la FIV-TE, por lo que en FERTILAB se realiza la aspiración de aproximadamente el 10% del total de folículos y no se prosigue hasta que el embriólogo no observa algún oocito en el líquido folicular. Si aparece un oocito se prosigue con la aspiración de todos los folículos, en caso contrario, se suspende la aspiración y se coloca de nuevo la HCG para realizar una nueva a las 24 horas, con lo que se ha logrado la obtención de oocitos e inclusive embarazos; esto corresponde con lo señalado por otros autores (Hassan et al., 1998).

HIPERPROLACTINEMIA

La PRL humana es una hormona pituitaria que fue aislada e identificada en 1971. El control de la secreción de PRL es diferente a la de otras hormonas pituitarias debido a que es regulada por una secreción hipotalámica tónica inhibitoria, es decir, mediante un factor inhibitorio de la PRL, que es la dopamina. En las mujeres, el único papel fisiológico reconocido de esta hormona es el inicio y el mantenimiento de la lactancia, aunque recientemente se ha señalado relación con el deseo sexual. La presencia de hiperprolactinemia no necesariamente implica una enfermedad; sin embargo, un nivel sérico elevado siempre requiere de investigación.

Etiología

Las condiciones fisiológicas que con mayor frecuencia generan hiperprolactinemia son la pubertad y el embarazo; sin embargo, existen otras causas tanto fisiológicas como patológicas, que pueden producir la elevación de los niveles séricos de PRL (tabla 10-8).



Tabla 10-8.
Causas de hiperprolactinemia.

Medicamentos	Causas fisiológicas
<ul style="list-style-type: none"> • Agentes psicotrópicos <ul style="list-style-type: none"> Fenotiazinas Butirofenona • Agentes ansiolíticos <ul style="list-style-type: none"> Benzodiazepinas Clordiazepóxido • Antidepresivos tricíclicos <ul style="list-style-type: none"> Amitriptilina Imipramina • Antagonistas de la dopamina <ul style="list-style-type: none"> Metoclopramida • Antihipertensivos <ul style="list-style-type: none"> Reserpina Alfa-Metildopa • Opiáceos <ul style="list-style-type: none"> Morfina Metadona Endorfinas • Esteroides <ul style="list-style-type: none"> Anticonceptivos orales Estrógeno Danazol Progesterona • Misceláneos <ul style="list-style-type: none"> Isoniazida Cimetidina • Lesiones de la pared torácica <ul style="list-style-type: none"> Masas mamarias Herpes Zoster Toracotomía Mastectomía Quemaduras Abscesos Trauma de la pared torácica 	<ul style="list-style-type: none"> • Succión/estimulación del pezón • Ingesta de alimentos • Estrés • Ejercicio • Sueño • Embarazo • Puerperio • Anestesia general • Coito • Desórdenes metabólicos <ul style="list-style-type: none"> Cirrosis hepática Insuficiencia renal Hipotiroidismo Hiperplasia suprarrenal SPO • Tabes dorsal • Siringomielia • Enfermedad de Parkinson • Sarcoidosis • Porfiria • Histiocitosis • Tumor ectópico • Alteraciones del sistema nervioso central <ul style="list-style-type: none"> Tumores: <ul style="list-style-type: none"> • Neurofibromatosis • Adenoma pituitario • Craneofaringioma • Meningioma • Astrocitoma • Encefalitis • Trauma craneoencefálico • Síndrome de la silla turca vacía

(Adaptado de Blackwell, 1985).

Se debe tener en cuenta que el patrón de secreción en mujeres adultas es episódico: los niveles se elevan con el sueño nocturno o diurno, para regresar a la línea basal 2 horas después de despertarse; igualmente se eleva con la ingesta de alimentos y de manera sutil durante la fase lútea.

Los prolactinomas son tumores pituitarios benignos secretores de PRL, que representan aproximadamente 10% de todas las neoplasias intracraneales y son la causa de amenorrea en 1 de cada 5 mujeres jóvenes (Luciano, 1999). Afortunadamente, la mayoría de los tumores son pequeñas masas dentro de la silla turca, denominados microadenomas, que no crecen progresivamente y que rara vez producen cefalea, alteración neurológica o hipopituitarismo; además, sólo la mitad de ellos tienen actividad hormonal. La hiperprolactinemia interfiere con la secreción pulsátil de la hormona liberadora de gonadotropinas e inhibe la producción de estrógenos, lo que altera el ciclo menstrual y genera hipogonadismo e infertilidad (March et al., 1981; Sisam et al., 1987).

Diagnóstico

La hiperprolactinemia constituye el resultado de una prueba de laboratorio y no un diagnóstico. Los valores normales de la PRL dependen de cada laboratorio y generalmente se utiliza el radioinmunoensayo (RIA) con un rango de valores aceptado en mujeres adultas que está entre 8,5 y 24,0 ng/ml. Los síndromes de exceso de PRL pueden abarcar características clínicas que requieren de una mayor evaluación. Las cuatro características clásicas de la hiperprolactinemia desde el punto de vista del especialista en medicina reproductiva son amenorrea, galactorrea, irregularidad menstrual e infertilidad, pero la galactorrea puede ocurrir con valores normales de prolactina (galactorrea normoprolactinéica), y algunas mujeres con hiperprolactinemia pueden tener reglas regulares y no presentar galactorrea (Biller et al., 1999).

Se ha señalado que aproximadamente 20% de la mujeres con amenorrea tienen hiperprolactinemia y que los bajos niveles estrogénicos que la acompañan también pueden conducir a osteopenia (Jacobs, 1976). Las pacientes con amenorrea primaria o secundaria y todas las pacientes con alteraciones menstruales, particularmente si se asocian con hipoestrogenismo y oligomenorrea, se deben evaluar en busca de un exceso de PRL.

