

112041  
21.



**UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTONOMA DE MEXICO**

**INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA**

**INDUCCION DE OVULACION CON FSH  
ALTAMENTE PURIFICADA EN PACIENTES  
CON SINDROME DE OVARIO POLIQUISTICO  
RESISTENTES A CITRATO DE CLOMIFENO.**



**T E S I S**

**DR. ERNESTO CASTELLAZO MORALES**

**PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA EN:  
BIOLOGIA DE LA REPRODUCCION HUMANA**

**P R E S E N T A:  
DR. JOSE LUIS CASTRO LOPEZ**

**TUTOR:**

**DR. CARLOS GERARDO SALAZAR LOPEZ-ORTIZ  
DR. ANTONIO ESPINOSA DE LOS MONTESSANO  
MEXICO, D.F. TITULAR**



1997.

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## **DEDICATORIAS**

**A mi esposa Marisú:**

**por su comprensión y su amor incondicional  
por ser maravillosa.**

**A mi hija Isabel:**

**porque es motivo para seguir adelante, luchando  
por ser mejor cada día.**

**A mis padres Anibal y Mary:**

**porque casi todo lo que soy se lo debo a su  
ejemplo de tenacidad y valor.**

**Al Dr. Carlos Salazar López-Ortiz:**

**de quien aprendí que en la sencillez se encuentra  
la verdadera grandeza y en lo humano la  
auténtica nobleza.**

**A mis maestros y al INPer:**

**por sus enseñanzas, por su paciencia  
y por su amistad. Porque siempre tuvieron  
tiempo para enseñar, escuchar y aconsejar.**

**A Dios:**

**porque vale la pena creer en ti.**

**Gracias.**

# **INDICE**

## **INTRODUCCION**

<b>CAPITULO I</b> Marco Teórico	<b>1</b>
<b>CAPITULO II</b> Objetivos	<b>21</b>
<b>CAPITULO III</b> Material y Métodos	<b>22</b>
<b>CAPITULO IV</b> Resultados	<b>27</b>
<b>CAPITULO V</b> Gráficas	<b>35</b>
<b>CAPITULO VI</b> Discusión	<b>45</b>
<b>CONCLUSIONES</b>	<b>53</b>
<b>BIBLIOGRAFIA</b>	<b>55</b>

## INTRODUCCION

## **INTRODUCCION**

La anovulación es un problema muy común que está presente en una variedad de manifestaciones clínicas incluyendo amenorrea, irregularidad menstrual e hirsutismo. Consecuencias serias de anovulación crónica son esterilidad y el gran riesgo de desarrollar carcinoma de endometrio y muy probablemente de mama.

La ovulación normal requiere coordinación del sistema menstrual en todos sus niveles. El centro hipotalámico, el sistema pituitario, las señales de retroalimentación y una respuesta local adecuada del ovario. La pérdida de la ovulación puede estar dada por una alteración en los sistemas operantes a cualquier nivel. El resultado final es un estado disfuncional, anovulación y ovario poliquístico. (1)

**El Síndrome de Ovario Poliquístico** es probablemente la endocrinopatía más frecuente en mujeres y por mucho la causa más frecuente de esterilidad por anovulación. Esta caracterizado por *esterilidad, hirsutismo, obesidad y amenorrea u oligomenorrea*. En su forma más típica, la asociación de hiperandrogenismo y anovulación crónica es una de las alteraciones más comunes. (2)

En 1845 Chereau fue el primero en describir cambios ováricos escleroquisticos, 90 años antes que Stein Leventhal describiera la asociación de ovarios poliquísticos con un síndrome de irregularidades menstruales, esterilidad, hirsutismo y obesidad. Fue hasta 1958 cuando se reportó elevación de las concentraciones de hormona luteinizante en este síndrome, creando así los criterios de diagnóstico y con la introducción en 1971 del Radioinmunoanálisis se le dio realce al diagnóstico bioquímico. (3)

El tratamiento inicial para inducir la ovulación involucra usualmente la administración de un antiestrógeno, más comúnmente el **citrate de clomifeno**, que restaurara la ovulación en aproximadamente el 80% de los casos con tasas de embarazo que varían del 35% al 50%. En aquellos casos en los que el tratamiento falla se han propuesto otras alternativas de tratamiento para la inducción de ovulación como la administración de análogos de GnRH, métodos quirúrgicos, utilización de menotropinas extraídas de orina de mujer menopáusica o **FSH**. (4)

La terapia con gonodotropina menopáusica humana (HMG) ha sido la alternativa más importante de tratamiento cuando la inducción de ovulación con **citrato de clomifeno** ha fracasado o no ha existido embarazo. Existe una amplia literatura médica en el uso de este medicamento, reportándose tasas de ovulación del 79% y tasas de embarazo de sólo el 28%. sin embargo debido a la alta sensibilidad de los ovarios poliquísticos a la estimulación con gonodotropinas, este tratamiento es difícil de monitorizar e induce el desarrollo de múltiples folículos resultantes en una alta frecuencia de embarazo múltiple y Síndrome de Hiperestimulación Ovárica. (5)

Se cree que la hormona luteinizante (LH) que contiene HMG es la responsable de la alta incidencia de complicaciones en pacientes con **Síndrome de Ovario Poliquístico**, sobre todo aquellas que tienen niveles séricos muy elevados de LH. Es por ello que se cree que la utilización de hormona *folículo-estimulante pura* (FSH) para inducir ovulación en este tipo de pacientes, la incidencia de complicaciones por el tratamiento pueden disminuirse significativamente. (6).

La *hormona folículo-estimulante pura*, derivada de la orina humana se ha introducido al mercado para la inducción del crecimiento folicular. Su bioactividad específica está enormemente incrementada en comparación con las menotropinas, con una disminución concomitante en productos urinarios contaminantes, incluyendo la hormona luteinizante.

**La actividad específica es similar a los productos recombinantes tanto en sus cualidades farmacodinámicas como farmacocinéticas. (7)**

**La experiencia clínica inicial con preparaciones de FSH altamente purificadas, indica que es necesario evaluar críticamente el papel que ésta tiene en el manejo de la inducción de la ovulación en pacientes con ovario poliquístico en las cuales la primera opción con **citrato de clomifeno** fue un fracaso.**

## CAPITULO I

## MARCO TEORICO

El **Síndrome de Ovario Poliquístico** anteriormente llamado Síndrome de Stein-Leventhal o enfermedad esclerótica del ovario es un abigarrado cuadro ginecológico que ha causado intensas diferencias de opinión de acuerdo con las múltiples variaciones metabólicas que presenta, y por supuesto, con las manifestaciones que le acompañan. La combinación de amenorrea, hirsutismo y esterilidad en presencia de ovarios poliquísticos, fue originalmente descrito por Stein-Leventhal, en 1935, tanto el síndrome clásico como sus múltiples variantes.

**Stein Leventhal** originalmente, practicó Laparotomía para obtener biopsia en cuña de los ovarios aumentados de tamaño; los ovarios eran blanco-grisáceos, de tres a cinco centímetros de diámetro y contorno suave. En la superficie de corte, el corte está mucho más engrosado y salpicado por múltiples quistes claros de dos a seis centímetros de diámetro. La actividad de la teca interna está aumentada, rara vez se encuentran cuerpos albicans y cuerpos luteos.

Hoy en día es mejor considerar este problema como una anovulación persistente con un espectro de etiologías y manifestaciones clínicas. Una de las preguntas que se han realizado tanto los ginecólogos como los endocrinólogos por muchos años es la causa de los ovarios poliquísticos. Existe una respuesta que entra dentro de lo lógico y aplicabilidad clínica. Las características del ovario poliquístico emergen cuando hay un estado de anovulación persistente por cualquier cantidad de tiempo.

Debido a que hay muchas causas de anovulación, también, hay muchas causas de ovarios poliquísticos, en otras palabras el ovario poliquístico es el resultado de un desorden funcional y no un defecto central o local específico. (8-9)

La definición clínica más aceptada de **Síndrome de Ovario Poliquístico** es la asociación de hiperandrogenismo con anovulación crónica en mujeres sin ninguna enfermedad subyacente de la glándula suprarrenal o hipófisis . El hiperandrogenismo está caracterizado clínicamente por hirsutismo, acné y alopecia dependiente de andrógenos y bioquímicamente por elevación de concentraciones séricas de andrógenos, particularmente testosterona y androstenidiona; obesidad es común pero no universal.

Típicamente estas características están asociadas con hipersecreción de hormona luteinizante y andrógenos, pero con concentraciones normales o bajas de hormona fólculo-estimulante.

La reciente aplicación de ultrasonidos modernos de alta resolución nos da un parámetro muy amplio en relación a la morfología del ovario. Sin embargo debe existir una concordancia entre los resultados de estudio en que el diagnóstico ha sido basado en criterios ultrasonográficos y en los resultados de aquellos en los cuales el **Síndrome de Ovario Poliquístico** ha sido definido con base a criterios clínicos y bioquímicos. (10-11)

En el ovario poliquístico se ha encontrado una prevalencia del 22% en un estudio realizado en 257 mujeres sanas en edad fértil. Otro estudio realizado en 100 mujeres arabs sanas se encontró una prevalencia del 16%. El ovario poliquístico se ha asociado en un 75% de los casos a esterilidad por anovulación.