Entre 15% y 40% de las pacientes con amenorrea primaria o secundaria tienen niveles elevados de PRL; 33% a 45% tienen galactorrea; y si la amenorrea y la

galactorrea se presentan juntas, 79% a 97% muestran niveles elevados de la PRL (Quigley and Haney, 1980). Aquellas pacientes con alteración en la función de la hipófisis anterior que tienen hiperprolactinemia, junto con deficiencia o exceso de una o más de las hormonas tróficas, requieren de más estudios.

En los casos de hiperprolactinemia hay que hacer énfasis en que la muestra se debe tomar en el momento adecuado, porque el valor elevado puede estar asociado con variaciones episódicas como la ingesta de alimentos, el sueño, el estrés y el examen mamario; por tanto, es prudente y aconsejable repetir el examen en ayunas y luego de 2 horas de haberse levantado para que los valores de PRL se estabilicen. Se deben realizar estudios tiroideos (TSH y tiroxina) para descartar el hipotiroidismo y, si la paciente está amenorreica, determinar los niveles de FSH y LH séricos.

Los estudios radiológicos actuales usados para el diagnóstico incluyen la tomografía axial computarizada (TAC) y la resonancia magnética nuclear (RMN). Con la última, la exposición a la radiación es nula y los microadenomas menores de 2 mm se pueden diagnosticar acuciosamente, por tanto cuando está disponible, constituye la técnica de elección. Si el nivel de PRL sérica es 50 ng/ml, el hallazgo de un microadenoma se hace en el 25% de los casos. Para niveles de 100 ng/ml, la incidencia se incrementa a 50%. Si el nivel está entre 200 y 300 ng/ml, la incidencia aumenta hasta casi el 100% (Blackwell, 1985). Sin embargo, se debe recordar que en una paciente que tenga el nivel sérico de PRL normal no se debe excluir el diagnóstico de un prolactinoma, debido a que la mitad de las mujeres con tumores pituitarios no presentan hiperprolactinemia, e incluso los niveles séricos de PRL pueden disminuir en aquellos casos de lesiones que están aumentando de tamaño pero tienen tejido necrótico.

Tratamiento

Antes del desarrollo de los agonistas dopaminérgicos, las mujeres con prolactinomas se sometían rutinariamente a cirugía. La cirugía pituitaria transesfenoidal es efectiva en pacientes seleccionadas, pero la hiperprolactinemia con frecuencia recurre después de ella y no existe la seguridad de una cura a largo plazo, además de tener una alta morbilidad y mortalidad (Schlechte et al., 1986).

Los agonistas de la dopamina han revolucionado el tratamiento de los prolactinomas y virtualmente han eliminado la necesidad de la cirugía. Sin embargo, se reserva la intervención quirúrgica e irradiación como posibles terapias alternativas, en aquellas pacientes en



las que fracasa el tratamiento conservador, en las que el tamaño del prolactinoma es mayor de 10 mm de diámetro, o en las que tienen tumores que también secretan hormona del crecimiento o ACTH.

La mayoría de las pacientes con galactorrea, amenorrea o ambas, que sean debidas a hiperprolactinemia, se pueden tratar con agentes dopaminérgicos. La bromocriptina y la cabergolina son los únicos agonistas de la dopamina, aprobados para el tratamiento de la hiperprolactinemia, disponibles en Venezuela. En Estados Unidos está disponible el pergolide, pero sólo ha sido aprobado su uso en la enfermedad de Parkinson, y el potente agonista dopaminérgico quinagolide sólo está disponible en Europa y Canadá.

La bromocriptina ha sido utilizada por más de 20 años, mientras que el agonista cabergolina fue aprobado en 1996. Ambas drogas ocupan los receptores dopaminérgicos superficiales de las células lactotróficas en la hipófisis, con lo cual suprimen la síntesis y liberación de PRL (Webster, 1999). Las dos se metabolizan en el hígado y el riñón y al reducir la PRL, restauran las menstruaciones y la fertilidad en 80% a 90% de las mujeres con prolactinomas secretores de PRL (Bevan et al., 1992; Sabuncu et al., 2001). Después de la administración oral de cualquiera de las dos drogas, los niveles de PRL descienden rápidamente y la función gonadal usualmente se restaura dentro de los primeros 3 meses; sin embargo, la ovulación se puede reanudar antes que los niveles de PRL regresen completamente a lo normal (Colao et al., 2000).

Mientras que ambas drogas pueden producir náuseas, mareos, sensación de obstrucción nasal e hipotensión ortostática, estos efectos colaterales usualmente son peores con la bromocriptina. Si bien esta droga es menos costosa tiene el inconveniente de requerir 2 a 3 dosis diarias. La cabergolina, que se administra 1 o 2 veces a la semana, es efectiva en pacientes que son resistentes o no toleran la bromocriptina (Colao et al., 1997). Hay que tener en cuenta que al discontinuar cualquiera de los dos agonistas usualmente recurre la hiperprolactinemia u ocurre un nuevo crecimiento tumoral.