Utilizando criterios ultrasonográficos, se ha encontrado en el 87% de las mujeres con oligomenorrea y una proporción similar de mujeres con hirsutismo. Adams y colaboradores encontraron un 30 a 40% de mujeres con ovario poliquístico con amenorrea. (12-13)

El reconocimiento de ovario poliquístico en mujeres con ciclos menstruales es un hallazgo muy importante. En primero contradice la idea de que la morfología poliquística sencillamente indica una respuesta no específica del ovario a una anovulación crónica; segundo, la evidencia de que este grupo de mujeres comparte bioquímica al igual que morfológicamente características de mujeres anovulatorias con ovarios poliquísticos que sugieran que el antiguo grupo representa una particular presentación del mismo desorden subyacente y tercero, refleja el diagnóstico de hirsutismo idiopático a la minoría de las mujeres con sólo hiperandrogenismo.

Ovario poliquístico es común en mujeres con hiperandrogenismo con o sin alteraciones menstruales o hirsutismo en las cuales el principal síntoma que presentan es acné, seborrea o alopecia.(14-15)

Hiperandrogenismo se puede presentar como hirsutismo o acné. Anovulación se manifiesta como alteraciones menstruales, amenorrea, oligomenorrea, sangrado uterino disfuncional y esterilidad. El hirsutismo y la obesidad puede presentarse en ocasiones antes de que aparezca la menarca. En el examen físico también podremos encontrar: obesidad. Acanthosis Nigricans e indicadores cutáneos de hiperinsulinemia. (16)

La primera asociación entre intolerancia a la glucosa e hiperandrogenismo fue reportado en 1921 por Achard. La asociación entre incremento a la resistencia a la insulina y ovario poliquístico es comúnmente asociado a Acanthosis Nigricans.

Acanthosis Nigricans es una barra gris-marrón aterciopelada, a veces verrucosa, cambio de coloración de la piel, visualmente en el cuello, ingle o axila, y es un marcador para resistencia a la insulina. Hiperqueratosis y papilomatosis son las características histológicas de Acanthosis Nigricans. La presencia de Acanthosis Nigricans en mujeres hiperandrogénicas es dependiente de la presencia y la severidad de la hiperinsulinemia. El mecanismo responsable de la Acanthosis Nigricans no está bien definido. Debido a que Acanthosis Nigricans se puede presentar en mujeres normales, su presencia no es un marcador absoluto de hiperandrogenismo. (18)

La presentación clínica de los pacientes con resistencia a la insulina (no importando si es intolerancia a la glucosa o diabetes Mellitus) depende de la habilidad del páncreas para compensar, depende de la resistencia del órgano blanco a la insulina. Esta respuesta compensatoria a la hiperinsulinemia induce hipertensión. Existe una relación entre niveles plasmáticos de insulina y presión arterial; resistencia a la insulina está relacionado con incremento de triglicéridos y disminución de niveles de colesterol. (19)

Existe evidencia experimental que mujeres con ovario poliquístico la resistencia a la insulina periférica es debido a un defecto superior en la activación del receptor kinasa Sin embargo diferentes pacientes con la misma presentación clínica tienen diferentes razones para tener resistencia a la insulina.

Existen estudios que indican que los andrógenos inducen hiperinsulinemia como factor primario. Esto indica que las alteraciones en la acción de la insulina proceden del incremento de los andrógenos. (20)

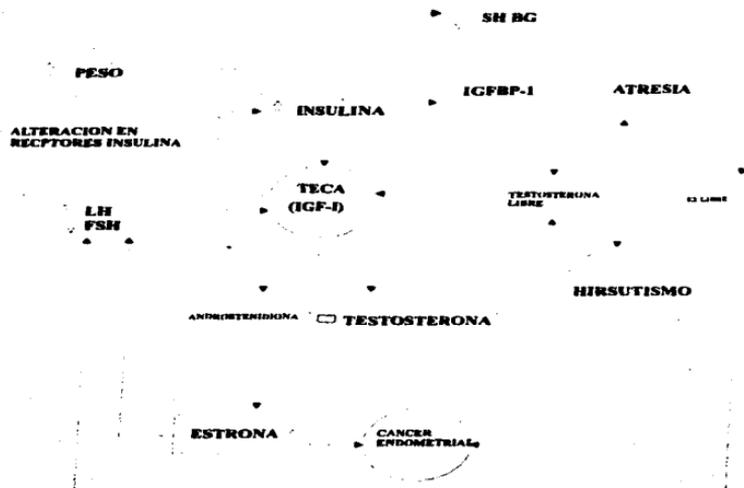
La obesidad que generalmente es de distribución androide es el resultado del depósito de grasa en la pared abdominal y localización mesentérica visceral. Esta obesidad es más sensible a catecolaminas y menos sensible a insulina y es más activa metabólicamente. Esta grasa está asociada a hiperinsulinemia, intolerancia a la glucosa, diabetes Mellitus y a un incremento en la producción de andrógenos, como resultado de una disminución de los niveles de hormonas sexuales y un incremento en los niveles de testosterona libre y estradiol. (21)

Es poco probable que la anovulación sea la causa de alteración en la sensibilidad de la insulina. Cambios cíclicos en la sensibilidad de la insulina se han reportado durante la fase lútea de un ciclo menstrual ovulatorio; además la supresión completa de los esteroides ováricos no altera la sensibilidad de la insulina. Es muy probable que la hiperinsulinemia y la resistencia a la insulina contribuya al mecanismo de anovulación. (22).

La anovulación es la característica más importante del ovario poliquístico y se presenta como amenorrea en aproximadamente 50% de los casos y con irregularidades menstruales en el 30%. La virilización es rara pero en 70% de los pacientes anovulatorias utilizan cosméticos para hirsutismo.

El desarrollo de hirsutismo no depende sólo de la concentración de andrógenos sino de la sensibilidad del folículo piloso a los andrógenos.

FIGURA 1



El diagnóstico de **Síndrome de Ovario Poliquístico** generalmente se realiza con base a la combinación clínica, ultrasonográfica y criterios bioquímicos. Una mujer que presenta oligomenorrea es muy probable que tenga **Síndrome de Ovario Poliquístico** si tiene alguna de las tres siguientes características:

- Imagen del ovario poliquístico por ultrasonido
- Hirsutismo
- Hiperandrogenemia

Muchas mujeres con **Síndrome de Ovario Poliquístico** tienen hipersecreción de hormona luteinizante, sin embargo una concentración sérica normal de hormona luteinizante no excluye el diagnóstico.

El diagnóstico de **Síndrome de Ovario Poliquístico** en una mujer que presenta hirsutismo con ciclos regulares es más discutible, pero el hallazgo de ovario poliquístico por ultrasonografía es asociado con hiperandrogenemia moderada. (9)

El diagnóstico diferencial del **Síndrome de Ovario Poliquístico** incluye pacientes con trastornos menstruales e hirsutismo en las cuales el diagnóstico primario es enfermedad hipofisaria o suprarrenal como por ejemplo: hiperprolactinemia, acromegalia y síndrome clásico o no clásico de hiperplasia suprarrenal congénita.

El diagnóstico diferencial del **Síndrome de Ovario Poliquístico** puede realizarse con hiperplasia suprarrenal congénita con deficiencias de  $21 \alpha$  hidroxilasa midiendo los niveles séricos de  $17 \alpha$  hidroxiprogesterona.

El diagnóstico diferencial de hirsutismo incluye tumores secretores de andrógenos del ovario y glándula suprarrenal. A pesar de ser raros hay que considerarlo sobre todo en aquellos pacientes con historia corta de hirsutismo o aquellos pacientes con hirsutismo severo, y en aquellos pacientes con niveles séricos de testosterona muy elevados.

La presencia de Acantosis Nigricans en una paciente con marcada virilización, es útil como marcador clínico y sugiere la presencia de ovario poliquístico y no es una característica de tumores productores de andrógenos. (23)

Las concentraciones de la hormona foliculo-estimulante en mujeres anovulatorias con **Síndrome de Ovario Poliquístico** es similar al de mujeres con ciclos menstruales normales en la mitad del ciclo, pero son menores en fase folicular temprana. Esta diferencia puede contribuir al mecanismo de anovulación y es probable que sea la causa principal. (24)

Concentraciones de testosterona y androstenidiona se encuentran elevadas en mujeres con **Síndrome de Ovario Poliquístico**, existe una variación individual entre cada mujer. Por un lado, mujeres anovulatorias pero no hirsutas con ovarios poliquísticos tienen niveles de hiperandrogenemia similar a aquellas mujeres con hirsutismo.

Lo anterior presumiblemente indica una sensibilidad variable del folículo piloso en relación a los andrógenos. Por otro lado las mujeres con hirsutismo y ovario poliquístico pueden tener niveles normales de andrógenos.

Mujeres obesas con hirsutismo marcado, pueden tener niveles normales de testosterona total pero debido a la supresión de hormona sexual tienen un incremento en la producción de andrógenos, no obstante los valores de testosterona libre en hirsutas y no hirsutas con niveles elevados de testosterona total estén aún así traslapadas. (9)

En mujeres con **Síndrome de Ovario Poliquístico** y anovulación crónica es una consecuencia importante la secreción anormal de estrógenos. Concentraciones séricas de estradiol quedan dentro de rangos normales en etapa folicular temprana y fase media folicular, pero el patrón de secreción difiere del normal debido a que no hay un incremento de estradiol en fase preovulatoria y lútea media.

Este efecto, se observa más en mujeres obesas en las cuales hay un incremento sérico de las concentraciones de estrona que emerge de la conversión extraglandular de andrógenos por el tejido adiposo. (25)

El manejo del síndrome de ovario poliquístico abarca el diagnóstico diferencial y tratamiento de dos problemas muy comunes en endocrinología reproductiva: **hirsutismo y anovulación.**

En mujeres con esterilidad el tratamiento de primera elección es la inducción de ovulación con un antiestrógeno, siendo el más utilizado el **citrato de clomifeno**.