La elección de cuál agonista dopaminérgico se debe usar depende de si la restauración de la fertilidad es el objetivo principal. Si el objetivo es el embarazo, las estadísticas de seguridad de la bromocriptina la hacen el tratamiento de elección. Aunque ambos medicamentos pertenecen a la categoría B: riesgo fetal no demostrado en estudios en animales o humanos, estos últimos, no adecuados; o toxicidad en animales, pero en estudios humanos no hay riesgos. La experiencia con

bromocriptina en más de 6.000 embarazos ha demostrado que no existe un aumento de la incidencia de abortos espontáneos, embarazos ectópicos, enfermedad trofoblástica, embarazos múltiples o malformaciones congénitas (Krupp and Monka, 1987; Molitch, 1999). Por otro lado, tampoco los hijos de madres que se embarazaron después de tomar cabergolina parecen tener una mayor incidencia de malformaciones congénitas (Ricci et al., 2002); sin embargo, se cuenta con una experiencia menor que con la bromocriptina.

Protocolo de bromocriptina. Existen muchos protocolos para utilizar la bromocriptina; sin embargo, el más usado es el de dosis crecientes. Se le indica a la paciente que tome una tableta de 1,25 mg al acostarse, junto con una merienda para disminuir la severidad de los efectos colaterales. Después de una semana, se agrega una dosis matutina de 1,25 mg y se incrementa en 1,25 mg semanalmente hasta llegar a un total de 2,5 mg tres veces al día. La PRL sérica se repite después de un mes de tratamiento y la dosis se incrementa a intervalos mensuales hasta que se normalice la PRL sérica. Usualmente se necesita una dosis diaria de 5 a 7,5 mg para normalizar la PRL y restaurar las menstruaciones. Se debe aconsejar a las mujeres para que usen un método anticonceptivo de barrera hasta que hayan tenido dos ciclos menstruales regulares y, que discontinúen la droga cuando tengan su primera falta de ciclo menstrual (Krupp and Monka, 1987).

Usado de esta manera, la bromocriptina no se ha asociado con un mayor número de malformaciones congénitas o abortos espontáneos. El uso de la bromocriptina durante el embarazo se reserva solamente para pacientes con prolactinomas mayores de 10 mm o tumores que se extienden más allá de la silla turca, que además requieren de exámenes seriados del campo visual. En pacientes embarazadas con tumores pequeños y sintomáticos secretores de PRL, no se requieren los exámenes seriados de campo visual o la RMN, porque el riesgo de que incrementen su tamaño es de menos de 1%. Los niveles séricos de PRL se elevan normalmente durante el embarazo desde la semana 7 hasta alcanzar concentraciones pico al término. La bromocriptina se secreta en la leche materna, por tanto no se recomienda en mujeres que dan lactancia (Konopka et al., 1983; Badawy et al., 1997; Goluboff and Ezrin, 1969; Rigg et al., 2004).

Para la minoría de mujeres que no toleran la bromocriptina y para aquel pequeño porcentaje de ellas que son resistentes, el uso de la vía vaginal pudiera ser la mejor opción. La administración vaginal de 2,5 a 5,0 mg de bromocriptina en la noche produce menos efec-

tos colaterales gastrointestinales y normaliza la PRL tan efectivamente como la droga administrada por vía oral. La paciente infértil, que en raras ocasiones no responde a la bromocriptina, pudiera requerir un aumento de la dosis o cirugía transesfenoidal, la cual debe ser realizada por un neurocirujano experimentado.

Después del embarazo, la hiperprolactinemia usualmente recurre, al igual que la galactorrea y la amenorrea. En estas mujeres, y en otras pacientes amenorreicas que no desean embarazarse, los objetivos del tratamiento son restaurar la función gonadal y prevenir la pérdida ósea. Aunque se pudiera usar cualquiera de las drogas, la cabergolina parece ser más efectiva. En una comparación directa, la cabergolina normalizó los niveles de PRL en 83% de las pacientes en comparación con el 59% tratadas con bromocriptina; también restauró más efectivamente la ovulación (72% vs. 52%) (Webster et al., 1994).

Protocolo de cabergolina. Cuando el objetivo es la restauración de las menstruaciones, se debe comenzar con una tableta de 0,25 mg una vez a la semana. Después de 2 semanas, se incrementa la dosis a 0,25 mg 2 veces a la semana, y se repite la PRL sérica en un mes. Usualmente es suficiente una dosis de 0,25 mg 2 veces a la semana para normalizar la PRL. Si los valores permanecen altos se puede incrementar la dosis sin sobrepasar la de 1 mg 2 veces a la semana. La cabergolina es también el tratamiento de elección para pacientes con tumores voluminosos, debido a que es más potente y muchos de esos tumores son resistentes a la bromocriptina (Colao et al., 1997).

Tratamiento a largo plazo. Los agonistas dopaminérgicos disminuyen de manera efectiva los niveles de PRL sérica y reducen el tamaño tumoral, pero la necesidad de un tratamiento continuo es un inconveniente importante. Debido a que el 95% de los prolactinomas pequeños no continúan aumentando, es innecesario el uso de un agonista de la dopamina para prevenir el crecimiento tumoral. Por otro lado, los efectos colaterales y los costos hacen que el cumplimiento del tratamiento a largo plazo no se realice de la manera adecuada (March et al., 1981, Sisam et al., 1987).

Cuando la fertilidad no es un aspecto importante, se puede considerar el uso de un anticonceptivo oral (ACO) en lugar del agonista dopaminérgico. Los ACO son menos costosos y restauran los niveles estrogénicos de la paciente, con lo que se ayuda a prevenir la pérdida ósea. Si bien la terapia con estrógenos induce una hiperprolactinemia leve e hiperplasia lactotrófica, el tratamiento a corto plazo con ACO no parece produ-

cir crecimiento tumoral (Lloyd, 1983; Corenblum and Donovan, 1993). Se debe evaluar anualmente los niveles de PRL y no es necesario hacer RMN seriadas a menos que exista evidencia clínica de agrandamiento tumoral o una elevación significativa de la PRL (Serri et al., 2003).