El **citrato de clomifeno** es un *agonista estrogénico sintético* que activa por competición con *estrógenos andrógenos*. La inhibición del sistema de retroalimentación negativa normal de los estrógenos da como resultado el incremento en la frecuencia de los pulsos de Gn RH y un incremento en hormona folículo-estimulante y hormona luteinizante. El **citrato de clomifeno** también actúa directamente sobre la esteroidogénesis del ovario. (26)

En el tratamiento de mujeres con clomifeno, a pesar de que se han utilizado dosis hasta de 250 mg. por 5 días, muchos médicos están de acuerdo en que pacientes que requieran dosis superiores a 150 mg. diarios pueden considerarse como resistentes al **citrato de clomifeno**. (27).

El 75% de las pacientes tratadas con citrato de clomifeno durante 5 días respondieron ovulando, sin embargo la tasa de embarazo es sólo del 30% al 40%. Varias razones pueden explicar esta discrepancia. La acción principal del citrato de clomifeno es a través del hipotálamo, estimulando la secreción de GnRH e incrementando la respuesta de FSH, sin embargo esta respuesta generalmente es acompañada por un incremento notorio de las concentraciones séricas de LH y esto compromete seriamente las tasas de embarazo en estas pacientes.

Un efecto adicional en aquellas pacientes que ovulan pero que no se embarazan es el efecto antiestrogénico del citrato de clomifeno sobre el moco cervical y posiblemente sobre el endometrio que afecta el transporte del espermia y la implantación. (3)

La resistencia al citrato de clomifeno en pacientes con esterilidad y anovulación con síndrome de ovario poliquístico es un problema clínico considerable. Se han utilizado por muchos años gonadotropinas humanas menopáusicas con éxitos muy variables en relación a tasas de embarazo y con un alto riesgo de desarrollo folicular múltiple, síndrome de hiperestimulación y embarazo múltiple. (28)

Las tasas acumulativas de embarazo en pacientes con síndrome de ovario poliquístico durante tres ciclos de gonadotropinas menopáusicas humanas, varía del 28% al 36% con una tasa de ovulación del 80% de las cuales el 65% es multifolicular.

A pesar de una monitorización extrema el embarazo múltiple ocurre en uno de tres embarazos e hiperestimulación ovárica en el 60% de los ciclos.

De esta manera aunque la inducción de ovulación con HMG es efectiva en pacientes con síndrome de ovario poliquístico resistentes al citrato de clomifeno, el potencial de efectos adversos es notorio. (29-30-31)

Los infantes provenientes de embarazos obtenidos mediante estimulación con gonadotropinas no tienen mayor tasa de anomalías congénitas que los embarazos espontáneos. sin embargo, la tasa de aborto si se incrementa.

La cantidad de medicamento y duración del tratamiento varía no sólo de paciente a paciente sino también en la misma paciente durante los diferentes ciclos de tratamiento; esto obliga a su monitorización cuidadosa durante cada ciclo de estimulación.

La concentración sérica de estradiol tiene una buena correlación con el diámetro máximo del folículo dominante y el volumen total de los folículos en desarrollo. Un folículo maduro preovulatorio se detectará en asociación con un estradiol sérico de aproximadamente 450 pg/ml. La ultrasonografía ovárica es el método preferido para monitorizar el tratamiento. Las proporciones con poca o nada hormona luteinizante parecen ser ideales para las mujeres con poliquitosis ovárica, las cuales tienen una producción de LH mayor a la adecuada por su propia glándula hipófisis.

Algunas pacientes con ovarios poliquísticos son exquisitamente sensibles a las menotropinas, e incluso se ha reportado que frecuentemente ocurre un pico prematuro de LH. Ha sido sugerido que la administración adicional de LH en las preparaciones de HMG agravará la endocrinopatía de las poseedoras de ovarios poliquísticos, por lo cual se ha sugerido la utilización de FSH pura para inducir la ovulación ocurriendo está en más del 75% de los casos resistentes al **citrate de clomifeno**. (28)

La utilización de FSH pura en vez de HMG en mujeres con síndrome de ovario poliquístico es una atractiva forma fisiológica de tratar la anovulación. Debido a que las pacientes con ovario poliquístico generalmente tienen niveles endógenos de LH mayores, el adicionar LH en HMG no es necesario y lo único que provoca es agravar el balance de gonodotropinas. Se ha demostrado que la administración intramuscular de FSH reduce los niveles de LH inmunoreactivo en suero.

En algunos estudios realizados por Garcea y colaboradores utilizando FSH pura para inducción de ovulación se ha observado hasta un 91% de ciclos ovulatorios con un 50% de embarazo de estas pacientes. (32)

Mc Faul demostró que la ovulación puede obtenerse exitosamente tanto con el uso de FSH como de menotropinas en alrededor del 80% a 90% de las mujeres con síndrome de ovario poliquístico. Las principales diferencias entre estos dos regímenes terapéuticos radican en una importante disminución en el número de folículos desarrollados, menor concentración sérica de estradiol y una reducción significativa en la incidencia de hiperestimulación en los ciclos inducidos con FSH. Como los resultados en relación a tasa de embarazo y ovulación no difieren entre la utilización de uno y otro esquema, la principal ventaja en utilizar FSH radica en la menor incidencia de complicaciones desencadenadas por el tratamiento (5)

Una gran cantidad de autores se han avocado a la utilización de GnRHa antes del tratamiento con gonadotropinas proponiéndose que los resultados se dupliquen con la combinación de estas terapéuticas. Sin embargo estos conceptos no han sido aceptados universalmente y se han reportado tasas de embarazo similares utilizando y no utilizando análogos de GnRH. También se han propuesto estos regímenes para disminuir los riesgos de hiperestimulación (33).

La utilización de pulsos intravenosos de GnRH no son muy efectivos aunque se han sugerido en pacientes que tienen niveles de LH muy elevados y testosterona muy elevada. Se ha reportado una respuesta ovulatoria del 38% y una tasa de embarazo del 8% (34).

## **FSH RECOMBINANTE**

Por muchos años, el tratamiento de la esterilidad por anovulación se ha basado en el uso de gonadotropinas extraídas y purificadas de la orina de mujeres menopáusicas. La expresión de FSH humana en células ováricas de hámster transferidas con genes para las subunidades alfa y beta, resultaron en la síntesis de FSH humana recombinante. El esqueleto polipeptídico de la FSH es idéntica al de la FSH natural. Sin embargo, existen varias isoformas diferentes unas de otras de acuerdo a la composición en los residuos de carbohidratos que se asemejan estrechamente a las encontradas en la FSH humana natural.

Parece ser que la modulación del contenido de las isoformas de una preparación de FSH determinada puede cambiar su bioactividad durante la fermentación o purificación. Una de las principales ventajas que tiene la FSH pura, es la carencia de otras hormonas como la LH, de tal manera que es la única preparación con una pureza bioquímica mayor al 99% . Todas las preparaciones naturales están contaminadas con pequeñas o grandes cantidades de otras proteínas de origen hipofisiario o urinario.

Aunque los estudios *in vitro* e *in vivo* en animales han demostrado que la FSH recombinante y la FSH derivada de fuentes naturales son indistinguibles, los estudios farmacocinéticos en humanos dicen lo contrario. Le Cottonne y colaboradores pusieron en evidencia un modelo de dos comportamientos en ambas preparaciones.

La vida media inicial (distribución) de la FSH fue aproximadamente de dos horas, y la verdadera vida media terminal (eliminación) fue ligeramente menor a un día ( $17 \pm 5$  horas para la FSH urinaria y  $17 \pm 4$  horas para la FSH recombinante). Aproximadamente el 20% de la FSH urinaria administrada y 10% de la dosis de FSH recombinante fueron extraídas de la orina. Esto significa que un daño renal moderado no requiere de un ajuste en la dosis de FSH. La depuración renal fue ligeramente mayor para la FSH urinaria ( $0.1 \pm 0.05$  l/h) que para la FSH recombinante ( $0.07 \pm 0.04$  l/h).

Estos valores, que son menores a la tasa de filtración glomerular, pueden indicar que la FSH es reabsorbida después de su filtración o que el alto peso molecular de la FSH humana glucosilada (aproximadamente 31 kd) la hace demasiado grande para ser excretada libremente, o también que la molécula puede ser metabolizada en el riñón. Para ambas preparaciones, el volumen de distribución inicial es de 4 L, lo cual corresponde bien al volumen sérico. El volumen de distribución general es de aproximadamente 11 L, que se aproxima al volumen de agua extracelular.

Es importante consignar que la FSH recombinante es bien tolerada, no se han reportado reacciones adversas a la droga, y tampoco se han detectado anticuerpos séricos dirigidos contra la FSH recombinante. Con los múltiples estudios efectuados es posible concluir que, en el futuro, las gonadotropinas recombinantes serán el tratamiento de elección para la inducción de la ovulación debido a que estas preparaciones están provistas de contaminantes inactivos permitiendo su administración subcutánea para mejorar su bioactividad.

## **TEORIA DEL UMBRAL DE FSH**

El efecto de la FSH a nivel ovárico es dependiente de su concentración en plasma. De esta manera, está influenciado no sólo por la dosis administrada sino también por la secreción endógena de FSH, la tasa de depuración metabólica y el volumen de distribución, que difieren de mujer a mujer.