Algunas mujeres que eligen tomar bromocriptina o cabergolina a largo plazo pudieran llegar a descontinuar la droga. En alrededor del 25% de las mujeres tratadas durante 2 años, los niveles séricos de PRL permanecen normales después de suspender la droga. Las mujeres postmenopáusicas con tumores pequeños no necesitan tomar agonistas dopaminérgicos debido a que las drogas ya no son efectivas para restaurar la función gonadal después de la menopausia. Aquellas mujeres con tumores voluminosos requerirán de tratamiento a largo plazo, pero se podría reducir la dosis de cualquiera de las dos drogas después de 2 a 4 años.

Consideraciones especiales. Las mujeres hiperprolactinélicas que tienen reglas regulares no requieren tratamiento a menos que se detecte un prolactinoma. Puede aparecer hiperprolactinemia durante el tratamiento con neurolépticos, metoclopramida y otras drogas que interfieren con la síntesis o secreción de la dopamina. Rara vez es necesario acudir a un agonista dopaminérgico en estos casos, debido a que se puede prescribir un AOC para tratar los trastornos del ciclo menstrual asociados con la hiperprolactinemia inducida por drogas.

RESUMEN

El ovario constituye la glándula sexual más importante de la mujer, debido a que es la fuente de producción de los óvulos y las hormonas, que determinan el desarrollo sexual femenino, el proceso reproductivo y la libido.

Las pruebas para predecir o confirmar la ovulación se dividen en directas, que incluyen los métodos que permiten la visualización del proceso de ruptura folicular o la evidencia de que ocurrió, e indirectas, que son las que dependen de la determinación en sangre u orina de las hormonas o de los efectos biológicos que ellas producen. De todas estas pruebas, la determinación sérica de la progesterona durante la mitad de la fase lútea representa la mejor en términos de costo-beneficio para verificar la ovulación y la función del cuerpo lúteo.



Se ha estimado que la mujer nace con unos 400.000 a 500.000 folículos por ovario y que en cada ciclo menstrual se gastan unos 1.000 folículos por ovario, de tal manera que cuando la mujer llega a la menopausia, en que ha tenido unos 400 a 500 ciclos menstruales, se han agotado los folículos con los que nació. Debido a esto, la edad óptima para salir embarazada es entre los 20 y los 24 años; sin embargo, durante las últimas dos décadas la mayoría de las mujeres planean sus embarazos después de los 30 años, debido a que deben cumplir con prioridades relacionadas con su desarrollo profesional. Esto trae como consecuencia una disminución de su capacidad fértil que, en la mayoría de los casos, pasa inadvertida porque no produce alteraciones de su ciclo menstrual.

Las pruebas de reserva ovárica permiten valorar el potencial reproductivo de la mujer con respecto al número y calidad de los folículos primordiales presentes en los ovarios y se recomienda en todas las mujeres infértiles de 35 años o más, así como en mujeres menores de 35 años con antecedente de cirugía ovárica, fumadoras de más de 10 cigarrillos diarios, historia familiar de falla ovárica prematura, pobre respuesta a gonadotropinas exógenas, exposición a agentes quimioterapéuticos o radiaciones ionizantes e infertilidad inexplicada. Las pruebas de más utilidad clínica para su evaluación son la determinación de la FSH sérica en la fase folicular precoz y la prueba con citrato de clomifeno.

La insuficiencia del cuerpo lúteo se debe a una disminución de la producción de progesterona, lo cual produce un retraso del desarrollo endometrial. La etiología puede ser múltiple y el mejor método diagnóstico es la determinación del nivel de la progesterona sérica de la fase lútea. El tratamiento es con inductores de ovulación y administración de progesterona después de la ovulación.

El síndrome de ovarios poliquísticos es probablemente la endocrinopatía más frecuente en mujeres en edad reproductiva y los principales criterios diagnósticos son la presencia de oligo o anovulación, signos clínicos y/o bioquímicos de hiperandrogenismo, ovarios poliquísticos y la exclusión de otras etiologías. En estas pacientes es recomendable el control del sobrepeso, agentes sensibilizadores a la insulina en los casos de resistencia a la insulina e inducción de ovulación con citrato de clomifeno o gonadotropinas. Si esto fracasa, se puede intentar la electropunción múltiple de ova-

rios mediante laparoscopia y la FIV-TE como último recurso.

La hiperprolactinemia interfiere con la secreción pulsátil de la hormona liberadora de gonadotropinas e inhibe la producción de estrógenos, lo que altera el ciclo menstrual y genera hipogonadismo. Por esto, la mayoría de las pacientes con galactorrea, amenorrea, o ambas, que sean debidas a esta patología, se deben tratar con agentes dopaminérgicos. Los únicos agonistas de la dopamina disponibles en Venezuela para el tratamiento de este trastorno son la bromocriptina y la cabergolina. La primera es la droga más conocida pero tiene más efectos secundarios que la cabergolina, que hacen que esta última sea usada cada vez con mayor frecuencia.

REFERENCIAS

- ALLER J, PAGÉS G (1998). *Métodos Anticonceptivos*. Caracas: McGraw-Hill Interamericana.
- AMER S, BANU Z, LI T, COOKE I (2002). Long-term follow-up of patients with polycystic ovary syndrome after laparoscopic ovarian drilling: endocrine and ultrasonographic outcomes. *Hum Reprod*; 17(11):2851-2857.
- API M, GORGEN H, CETIN A (2005). Laparoscopic ovarian drilling in polycystic ovary syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*; 119(1):76-81.
- BADAWY S, MARZIALE J, ROSENBAUM A, CHANG J, JOY S (1997). The long-term effects of pregnancy and bromocriptine treatment on prolactinomas-the value of radiologic studies. *Early Pregnancy*; 3:306-311.
- BALASCH J, VANRELL J (1986). Luteal phase deficiency: an inadequate endometrial response to normal hormonal stimulation. *Int J Fertil*; 31(5):368-371.
- BATISTA M, CARTLEDGE T, MERINO M, AXIOTIS C, PLATIA M, MERRIAN G, LORIAUX D, NIEMAN L (1993). Midluteal phase endometrial biopsy does not accurately predict luteal function. *Fertil Steril*; 59(2):294-300.
- BEVAN J, WEBSTER J, BURKE C, SCANLON M (1992). Dopamine agonists and pituitary tumor shrinkage. *Endocr Rev*; 13(2):220-240.
- BILLER B, LUCIANO A, CROSIGNANI P, MOLITCH M, OLIVE D, REBAR R, SANFILIPPO J, WEBSTER J, ZACUR H (1999). Guidelines for the diagnosis and treatment of hyperprolactinemia. *J Reprod Med*; 44(12):1075-1084.
- BLACKWELL R (1985). Diagnosis and treatment of hyperprolactinemic syndromes. *Obstet Gynecol Annu*; 14:310-327.
- BRUNI V, DEI M, PONTELLO V, VANGELISTI P (2003). The Management of Polycystic Ovary Syndrome. *Ann NY Acad Sci*; 997:307-321.

- BUCCOLA J, REYNOLDS E (2003). Polycystic ovary syndrome: a review for primary providers. *Prim Care*;30(4):697-710.
- BUCKETT W, BOUZAYEN R, WATKIN K, TULANDI T, TAN S (1999). Ovarian stromal echogenicity in women with normal and polycystic ovaries. *Hum Reprod*;14(3):618-621.
- BUKMAN A, HEINEMAN M (2001). Ovarian reserve testing and the use of prognostic models in patients with subfertility. *Hum Reprod Update*;7(6):581-590.
- CARDONE V (2003). GnRH antagonists for treatment of polycystic ovarian syndrome. *Fertil Steril*;80(1):25-31.
- CARMINA E, KOYAMA T, CHANG L, STANCZYK F, LOBO R (1992). Does ethnicity influence the prevalence of adrenal hyperandrogenism in insulin resistance in the polycystic ovary syndrome? *Am J Obstet Gynecol*;167(6):1807-1812.
- CHECK J, DIETTERICH C, NOWROOZI K, WU C (1992). Comparison of various therapies for the luteinized unruptured follicle syndrome. *Int J Fertil*;37(1):33-40.
- CLEEMANN L, LAUSZUS F, TROLLE B (2004). Laparoscopic ovarian drilling as first line of treatment in infertile women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol*;18(3):138-143
- COLAO A, DI SARNO A, LANDI M, SCAVUZZO F, CAPPABIANCA P, PIVONELLO R, VOLPE R, DI SALLE F, CIRILLO S, ANNUNZIATO L, LOMBARDI G (2000). Macroprolactinoma shrinkage during cabergoline treatment is greater in naïve patients than in patients pretreated with other dopamine agonists: a prospective study in 110 patients. *J Clin Endocrinol Metab*;85(6):2247-2252.
- COLAO A, DI SARNO A, SARNACCHIARO F, FERONE D, DI RENZO G, MEROLA B, ANNUNZIATO L, LOMBARDI G (1997). Prolactinomas resistant to standard dopamine agonists respond to chronic cabergoline treatment. *J Clin Endocrinol Metab*;82(3):876-883.
- CORENBLUM B, DONOVAN L (1993). The safety of physiological estrogen plus progestin replacement therapy and with oral contraceptive therapy in women with pathological hyperprolactinemia. *Fertil Steril*;59(3):671-673.
- CORSON S, GUTMANN J, BATZER F, WALLACE H, KLEIN N, SOULES M (1999). Inhibin-B as a test of ovarian reserve for infertile women. *Hum Reprod*;14(11):2818-2821.
- COSTELLO M (2005). Polycystic ovary syndrome. A management update. *Aust Fam Physician*;34(3):127-133.
- COULAM C, HILL L, BRECKLE R (1982). Ultrasonic evidence for luteinization of unruptured preovulatory follicles. *Fertil Steril*;37(4):524-529.
- CROSIGNANI P, RUBIN B (2000). Optimal use of infertility diagnostic tests and treatments. The ESHRE Capri Workshop Group. *Hum Reprod*;15(3):723-732.
- DAYA S, WARD S (1988). Diagnostic test properties of serum progesterone in the evaluation of luteal phase defects. *Fertil Steril*;49(1):168-170.
- DUNAIF A (1997). Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. *Endocr Rev*;18(6):774-800.
- EHRMANN D, BARNES R, ROSENFELD R, CAVAGHAN M, IMPERIAL J (1999). Prevalence of impaired glucose tolerance and diabetes in women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes Care*;22(1):141-146.
- ENGMAN L, LUCIANO A (2003). Luteal phase deficiency: What we now know. *Obg Management Online*;15(8).
- ESCALANTE K, UZCÁTEGUI C, VILLARROEL V, MOLINA C (2001). Influencia de la terapia hormonal de reemplazo sobre la concentración plasmática de leptina en mujeres posmenopáusicas. *Rev Obstet Ginecol Venez*;61(4):251-256.
- ESCRIBA M, VALBUENA D, REMOHI J, PELLICER A, SIMON C (2002). New techniques on embryo manipulation. *J Reprod Immunol*;55(1-2):149-161.
- THE ESHRE CAPRI WORKSHOP GROUP (1995). Anovulatory infertility. *Hum Reprod*;10(6):1549-1553.
- FANCHIN R, DE ZIEGLER D, OLIVENNES F, TAIEB J, DZIK A, FRYDMAN R (1994). Exogenous follicle stimulating hormone ovarian reserve test (EFORT): a simple and reliable screening test for detecting 'poor responders' in in-vitro fertilization. *Hum Reprod*;9(9):1607-1611.
- FARQUHAR C, LILFORD R, MARJORIBANKS J, VANDEKERCKHOVE P (2005). Laparoscopic «drilling» by diathermy or laser for ovulation induction in anovulatory polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*;20(3):CD001122.
- FARQUHAR C, WILLIAMSON K, GUDEX G, JOHNSON N, GARLAND J, SADLER L (2002). A randomized controlled trial of laparoscopic ovarian diathermy versus gonadotropin therapy for women with clomiphene citrate-resistant polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*;78(2):404-411.
- FRANKS S (1989). Polycystic ovary syndrome: a changing perspective. *Clin Endocrinol (Oxf)*;31(1):87-120.
- FREDERICK J, DENKER M, ROJAS A, HORTA I, STONE S, ASCH R, BALMACEIDA J (1994). Is there a role for ovarian stimulation and intra-uterine insemination after age 40? *Hum Reprod*;9(12):2284-2286.
- GOLDSTEIN P, BERRIER J, ROSEN S, SACKS H, CHALMERS T (1989). A meta-analysis of randomized control trials of progestational agents in pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol*;96(5):265-274.
- GOLUBOFF L, EZRIN C (1969). Effect of pregnancy on the somatotroph and the prolactin cell of the human adenohypophysis. *J Clin Endocrinol Metab*;29(12):1533-1538.
- GOUGEON A, ECOCHARD R, THALABARD J (1994). Age-related changes of the population of human ovarian follicles: increase in the Disappearance Rate of Non-Growing and Early-Growing Follicles in Aging Women. *Biol Reprod*;50(3):653-663.