Desde los estudios realizados por Brown en 1978 es conocido que el ovario responde probablemente a cierto umbral de FSH. Esto se observa en ciclos ováricos espontáneos al igual que durante el tratamiento con gonadotropinas. Mediante incrementos pausados del 10% al 30% en la dosis de gonadotropinas, este autor fue capaz de encontrar ese nivel umbral para el desarrollo de un sólo folículo. Otros estudios también han demostrado la existencia de dicho umbral. (36)

De acuerdo a los datos presentados, la concentración de FSH durante la fase folicular temprana es de crucial importancia. El incremento en los niveles de FSH por arriba de un umbral individual y específico provocará que los folículos ováricos inicien una fase de crecimiento rápido. La duración y extensión en la cual la concentración de FSH se encuentra por arriba de este umbral, determinará el número de folículos que alcanzan la etapa de maduración final. Si la ovulación es restringida a un sólo folículo, es esencial que la concentración de FSH disminuya rápidamente por debajo del umbral.

La vida media prolongada de las preparaciones de gonadotropinas urinarias complican este fino ajuste. Por otro lado, la larga vida media de estos fármacos y una alta dosis inicial de FSH tiene sus ventajas, si la meta es obtener la maduración de múltiples folículos. (37)

### **APLICACION DE LA TEORIA DEL UMBRAL EN PACIENTES CON SINDROME DE OVARIO POLIQUISTICO**

Hasta el momento continúa siendo un dilema la inducción de la ovulación exitosa en pacientes con síndrome de ovario poliquístico. En estas mujeres, el patrón cíclico de FSH y LH es prácticamente inexistente y los niveles de FSH, presentes de manera crónica, permiten cierto grado de desarrollo folicular insuficiente para facilitar su maduración y ovulación.

El uso de dosis farmacológicas de gonadotropinas desencadena una concentración de FSH suprafsiológica, provocando el desarrollo inicial de un cohorte de folículos. Durante el curso del tratamiento, no cesa el reclutamiento de folículos a menos que el nivel de FSH descienda por debajo del umbral específico. En pacientes con poliquistosis ovárica, éste fenómeno se intensifica por el hecho de que existe una tendencia hacia el desarrollo multifolicular causado por un estímulo subumbral continuo, además de factores ováricos de crecimiento que tienen un rol importante en la patogénesis de este síndrome. En estas pacientes, incluso un ligero aumento en la FSH puede llegar a ser suficiente para revertir la anovulación crónica. (38-39).

La experiencia que se ha ido obteniendo a través del tiempo con las preparaciones de FSH pura, ha despertado la necesidad de evaluar de manera crítica el papel que cada uno de los esquemas terapéuticos existentes tienen para inducir la ovulación en diversos pacientes, no escapándose de ello las portadoras del síndrome de ovario poliquístico.

## **CAPITULO II**

## **OBJETIVOS**

- **Determinar el éxito del esquema terapéutico con FSH altamente purificada en pacientes con síndrome de ovario poliquístico resistentes a citrato de clomifeno, en lo que respecta a ovulación y tasa de embarazo por ciclo.**
- **Evaluar la presencia de complicaciones como la hiperestimulación ovárica y el embarazo múltiple.**
- **Conocer el porcentaje de ciclos de crecimiento y desarrollo de un solo folículo, así como el de embarazos con feto único y múltiples, empleando este esquema de tratamiento.**

## **MATERIAL Y METODOS**

Se incluyeron en el estudio a 27 pacientes entre 20 y 35 años de edad, con diagnóstico de esterilidad y factores cervical, uterino, tuboperitoneal y masculino normales; en quienes se estableció el diagnóstico de SOP basado en dos criterios clínicos y uno de laboratorio o gabinete que aparecen a continuación:

- Historia de opsomenorrea o amenorrea.
- Presencia de hirsutismo (puntaje de Ferriman-Gallwey) (10).
- Obesidad significativa, definida como un índice de masa corporal mayor de 30.
- Diagnóstico ultrasonográfico del síndrome por cualquiera de los siguientes criterios:
  - Imagen de collar: 10 o más folículos de 2 a 10 mm de diámetro, observados en un sólo plano, en cualquiera de los dos ovarios.
  - Volumen ovárico mayor o igual a 9 cm<sup>3</sup>.
  - Aumento del área estromal.

- **Diagnóstico hormonal basado en cualquiera de los siguientes parámetros:**
  - **Testosterona femenina libre mayor de 3.6 pg/ml, con 17 hidroxiprogesterona y cortisol normales (0.1 - 3.3 ng/ml y 50-250 ng/dl en la mañana, respectivamente).**
  - **Relación LH/FSH mayor o igual a 3, en fase folicular temprana del ciclo menstrual.**

Todas las pacientes habían recibido esquemas de inducción de ovulación con citrato de clomifeno a una dosis máxima de 250 mg/día, en los días 3 al 5 del ciclo, sin tener evidencia de ovulación basada en la concentración de progesterona en fase lutea media ( $P4 < 9.4$  ng/ml).

Fueron excluidas aquellas pacientes que por alguna razón no asistieron a los ultrasonidos de seguimiento folicular, que tuvieran enfermedad endócrina o sistémica concomitante, que presentaran hipersensibilidad a cualquiera de los medicamentos empleados; o que no desearan participar en el estudio. En todas, se descartó hipotiroidismo o hiperprolactinemia.

Registramos el peso y la talla de las pacientes, calculando el índice de masa corporal (**peso/talla<sup>2</sup>**), al iniciar cada ciclo de tratamiento. La inclusión de ovulación se llevó a cabo con la administración diaria e intramuscular de hormona foliculoestimulante altamente purificada (Fertinorm hp; Lab. Serono, Méx.).

La dosis inicial fue de 2 ampolletas diarias iniciando el tercer día del ciclo, siendo su aplicación intramuscular en el cuadrante superior externo de los glúteos. Una ampolleta de FSH contiene 75 UI de la hormona.

El día de inicio de cada ciclo de tratamiento, efectuamos un ultrasonido transvaginal (Siemens). Cada paciente fue citada al octavo día del ciclo inducido, para valoración ultrasonográfica y nuevas indicaciones. En aquellos casos en los que existió por lo menos un folículo mayor o igual a 10 mm de diámetro, continuamos misma dosis diaria de tratamiento. En las pacientes que tuvieron desarrollo folicular menor a 10 mm de diámetro al octavo día del ciclo, la dosis de la hormona fue aumentada a 225 UI/día, siendo citadas nuevamente al décimo día del ciclo. Si para ese momento el folículo mayor continuaba siendo menor a 10 mm, incrementamos la dosis a 300 UI/día, indicando su asistencia al décimo segundo día del ciclo; en este momento, de persistir ausencia en el desarrollo folicular, se decidió la cancelación del esquema terapéutico.

Todas las pacientes que tuvieron desarrollo de por lo menos un folículo mayor o igual a 10 mm, continuaron con la misma dosis con la que se consiguió dicho desarrollo, efectuando valoración por ultrasonido en días alternos. Cuando el folículo dominante alcanzó un diámetro mayor o igual a 18 mm (folículo primario), se indicó la administración de 10,000 UI de gonadotropina coriónica humana (Profasi; Labs. Serono, Méx.) intramuscular para inducir la liberación del ovocito y luteinización de las células de la granulosa.

En los casos en los que 4 o más folículos primarios se desarrollaron, la inyección de hCG fue suspendida, e inmediatamente se recordó el riesgo de embarazo múltiple e hiperestimulación que anterior al ingreso del estudio se explicaran detalladamente a las pacientes.

Todas las participantes fueron revisadas al tercero y séptimo días posteriores a la administración de hCG. La presencia o ausencia de hiperestimulación fue analizada por medio del historial, exploración física y ultrasonografía pélvica. Si se presentaba hiperestimulación ovárica, ésta fue graduada como leve, moderada o severa, utilizando la clasificación descrita por Jewelewies y colaboradores. (36).

En algunas pacientes se presentaron síntomas leves de hiperestimulación, consistiendo en ligero dolor abdominal, crecimiento ovárico  $< 5$  cm y mínima ganancia de peso. Este grado no deja de ser clínicamente significativo, sin embargo, es consecuencia de una adecuada estimulación ovárica en pacientes con ovarios poliquísticos. Sólo el grado de sintomatología fue moderada (asociado con dolor abdominal, crecimiento ovárico mayor a 5 cm, ganancia de peso mayor a 4 kg., cierto grado de ascitis) o severo (caracterizado por dolor abdominal importante, crecimiento ovárico mayor de 10 cm., ganancia de peso mucho mayor a 4 kg., ascitis), el grado de hiperestimulación fue clínicamente importante, y es en estos casos - que se referirán en la sección de resultados- en los que podemos decir que el *síndrome de hiperestimulación ovárica* ocurrió.

Se obtuvieron muestras sanguíneas 7 y 21 días después de la administración de hCG. La primera muestra se utilizó para la medición de progesterona sérica, y la segunda para cuantificar subunidad B de gonadotropina coriónica humana (B-hCG) en los casos en que no se presentó la menstruación. Si la B-hCG resultó positiva ( $\geq 200$  UI/ml), se efectuó ultrasonografía transvaginal semanal hasta la identificación de saco gestacional y eco fetal.

La determinación de progesterona y B-hCG fue realizada de acuerdo a los métodos usuales de medición utilizados en el laboratorio de endocrinología del Instituto Nacional de Perinatología, el diagnóstico de embarazo se llevó a cabo por cuantificación sérica de B-hCG y ultrasonido vaginal, este último en el servicio de reproducción asistida de este instituto.

## RESULTADOS

En todas las pacientes se realizó el estudio completo de la pareja estéril. Al analizar la causa de esterilidad por factores, se concluyó que la anovulación crónica fue la causa desencadenante de la incapacidad de lograr embarazo, factor que fue criterio indispensable para su inclusión en el protocolo de estudio. Aunque en algunas pacientes se encontró alteración de otros factores, no se consideró como impedimento para que el embarazo pudiera ocurrir o se corrigió antes de iniciar la inducción de la ovulación.