- HAMILTON C, WETZELS L, EVERS J, HOOGLAND H, MUIJTJENS A, DE HAAN J (1985). Follicle growth curves and hormonal patterns in patients with the luteinized unruptured follicle syndrome. *Fertil Steril*; 43(4):541-548.
- HANNOUN A, ABU MUSA A, AWWAD J, KASPAR H, KHALIL A (1998). Clomiphene citrate challenge test: cycle to cycle variability of cycle day 10 follicle stimulating hormone level. *Clin Exp Obstet Gynecol*; 25(4):155-156.
- HASSAN H, SALEH H, KHALIL O, BAGHDADY I, ISMAIEL I (1998). Double oocyte aspiration may be a solution for empty follicle syndrome: case report. *Fertil Steril*; 69(1):138-139.
- HENIG I, CHAN P, TREDWAY D, MAW G, GULLETT A, CHEATWOOD M (1989). Evaluation of the Pipelle curette for endometrial biopsy. *J Reprod Med*; 34(10):786-789.
- HERSHLAG A, LESSER M, MONTEFUSCO D, LAVY G, KAPLAN P, LIU H, ROSENFELD D (1992). Interinstitutional variability of follicle-stimulating hormone and oestradiol levels. *Fertil Steril*; 58(6):1123-1126.
- HOMBURG R (2003). The management of infertility associated with polycystic ovary syndrome. *Reprod Biol Endocrinol*; 1:109.
- IMANI B, EIJKEMANS M, TE VELDE E, HABBEMA D, FAUSER B (2002). A nomogram to predict the probability of live birth after clomiphene citrate ovulation induction in normogonadotrophic oligoamenorrhic infertility. *Fertil Steril*; 77(1):91-97.
- JACOBS H (1976). Prolactin and amenorrhea. *N Eng J Med*; 295(17):954-956.
- JAIN T, SOULES M, COLLINS J (2004). Comparison of basal follicle-stimulating hormone versus the clomiphene citrate challenge test for ovarian reserve screening. *Fertil Steril*; 82(1):180-185.
- JONES G (1949). Some newer aspects of management of infertility. *JAMA*; 141(16):1123-1129.
- JORDAN J, CRAIG K, CLIFTON D, SOULES M (1994). Luteal phase defect: the sensitivity and specificity of diagnostic methods in common clinical use. *Fertil Steril*; 62(1):54-62.
- KARAMARDIAN L, GRIMES D (1992). Luteal phase deficiency: effect of treatment on pregnancy rates. *Am J Obstet Gynecol*; 167(5):1391-1398.
- KARANDE V (2003). Managing and predicting low response to standard in vitro fertilization therapy: a review of the options. *Treat Endocrinol*; 2(4):257-272.
- KATZ D, MCHORNEY C, ATKINSON R (2000). Impact of obesity on health-related quality of life in patients with chronic illness. *J Gen Intern Med*; 15(11):789-796.
- KOURTIS A, ROUSSO D, PANIDIS D (2004). The empty follicle syndrome. *J Endocrinol Invest*; 27(2):187-191.
- KRUPP P, MONKA C (1987). Bromocriptine in pregnancy: safety aspects. *Klin Wochenschr*; 65(17):823-827.
- KONOPKA P, RAYMOND J, MERCERON R, SENEZE J (1983). Continuous administration of bromocriptine in the prevention of neurological complications in pregnant women with prolactinomas. *Am J Obstet Gynecol*; 146(8):935-938.
- LASS A, BRINDEN P (1999). The role of ovarian volume in reproductive medicine. *Hum Reprod Update*; 5(3):256-266.
- LAVEN J, IMANI B, EIJKEMANS M, FAUSER B (2002). New approach to polycystic ovary syndrome and other forms of anovulatory infertility. *Obstet Gynecol Surv*; 57(11):755-767.
- LI T, DOCKERY P, ROGERS A, COOKE I (1989). How precise is histologic dating of endometrium using the standard dating criteria? *Fertil Steril*; 51(5):759-763.
- LING N, YING S, UENO N, ESCH F, DENORAY L, GUILLEMIN R (1985). Isolation and partial characterization of a Mw 32.000 protein with inhibin activity from porcine follicular fluid. *Proc Natl Acad Sci USA*; 82: 7217-7221.
- LIUKKONEN S, KOSKIMIES A, TENHUNEN A, YLOSTALO P (1984). Diagnosis of luteinized unruptured follicle (LUF) syndrome by ultrasound. *Fertil Steril*; 41(1):26-30.
- LLOYD R (1983). Estrogen-induced hyperplasia and neoplasia in the rat anterior pituitary gland. An immunohistochemical study. *Am J Pathol*; 113(2):198-206.
- LUCIANO A (1999). Clinical presentation of hyperprolactinemia. *J Reprod Med*; 44(12):1085-1090.
- MALKAWI H, QUBLAN H (2005). Laparoscopic ovarian drilling in the treatment of polycystic ovary syndrome: how many punctures per ovary are needed to improve the reproductive outcome? *J Obstet Gynaecol Res*; 31(2):115-119.
- MARCH C, KLETZKY O, DAVAJAN V, TEAL J, WEISS M, APUZZO M, MARRS R, MISHELL D JR (1981). Longitudinal evaluation of patients with untreated prolactin-secreting pituitary adenomas. *Am J Obstet Gynecol*; 139(7):835-844.
- MCAULEY J, KROBOTH F, KROBOTH P (1996). Oral administration of micronized progesterone: a review and more experience. *Pharmacotherapy*; 16(3):453-457.
- MCENDREE B (1999). Clinical application of the vaginal maturation index. *Nurse Pract*; 24(9):48, 51-52, 55-56.
- MCGEE E, HSUEH A (2000). Initial and cyclic recruitment of ovarian follicles. *Endocr Rev*; 21(2):200-214.
- MENKEN J, TRUSSELL J, LARSEN U (1986). Age and infertility. *Science*; 233(4771):1389-1394.
- MOLITCH M (1999). Management of prolactinomas during pregnancy. *J Reprod Med*; 44(12):1121-1126.
- MOODY J (2004). Fertility: assessment and treatment for people with fertility problems. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. National Institute for Clinical Excellence. In: MOODY J (ed.). *RCOG Press, London: Bell & Bain Ltd.*

- NAVOT D, DREWS M, BERGH P, GUZMAN I, KARSTAEDT A, SCOTT R JR, GARRISI G, HOFMANN G (1994). Age-related decline in female fertility is not due to diminished capacity of the uterus to sustain embryo implantation. *Fertil Steril*; 61(1):97-101.
- NESTLER J, STOVALL D, AKHTER N, IUORNO M, JAKUBOWICZ D (2002). Strategies for the use of insulin-sensitizing drugs to treat infertility in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*; 77(2):209-215.
- NIKOLAOU D, TEMPLETON A (2003). Early ovarian ageing: a hypothesis. Detection and clinical relevance. *Hum Reprod*; 18(6):1137-1139.
- NORMAN R, DAVIES M, LORD J, MORAN L (2002). The role of lifestyle modification in polycystic ovary syndrome. *Trends Endocrinol Metab*; 13(6):251-257.
- NORMAN R, WU R (2004). The potential danger of COX-2 inhibitors. *Fertil and Steril*; 81(3):493-494.
- NOYES R, HERTIG A, ROCK J (1950). Dating the endometrial biopsy. *Fertil Steril*; 1:3-25.
- OLIVE D (1991). The prevalence and epidemiology of luteal phase deficiency in normal and infertile women. *Clin Obstet Gynecol*; 34(1):157-166.
- PENZIAS A (2002). Luteal phase support. *Fertil Steril*; 77(2):318-323.
- PRITTS E, ATWOOD A (2002). Luteal phase support in infertility treatment: a meta-analysis of the randomized trials. *Hum Reprod*; 17(9):2287-2299.
- QUIGLEY M, HANEY A (1980). Evaluation of hyperprolactinemia: clinical profiles. *Clin Obstet Gynecol*; 23(2):337-348.
- RADIKOVA Z (2003). Assessment of insulin sensitivity/resistance in epidemiological studies. *Endocr Regul*; 37(3):189-194.
- RAO G, TAN S (2005). In vitro maturation of oocytes. *Semin Reprod Med*; 23(3):242-247.
- RICCI E, PARAZZINI F, MOTTA T, FERRARI C, COLAO A, CLAVENNA A, ROCCHI F, GANGI E, PARACCHI S, GASPERI M, LAVEZZARI M, NICOLOSI A, FERRERO S, LANDI M, BECK-PECCOZ P, BONATI M (2002). Pregnancy outcome after cabergoline treatment in early weeks of gestation. *Reprod Toxicol*; 16(6):791-793.
- RIGG L, LEIN A, YEN S (1977). Pattern of increase in circulating prolactin levels during human gestation. *Am J Obstet Gynecol*; 129(4):454-456.
- RNM. THE REPRODUCTIVE MEDICINE NETWORK (2002). The endometrial biopsy as a diagnostic tool in the evaluation of the infertile patient. *Fertil Steril*; 3(1):S2.
- ROTTERDAM ESHRE/ASRM-SPONSORED PCOS CONSENSUS WORKSHOP GROUP (2004). Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*; 81(1):19-25.
- RUUTIAINEN K, ERKKOLA R, GRONROOS M, IRJALA K (1998). Influence of body mass index and age on the grade of hair growth in hirsute women of reproductive ages. *Fertil Steril*; 50(2):260-265.
- SABUNCU T, ARIKAN E, TASAN E, HATEMI H (2001). Comparison of the effects of cabergoline and bromocriptine on prolactin levels in hyperprolactinemic patients. *Intern Med*; 40(9):857-861.
- SCHLECHTE J, SHERMAN B, CHAPLER F, VANGILDER J (1986). Long term follow-up of women with surgically treated prolactin-secreting pituitary tumors. *J Clin Endocrinol Metab*; 62(6):1296-301.
- SCOTT R, SNYDER R, STRICKLAND D, TYBURSKY C, BAGNALL J, REED K, ADAIR C, HENSLEY S (1988). The effect of interobserver variation in dating endometrial histology on the diagnosis of luteal phase defects. *Fertil Steril*; 50(6):888-892.
- SCOTT R, SNYDER R, BAGNALL J, REED K, ADAIR C, HENSLEY S (1993). Evaluation of the impact of intraobserver variability on endometrial dating and the diagnosis of luteal phase defects. *Fertil Steril*; 60(4):652-657.
- SEIFER D, SCOTT R JR, BERGH P, ABROGAST L, FRIEDMAN C, MACK C, DANFORTH D (1999). Women with declining ovarian reserve may demonstrate a decrease in day 3 serum inhibin B before a rise in day 3 follicle-stimulating hormone. *Fertil Steril*; 72(1):63-65.
- SERRI O, CHIK C, UR E, EZZAT S (2003). Diagnosis and management of hyperprolactinemia. *CMAJ*; 169(6):575-581.
- SISAM D, SHEEHAN J, SHEELER L (1987). The natural history of microprolactinomas. *Fertil Steril*; 48(1):67-71.
- STEIN I, LEVENTHAL M (1935). Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol*; 29:181.
- STRACZKOWSKI M, STĘPIEŃ A, KOWALSKA I, KINALSKA I (2004). Comparison of simple indices of insulin sensitivity using the euglycemic hyperinsulinemic clamp technique. *Med Sci Monit*; 10(8):CR480-CR484.
- TAN S, CHILD T (2002). In-vitro maturation of oocytes from unstimulated polycystic ovaries. *Reprod Biomed Online*; 4(1):18-23.
- TARLATZIS B, GRIMBIZIS G, POURNAROPOULOS F, BONTIS J, SPANOS E, MANTALENAKIS S (1995). The prognostic value of basal LH: FSH ratio in the treatment of patients with PCOS by assisted reproduction. *Hum Reprod*; 10(10):2545-2549.
- TARLATZIS B, ZEPYRIDIS L (2003). Perimenopausal conception. *Ann N Y Acad Sci*; 997:93-104.
- TERÁN J, FEBRES F, PARDO-PALMA R (1995). Foliculogénesis y síntesis de esteroides ováricos. En: TERÁN J, FEBRES F (eds.). *Endocrinología ginecológica y reproducción humana*. Caracas: Ateproca C.A.
- TIETZE C (1957). Reproductive span and rate of reproduction among Hutterite women. *Fertil Steril*; 8(1):89-97.