Sin excepción, se documentó anovulación crónica con diagnóstico de síndrome de ovario poliquístico, existiendo anovulación incluso con el uso de citrato de clomifeno a dosis máxima de 250mg/día durante cinco días.

Se realizaron en total 56 ciclos completos de estimulación ovárica en 27 pacientes con edades entre los 26 y 35 años. Puede observarse en la gráfica I la distribución porcentual de las pacientes, esquematizadas por edades.

Un total de 18 pacientes tenían esterilidad primaria lo que equivale al 66.7% mientras que 9 tenían esterilidad secundaria para un equivalente del 33.3%.

En relación con años de esterilidad, se observó que nueve pacientes tenían menos de 5 años de esterilidad un equivalente al 33.3%, 13 pacientes tenían entre 5 y 10 años de esterilidad para un 48.14% y 5 pacientes más de 10 años para un 18.51%.

De las pacientes con esterilidad primaria: seis pacientes (22.22%) tenían menos de 5 años de esterilidad; nueve pacientes (33.33%) tenían entre 5 y 10 años y tres pacientes (11.11%) tenían más de 10 años de esterilidad.

Las pacientes con esterilidad secundaria: tres pacientes (11.11%) tenían menos de 5 años de esterilidad, cuatro pacientes (14.81%) tenían entre 5 y 10 años y dos pacientes (7.4%) tenían más de 10 años de esterilidad. (Ver Gráfica II).

Para establecer el diagnóstico de **Síndrome de Ovario Poliquístico** se utilizaron dos criterios clínicos y un criterio de laboratorio que ya fueron detallados en el capítulo referido a material y métodos.

En relación al ciclo menstrual se observó que el 22.2% de las pacientes tenían ciclo menstrual regular, el 29.6% tenían opsomenorrea, el 18.5% oligomenorrea y el 29.6% amenorrea secundaria. El 37.03% de las pacientes requirió de la administración de progestágeno para provocar sangrado catamenial antes de iniciar la aplicación de FSH altamente purificada.

El 29.6% de las pacientes se documentó hirsutismo a la exploración física y en el 18.5% de las pacientes se documentó acné.

En relación al peso la paciente con menor peso fue de 48.900 kg. y el peso varió hasta 91 kg. en una paciente. El promedio de peso fue de 66.1 kg. En relación a talla varió de 1.44 cm. a 1.64 cm con promedio de 1.55cm.

A todas las pacientes se les calculó el índice de masa corporal que varió de 21.10 kg/m<sup>2</sup> hasta 40.3 kg/m<sup>2</sup>. El 11.1% de las pacientes tuvo índice de masa corporal menor a 25kg/m<sup>2</sup>. El 55.6 % de las pacientes tuvo índice de masa corporal entre 25 y 30 kg/m<sup>2</sup>.

El 33.3% de las pacientes se le calculó índice de masa corporal superior a los 30 kg/m<sup>2</sup>. (Ver Tabla III).

Con el fin de excluir **patología endocrina** asociada a la anovulación, se determinaron valores hormonales de gonadotropinas, estradiol, prolactina, perfil tiroideo progesterona, cortisol, 17 $\alpha$  o H progesterona y testosterona libre.

En relación a testosterona el 81.5% de las pacientes contaban con niveles dentro de lo normal, y el 18.5% (cinco pacientes), presentaron niveles superiores a lo normales (3.6 pg/ml). El 25.9% de las pacientes se les detectó Acantosis Nigricans a la exploración física. En relación a las gonadotropinas 19 pacientes (70.4%) presentaron inversión LH/FSH, pero sólo 9 pacientes (33.33%) está relación fue de 3:1 o superior.

En relación al número de ampulas de 75 unidades que se requirió por paciente este varió de 14 ampulas hasta 28 ampulas que requirió una sola paciente, el promedio de ampulas requerido fue de 20.4 ampulas por paciente.

El día de administración de hormona gonadotropina crónica varió del día noveno del ciclo al día décimo séptimo del mismo, con un promedio de 12.7 de día de aplicación de **HCG**.

A las pacientes que se se le aplicó HCG ésta fue de 10,000 unidades. en el 23.21% de los ciclos no se aplicó HCG por falta de respuesta al medicamento o en dos pacientes por riesgo de provocar síndrome de hiperestimulación ovárica ya que existían dos o más folículos mayores de 18 mm. por ultrasonido.

De los 43 ciclos que se dispararon, 34 de ellos presentaron un sólo folículo de 18 mm o mayor por ultrasonido (79%) mientras nueve de ellos se documentó dos folículos mayores de los 18 mms. por ultrasonido (21%).

El promedio de folículos mayor de 10 mm. por ciclo fue de 5.03 folículos por ciclo con una variación de 17 folículos en una paciente la cual no se le aplicó la hormona gonadotropina coriónica, y/o en aquellas pacientes que no hubo respuesta.

De los 56 ciclos realizados 32 de ellos fueron ovulatorios para una tasa de ovulación por ciclo del 57.14% presentando ovulación 20 pacientes de 27, lo que equivale al 74.07% de las pacientes. (Ver Gráfica IV).

De los 56 ciclos realizados se presentaron 16 embarazos para una tasa de embarazo por ciclo de 28.57% habiéndose embarazado el 59.25% de las pacientes.

Considerando que hubo 32 ciclos ovulatorios y 16 embarazos, ocurrió embarazo en el 50% de los ciclos ovulatorios.

En relación a síndrome de hiperestimulación ovárica sólo se presentó en dos pacientes (7.4%) con una tasa por ciclo de 3.5%. Las dos pacientes fueron clasificadas como grado 2 (Leve) de acuerdo a la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (40).

La resolución del cuadro no requirió hospitalización, indicándose medidas de sostén y vigilancia ultrasonográfica semanal. Las pacientes no presentaron ningún tipo de sintomatología y las dos pacientes presentaron embarazo. En una de las pacientes, se observaron dos sacos gestacionales en ultrasonido temprano, sin embargo sólo se desarrolló uno de los sacos.

En relación a embarazo múltiple exceptuando lo previamente mencionado no se presentó.

En el primer ciclo realizado entraron 27 pacientes de las cuales sólo 15 ovularon (55.55%) mientras que en el segundo ciclo entraron 17 pacientes de las cuales 10 ovularon (58.82%) y en el tercer ciclo entraron 12 pacientes de las cuales 7 ovularon (58.33%) . (Ver gráfica V).

En el primer ciclo se embarazaron nueve pacientes presentándose embarazo en el 33.33% de las pacientes, en el segundo ciclo se embarazaron cinco pacientes (18-51%) y en el tercer ciclo dos pacientes (7.40%) (Ver gráfica VI).

En relación a las 16 pacientes que se embarazaron el 56.25% logró el embarazo en el primer ciclo; el 31.25% en el segundo ciclo y el 12.5% en el tercer ciclo. (Ver gráfica VII).

Comparando ovulación con embarazo encontramos que en el primer ciclo se embarazó el 60% de las pacientes que ovularon; en el segundo ciclo se embarazó el 50% de las pacientes que ovularon y en el tercer ciclo se embarazó el 28.57% de las pacientes que ovularon (Ver gráfica VIII).

Al comparar índice de masa corporal con ovulación se observó que el 100% de pacientes con índice de masa corporal menor a 25 kg/m<sup>2</sup> ovularon mientras que el 93% de las pacientes con índice de masa corporal entre 25 y 30 kg/m<sup>2</sup> ovularon y sólo el 33% de las pacientes con índice de masa corporal mayor de 30 kg/m<sup>2</sup> ovularon. (Ver gráfica IX).

Al comparar índice de masa corporal con embarazo encontramos que el 66.66% de las pacientes con IMC menor a 25 kg/m<sup>2</sup> logró el embarazo, en tanto el IMC se encontraba entre 25 y 30 kg/m<sup>2</sup> se observó en el 80% y cuando el IMC fue mayor a 30 kg/m<sup>2</sup> se presentó embarazo en el 22.22% de los casos. (Ver gráfica X).

En relación al número de ampulas comparado con IMC observamos que el promedio de ampulas utilizado por pacientes con IMC menor a 25 kg/m<sup>2</sup> fue de 18.33 ampulas por ciclo, mientras que las pacientes con IMC entre 25 y 30 kg/m<sup>2</sup> requirieron de 20.2 ampulas por ciclo y las pacientes con IMC mayor a 30 kg. requirieron un promedio de 22.6 ampulas por ciclo.

En relación al día de aplicación de HCG y el IMC encontramos que las pacientes con IMC menor a 25 kg/m<sup>2</sup> se dispararon en promedio en día 11.3, mientras que con IMC entre 25 y 30 kg/m<sup>2</sup> se dispararon en día 12.6 y las pacientes con IMC mayor a 30 kg/m<sup>2</sup> se dispararon aproximadamente en día 13.2 del ciclo.

Al analizar los niveles de progesterona en día 21 del ciclo de las 16 pacientes que lograron el embarazo encontramos que el 87.5% de las pacientes (16 pacientes) tuvieron niveles de progesterona superiores a 20 ng/ml.

No se observó quiste folicular residual en ninguna de las pacientes después de la estimulación ovárica.

Todos los embarazos logrados fueron intrauterinos con feto único. No se observó ningún embarazo ectópico.