- TREMELLEN K, KOLO M, GILMORE A, LEKAMGE D (2005). Anti-mullerian hormone as a marker of ovarian reserve. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*; 45(1):20-24.
- VAN ROOIJ I, BANCSI L, BROEKMANS F, LOOMAN C, HABBEMA J, TE VELDE E (2003). Women older than 40 years of age and those with elevated follicle-stimulating hormone levels differ in poor response rate and embryo quality in in vitro fertilization. *Fertil Steril*; 79(3):482-488.
- VAN SANTBRINK E, HOP W, FAUSER B (1997). Classification of normogonadotropic infertility: polycystic ovaries diagnosed by ultrasound versus endocrine characteristics of PCOS. *Fertil Steril*; 67(3):452-458.
- VERMESH M, KLETZKY O, DAVAJAN V, ISRAEL R (1987). Monitoring techniques to predict and detect ovulation. *Fertil Steril*; 47(2):259-264.
- VERMEULEN A, VERDONCK L, KAUFMAN J (1999). A critical evaluation of simple methods for the estimation of free testosterone in serum. *J Clin Endocrinol Metab*; 84(10):3666-3672.
- WEBSTER J, PISCITELLI G, POLLI A, FERRARI C, ISMAIL I, SCANLON M (1994). A comparison of cabergoline and bromocriptine in the treatment of hyperprolactinemic amenorrhea. Cabergoline Comparative Study Group. *N Engl J Med*; 331(14):904-909.
- WEBSTER J (1999). Dopamine agonist therapy in hyperprolactinemia. *J Reprod Med*; 44(12):1105-1110.
- WUTTKE W, PITZEL L, SEIDLOVA-WUTTKE D, HINNEY B (2001). LH pulses and the corpus luteum: the luteal phase deficiency (LPD). *Vitam Horm*; 63:131-158.
- YOSHIMURA Y, WALLACH E (1987). Studies on the mechanism(s) of mammalian ovulation. *Fertil Steril*; 47(1):22-34.
- ZREIK T, GARCIA-VELASCO J, VERGARA T, ARICI A, OLIVE D, JONES E (2000). Empty follicle syndrome: evidence for recurrence. *Hum Reprod*; 15(5):999-1002.