No. DE PACIENTES	PORCENTAJE
------------------	------------

TOTAL CICLOS	56	100%
CICLOS OVULATORIOS	34	56%
CICLOS DISPARADOS	43	79%
No. DE EMBARAZOS	16	28%
HIPERESTIMULACION OVARICA	2	7.4%
EMBARAZO MULTIPLE	0	0%

	1ER. CICLO	2DO. CICLO	3ER. CICLO
--	------------	------------	------------

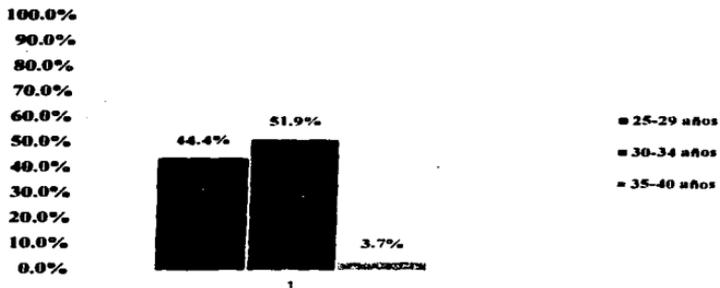
No. DE PACIENTES	27	17	12
OVULACION POR CICLO	15 (15%)	10 (58%)	7 (58%)
EMBARAZO POR CICLO	9 (33%)	5 (18%)	2 (7.4%)
EMBARAZO GLOBAL	9 (56%)	5 (31%)	2 (13%)

## IMC

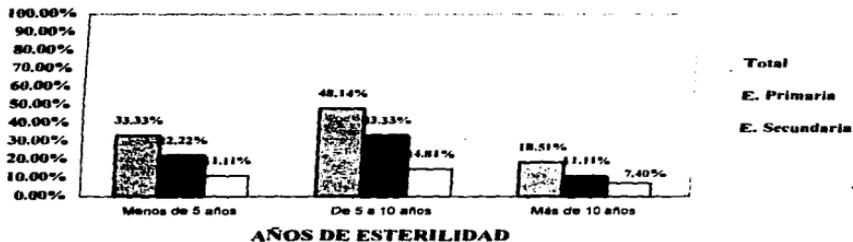
	< 25 KG/M <sup>2</sup>	25 A 30 KG/M <sup>2</sup>	> 30 KG/M <sup>2</sup>
n. DE PACIENTES	3	15	9
OVULACION POR CICLO	3 (100%)	14 (93%)	3 (33%)
EMBARAZO POR CICLO	2 (66%)	12 (80%)	2 (22%)

## GRAFICA I

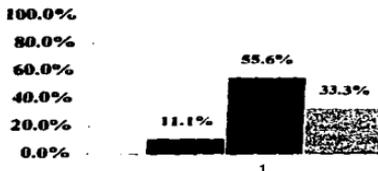
### DISTRIBUCION POR EDADES



**GRAFICA II**  
**RELACION AÑOS DE ESTERILIDAD-TIPO DE ESTERILIDAD**

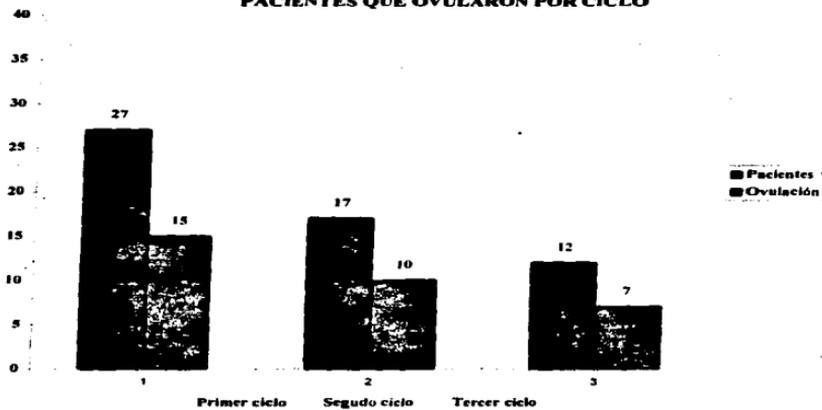


**TABLA III**  
**INDICE DE MASA CORPORAL**  
**X IMC= 29.07 KG/M2**

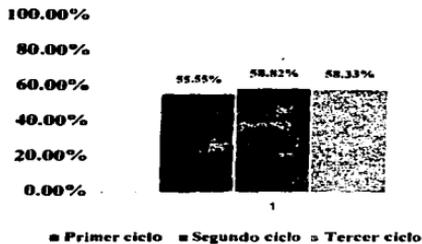


• Menos de 20 • De 20-25 • Mayor a 30 IMC (Kg/m2)

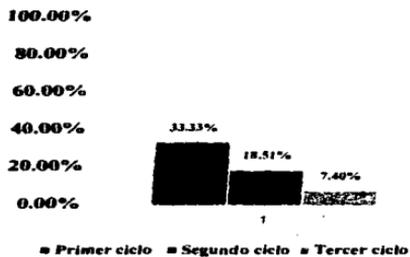
**GRAFICA IV**  
**PACIENTES QUE OVULARON POR CICLO**



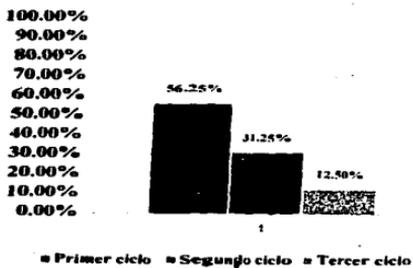
**GRAFICA V**  
**TASA DE OVULACION POR CICLO**  
**X= 57.14%**



**GRAFICA VI**  
**EMBARAZO POR CICLO GLOBAL**  
**N= 27 pacientes**

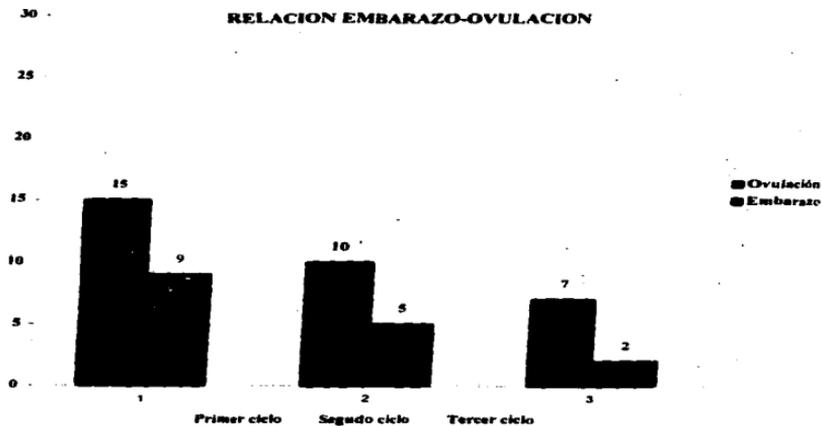


**GRAFICA VII**  
**EMBARAZO POR CICLO**  
**N= 16 Embarazos**



**GRAFICA VIII**

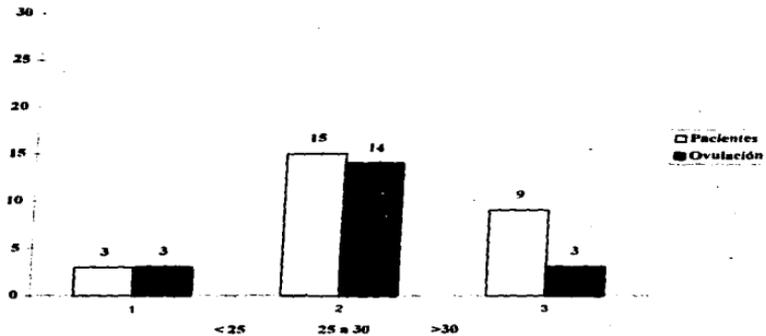
**RELACION EMBARAZO-OVULACION**



No. de Pacientes

### GRAFICA IX

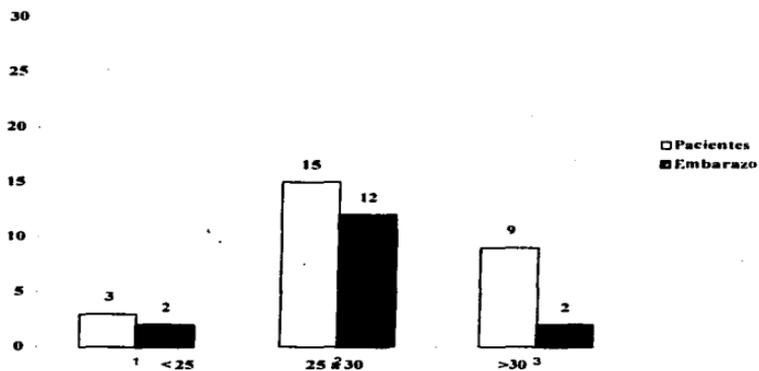
### RELACION IMC-OVULACION



### GRAFICA X

No. de Pacientes

### RELACION IMC-EMBARAZO



## **CAPITULO VI**

## **DISCUSION**

A pesar de que la inducción de ovulación para pacientes con Síndrome de Ovario Poliquístico resistentes a citrato de clomifeno con menotropinas es efectiva, el potencial para producir efectos colaterales es muy grande.

La utilización de Menotropinas tiene varias desventajas. Varios estudios han demostrado que la monitorización folicular en pacientes con SOP con HMG es muy difícil, debido a que existe generalmente desarrollo de múltiples folículos, aumentando con esto el riesgo de producir síndrome de hiperestimulación ovárica y altas tasas de embarazo múltiple. también se ha observado en estudios de reproducción asistida poca calidad de ovocitos y un menor potencial de implantación, además de una mayor tasa de aborto. (5)

FSH es el principal responsable de la producción de estradiol a través de la activación del sistema de enzimas aromatasas en las células de la granulosa y la selección y crecimiento folicular. Por otro lado, la hormona luteinizante (LH) juega un papel de apoyo en la esteroidogénesis ovárica, estimulando la célula de la teca ovárica para producir andrógenos, los precursores de la síntesis del estradiol.

Más aún, la LH es la principal responsable de la inducción de la maduración folicular final, la cual culmina con la liberación de un ovocito maduro del folículo. Sin embargo FSH también juega un papel importante en el proceso ovulatorio. Clásicamente el Síndrome de Ovarios Poliquísticos tiene niveles elevados de LH y andrógenos. La utilización de FSH altamente purificada ayuda a equilibrar el balance de LH: FSH permitiendo así el desarrollo folicular normal. (41-42).

La alta tasa de complicaciones que se presentan con la utilización de HMG son atribuibles a la elevación en los niveles de Hormona Luteinizante, contenido en este tipo de preparaciones. El Síndrome de Ovario Poliquístico es típicamente asociado con elevación en los niveles endógenos de LH que juega un papel importante en el círculo vicioso de anovulación crónica. La administración de LH adicional es ilógico y puede revertir los efectos benéficos de la administración de FSH. (43).

En el presente estudio los resultados indican que la utilización de menoterapia con preparaciones de FSH tiene buenos resultados en el manejo de aquellas pacientes con Síndrome de Ovario Poliquístico que han sido sometidos previamente a tratamiento con citrato de clomifeno a dosis máxima de 250 mg/m<sup>2</sup> en quienes no existió respuesta ovulatoria.

La utilización de FSH urinaria humana altamente purificada es una alternativa terapéutica segura, que muestra tasas de embarazo y ovulación tan efectivas como las reportadas por algunos autores con la utilización de menotropinas, pero con la presentación de menos efectos indeseables como síndrome de hiperestimulación ovárica y la nula presentación de embarazo múltiple.

El principal problema de la utilización de HMG en pacientes con SOP es la frecuencia del desarrollo multifolicular y el alto índice de síndrome de hiperestimulación que varía del 25% al 60% mientras que en nuestro estudio sólo se presentó en el 7.4% de las pacientes no requiriendo de hospitalización y sin la presencia de embarazo múltiple. La gran mayoría de las pacientes que presentan síndrome de hiperestimulación ovárica por la utilización de HMG van de moderado a severo y una gran mayoría de pacientes presenta embarazo múltiple reportándose embarazos hasta de cinco y seis embriones.

Nuestros resultados confirman que la administración de FSH-HP de acuerdo al protocolo convencional reduce el número de folículos desarrollados y por ende el riesgo de hiperestimulación o el embarazo múltiple es menor.

Se observa en nuestros resultados que nuestro protocolo induce una respuesta ovárica más fisiológica debido a que el 79% de los ciclos fueron monovulatorios, además de que la tasa de cancelación por riesgo de hiperestimulación ovárica fue baja (3.5%) no dejando ningún quiste folicular residual en ninguna de nuestras pacientes pudiendo iniciar con la estimulación ovárica nuevamente en el siguiente ciclo.

El promedio de folículos mayores de 11 mm. fue de 5.03 folículos por ciclo comparado con 6.2 reportado por Larsen, con la utilización de HMG. (44)

A continuación comparamos nuestros resultados comparados con los de Segle en relación a efectos de FSH urinaria altamente purificadas y HMG en SOP.

	SEGLE HMG	SEGLE FSH	CASTRO-SALAZAR FSH-HP
No. de Pacientes	15	15	27
No. de Pacientes que ovularon	14 (93%)	12 (80%)	20 (74.04%)
No. de ciclos	40	35	56
No. (%) ciclos ovulatorios	34 (85%)	27 (77%)	32 (57.14%)
No. de ciclos unifoliculares	22 (55%)	22 (55%)	34 (79%)
No. de ampulas	14.4 (7-26)	19.3 (9-38)	20.4 (14-28)
No. de embarazos	5 (33.33%)	5 (33.33%)	16 (59%)
Embarazo múltiple	0	0	0

Como podemos observar el número de ampulas requerido en los protocolos de FSH-HP y FSH fueron similares, sin embargo fue menor el número de ampulas requerido por el protocolo de HMG.

Consideramos que hay que valorar costo-beneficio; como ya se comentó previamente el riesgo de embarazo múltiple y de hiperestimulación ovárica se presenta con mayor frecuencia en los protocolos de HMG, como consecuencia una gran cantidad de pacientes requerirá de hospitalización y al final el costo será mucho mayor.

Otra de las ventajas que se logra observar en el presente estudio es con relación al día de disparo. Nosotros observamos que independientemente del día de disparo se logra el embarazo. Encontramos embarazo en una paciente disparada en el día 10 del ciclo, pero también se logró embarazo en una paciente que se le aplicó HCG el día décimo séptimo del ciclo.

La tendencia actual es a utilizar esquemas de dosis bajas de FSH-HP para disminuir más el desarrollo multifolicular y el embarazo múltiple, lo cual requiere más días de tratamiento y el día de disparo más retrasado. sin embargo estos estudios todavía no han demostrado un beneficio significativo. (45).

En otro de los resultados, encontramos que la gran mayoría de las pacientes logró el embarazo en el primer ciclo ovulatorio, observándose que en la gran mayoría de las pacientes se logró la ovulación entre el primero y el segundo ciclo de inducción con FSH-HP.

Consideramos que aquella paciente con **Síndrome de Ovario Poliquístico** resistente al citrato de clomifeno sólo se deberán dar tres ciclos de inducción de ovulación con FSH-HP.

Si hay ovulación pero no hay embarazo deberá revalorarse nuevamente el estudio de la pareja estéril y descartar otra causa de esterilidad además de la anovulación crónica.

En caso de falta de respuesta al medicamento (FSH-HP) deberá realizarse un perfil hormonal completo que incluya tiroides y suprarrenales, y deberá valorarse la utilización de **corticoesteroides**.

El índice de masa corporal juega un papel importante en la respuesta ovárica esperada a la inducción de la ovulación.

En nuestros resultados encontramos que a mayor índice de masa corporal existe una relación directamente proporcional de menor tasa de ovulación. Al igual encontramos una relación muy semejante de embarazo encontrando que la tasa de embarazo disminuye de entre un 60% a 80% hasta un 22% en aquellas pacientes con IMC superior a  $30 \text{ kg/m}^2$ . Teniendo esta significancia estadística con  $X_1^2 = 15.25$ ,  $P = 0.018$  para ovulación y  $P = 0.49$  para embarazo.

También los resultados mostraron que a mayor índice de masa corporal, se requiere mayor número de ampollitas, observándose un promedio general de 20.4 ampulas por ciclo, sin embargo si el IMC era menor de 25 kg/m<sup>2</sup> el promedio de ampulas requerido fue de 18.33, si era entre 25 y 30 kg/m<sup>2</sup> se requirieron 20.2 ampulas (muy parecido al promedio general) y si el IMC era mayor a 30 kg/m<sup>2</sup> el promedio fue de 22.6. Estos resultados no fueron significativamente estadísticos, sin embargo clínicamente si tiene importancia ya que se observó pacientes con IMC que requirieron inclusive hasta 28 ampulas, lo cual incrementa el riesgo de provocar síndrome de hiperestimulación ovárica y por ende el riesgo de embarazo múltiple además de incrementar el costo por ciclo.

También se observó que a mayor IMC el Día de disparo con HGC fue más lejano al primer día de regla requiriendo de más días de tratamiento.

En relación a lo previamente mencionado, consideramos que si una paciente tiene IMC mayor a 30 kg/m<sup>2</sup> deberá primero someterse a un tratamiento reductivo de peso hasta quedar por abajo de 30 kg/m<sup>2</sup> y con ello mejorar el pronóstico reproductivo.

La administración de FSH-HP con HCG para inducir ovulación debe preferirse a la administración de HMG. Se demostró que la gran mayoría de los pacientes desarrollan uno o dos folículos dominantes y reduce el riesgo de hiperestimulación y embarazo múltiple, obteniendo tasas de ovulación y embarazo semejantes a las de HMG.

**Consideramos que FSH altamente purificada debe convertirse en la droga de elección para tratar a los pacientes con Síndrome de Ovario Poliquístico resistentes al citrato de clomifeno.**

## CONCLUSIONES

## **CONCLUSIONES**

1. FSH altamente purificada debe convertirse en la droga de elección para tratar a las pacientes con **Síndrome de Ovario Poliquístico** resistente al **Citrato de Clomifeno**.
2. Las tasas de embarazo y ovulación son similares a las observadas con HMG sin embargo los efectos colaterales se presentan en menor frecuencia.
3. Todas las pacientes con respuesta ovárica satisfactoria en términos de desarrollo folicular tuvieron progesterona ovulatoria.
4. Sólo se presentaron dos casos de hiperestimulación ovárica clasificados como grado dos (leve).
5. Todos los embarazos fueron intrauterinos y con feto único.
6. No se presentó ningún caso de quiste folicular residual como complicación.

7. Ocurrió embarazo en el 50% de los ciclos ovulatorios.
  
8. El número de ampollas y días requeridos para la estimulación son un poco mayor a los esquemas donde se utiliza HMG.
  
9. En relación a la posibilidad de respuesta con este tipo de medicamento es recomendable no dar tratamiento por más de tres ciclos.
  
10. La respuesta al medicamento se ve afectada cuando el IMC es mayor a 30  $\text{kg/m}^2$  en forma significativa. Estas pacientes deberán someterse primero a un régimen de dieta y ejercicio para disminuir su peso antes de iniciar el tratamiento.

## BIBLIOGRAFIA

**BIBLIOGRAFIA**

1. Polson DW, Wadsworth J., Adams, Franks J., Polycystic Ovaries: a common finding in normal women. LANCET. 2: 870, 1988.
2. Goldzicher JW: Polycystic Ovarian Disease. Fertil Steril 35: 371, 1981.
3. Homburg R.: Polycystic Ovary Syndrome-from gynaecological curiosity to multisystem endocrinopathy. Hum Rep. 11: 29-39, 1996.
4. Farhi J, Soule S., Jacobs H. : effect of Laparoscopy ovarian electrocautery on ovarian response and outcome of treatment with gonadotropins in clomiphene citrate resistant patients with polycystic ovary syndrome. Fertil Steril 64: 930-935, 1996.
5. Mc Faul P., Traub A., Thompson W: Treatment of clomiphene citrate-resistant polycystic ovarian syndrome with pure follicle-stimulating hormone or human menopausal gonadotropin Fertil Steril 53: 792-797, 1990.
6. Berger MJ., Taymor ML, Karam K., Nudenberg F: The relative roles of exogenous and endogenous FSH and LH in human follicular maturation and ovulation induction. Fertil Steril 23: 783, 1972.
7. Fleming R., Chung CC., Yates R., Coutts J.: Purified urinary follicle stimulating hormone induces different hormone profiles compared with menotrophins, dependent upon the route of administration and endogenous luteinizing hormone activity. Hum Reprod 11: 1854-1858, 1996.
8. Hull M: Epidemiology of infertility and polycystic ovarian disease endocrinological and demographic studies, Gynaecol Endocrinol 1: 235: 1987.
9. Franks S., Polycystic ovary syndrome: a changing perspective, Clin Endocrinol 31: 87, 1989.
10. Adams J., Polson DW., Franks S.: Prevalence of Polycystic ovaries in women with anovulation and idiopathic hirsutism. BMJ 293:: 355-359, 1986.

11. Jacobs HS.: Polycystic ovaries and polycystic ovary syndrome *Gynecol Endocrinol* 1: 113-131, 1987.
12. Abdel Gadir A., Khatim M.S; Mowafi R.S. : Implications of ultrasonically diagnosed polycystic ovaries I. Correlations with basal hormonal profiles. *Hum Reprod.* 4: 453-457. 1992.
13. Adams J., Polson D.W., Franks S. Prevalence of Polycystic ovaries in women with anovulation and idiopathic hirsutism. *Br Med. J.* 293: 355-359. 1986.
14. Bunker C.B., Newton J.A., Conway G.J, Jacobs HJ, Greaves MW: The hormonal profile of women with acne and polycystic ovaries. *Clin Exp. Dermatol* 16: 240-243, 1991.
15. Eden J. A.: The polycystic ovary syndrome presenting a resistant acne successfully treated with cyproterona acetate. *Clin endocrinol* 12: 177-207
16. Dunait A., Grat M., Mandeli J., Characterization of groups of hyperandrogenic women with acanthosis nigricans impaired glucose tolerance and/or hyperinsulinemia. *Clin endocrinol Metab* 65: 499-507, 1987.
17. Benjamin F. Deutschs, Setzer BUL. Prevalence of and markers for the attenuated form of congenital adrenal hyperplasia and hyperprolactinemia mesquerading as polycystic ovarian disease. *Fertil Steril* 46: 215. 1986.
18. O Mecra NM, Blackman J.D., Ehrman D.A., Polonsky KS. Defects in  $\beta$ -Cell fuction in functional ovarian hyperandrogenism. *J. Clin Endocrinol Metab.* 76: 1241. 1993.
19. Haffner SM, Valdez R.A., Hazuda HP, Morales P.H., Stern M.P., Prospective analysis of the insulin-resistance syndrome (syndrome X), *diabetes* 41: 715, 1992.
20. Dale P.O., Tambo T., Vaele S., Abyholm B. Body weight, hyperinsulinemia and gonadotropin levels in polycystic ovarian syndrome: evidence of two distinct populations *Fertil Steril* 58: 487, 1992.

21. Peiris AN, Sothman MS, Aiman EJ, Kissebeh A.H., : The relationship of insulin to sex hormone-binding globulin: role of adiposity. *Fertil Steril* 52:69, 1989.
22. Geffner M.E., Kaplan S.A., Golde D.W, Chang R.J., Persistence of insuline resistance in polycystic ovarian disease after inhibition of ovarian steroid secretion. *Fertil Steril* 45: 327-33, 1986.
23. Carmina E., Koyama T., Chang L., Lobo R.A.: Does ethnicity influence the prevalence of adrenal hyperandrogenism and insulina resistance in polycystic ovary syndrome? *AmJ, Obstetgynecol* 167: 1807-12, 1992.
24. Holte J., Bergh T., Wide L., The independent effects of polycystic ovary syndrome and obesity on serum concentrations of gonadotrophins and sex steroids in premenopausal women. *Clin endocrinol* 41: 473-81, 1994.
25. Polson D.W., Franks S., Reed M.J., Chang R.W., Adams J.: The distribution of oestradiol in plasma in relation to uterine cross-sectional area in women with polycystic or multifollicular ovaries. *Clin Endocrinol* 26: 581-8, 1987.
26. Adashi: E.Y. Clomiphene Citrate: mechanism (s) and site(s) of action - a hypothesis revised. *Fertil Steril* 42: 331-344, 1984.
27. Lobo R.A., Granger L.R., Devajan V., Mishell D.R. An extended regimen of clomiphene citrate in women un responsive to standard therapy. *Fertil Steril* 37: 762-766.
28. Segle M., Hamilton D., Kiddy D., Franks S. A comparative randomized study of low dose human menopausal gonadotropin and follicle-stimulating hormone in women with polycystic ovarian syndrome. *Fertil Steril* 55: 56-60, 1991.
29. Wang C.F., Gemzell C., : The use of human gonadotropins for the induction of ovulation in women with polycystic ovarian disease *Fertil Steril* 33: 479, 1980.

30. Kemmann E., Tavakoli F., Schelden F., Jones J.R.: Induction of ovulation with menotropins in women with polycystic ovary disease. *Am J. ObstetGynecol* 141: 58, 1980.
31. Raj SG, Berger M.J., Grimes E.M., Taymor M.L.: The use of gonadotropins for the induction of ovulation in women with polycystic ovarian disease. *Fertil Steril* 28: 1280, 1977.
32. Garcea N., Campos S., Panetta V.: Induction of ovulation with purified urinary follicle-stimulating hormone in patients with polycystic ovarian syndrome *Am J. Obstet Gynecol* 151: 635-640, 1985.
33. Homburg R., Eshel A., Kilborn J. Combined Luteinizing hormone releasing hormone analogue and exogenous gonadotrophins for the treatment of infertility associated with polycystic ovaries *Hum. Reprod.* 5: 32-35, 1990.
34. Filicori M., Flamigni C., Campaniolo E.: the abnormal response of polycystic ovarian disease patients to exogenous pulsatile gonadotropin-releasing hormone: characterization and management. *J Clin Endocrinol Metab.* 69: 825-831, 1989.
35. Cepra - Poljka A., Bishop L.A., Hortyj: Isoelectric Charge of recombinant human follicle-stimulating hormone isoforms determines receptor affinity and in vitro bioactivity *endocrinology* 132:351-6, 1993.
36. Mannaerts B., De Leeuw R., Geelen J.: Comparative in vitro and in vivo studies on the biological characteristics of recombinant human follicle-stimulating hormona *endocrinology* 129: 2623-30, 1991.
37. Le Cotonnee J-Y, Porchet H.L., Beltrami V.: Clinical pharmacology of recombinant human follicle-stimulating hormona (FSH) I. Comparative pharmacokinetics with urinary human FSH. *Fertil Steril* 669-78, 1994.
38. Mannaerts B., Shoham Z., Shoot D.: Single-Dose pharmaco-kinetics and pharmacodynamics of recombinant human follicle-stimulating hormona (org 32489) in gonadotropin-deficient volunteers. *Fertil Steril* 59: 108-14, 1993.

39. Shoham Z., Mannaerts B., Insler V.: Induction of follicular growth using recombinant human follicle-stimulating hormone in two volunteer women with hypogonadotropic hypogonadism. *Fertil Steril* 59: 738-42, 1993.
40. Golan A., Ron El R., Herman A., Ovarian hiperestimulation syndrome an update review. *Obstet Gynecol surr* 44: 430-440, 1989.
41. Hiller S. G.: Ovarian manipulation with Pure gonadotrophins. *J. Endocrinol* 127: 1-4, 1990.
42. Thibeault C., Levasseur. M.C.: : Ovulation *Hum Reprod.* 3: 513-23, 1988.
43. Buuat J., Buuat M., Marcolin G., Dehaena J.I., Renovard O.: : Purified follicle-stimulating hormone in polycystic ovary syndrome: slow administration is safer and more effective. *Fertil Steril* 52: 553-59, 1989.
44. Larsen T., Larsen J. F., Schioler V., Bostofte E., Felding C.: : Comparasion of urinary human follicle-stimulating hormone and human menopausal gonadotropin for ovarian stimulation in polycystic ovarian syndrome. *Fertil Steril* 53: 426, 1990.
45. Shoham Z., Patel A., Jacobs H.: Polycystic ovarian syndrome: safety and effectiveness of stepwise follicle-stimulating-hormone. *Fertil Steril* 55: 1051-56, 1991.