

SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO Y FERTILIDAD



13 de Mayo 2016
Dr. Agustin Pasqualini

AGENDA

- Definición.
- Fisiopatología.
- Criterios diagnósticos.
- Insulino resistencia/Síndrome metabólico.
- Complicaciones.
- Tratamientos de la Fertilidad.
- Medicaciones.
- Embarazo.

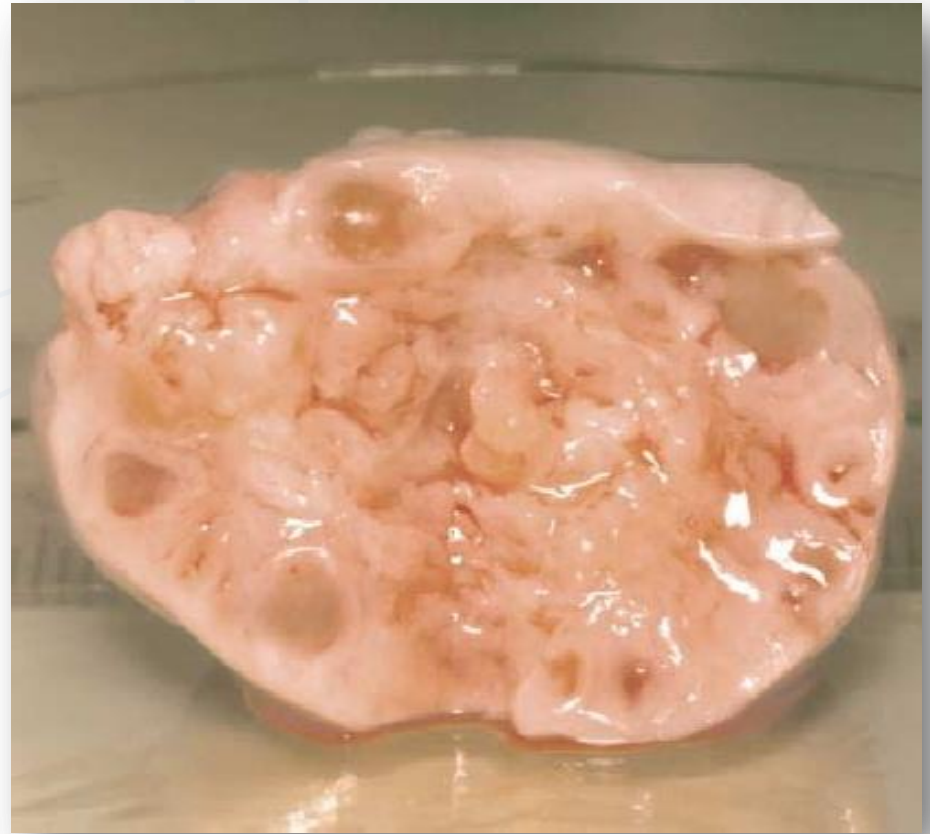
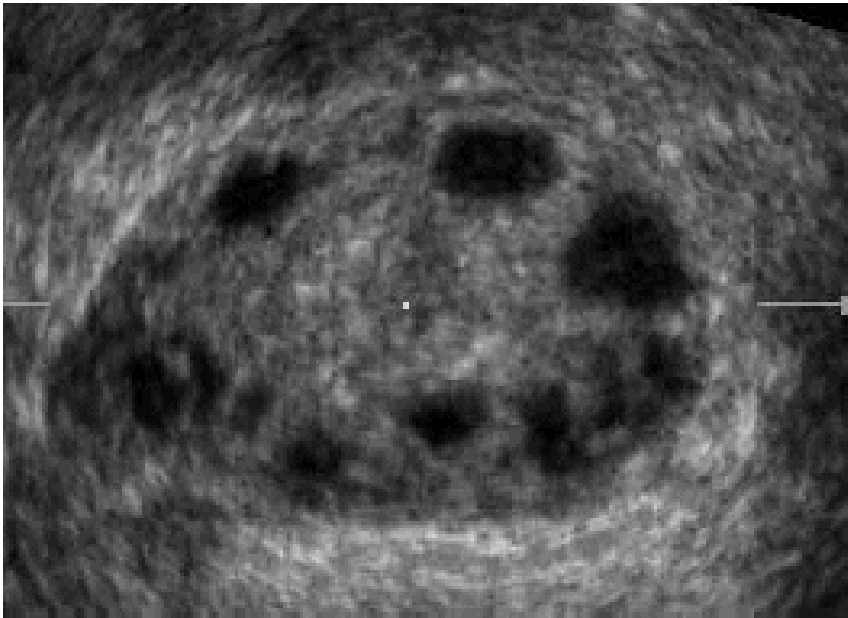


SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO

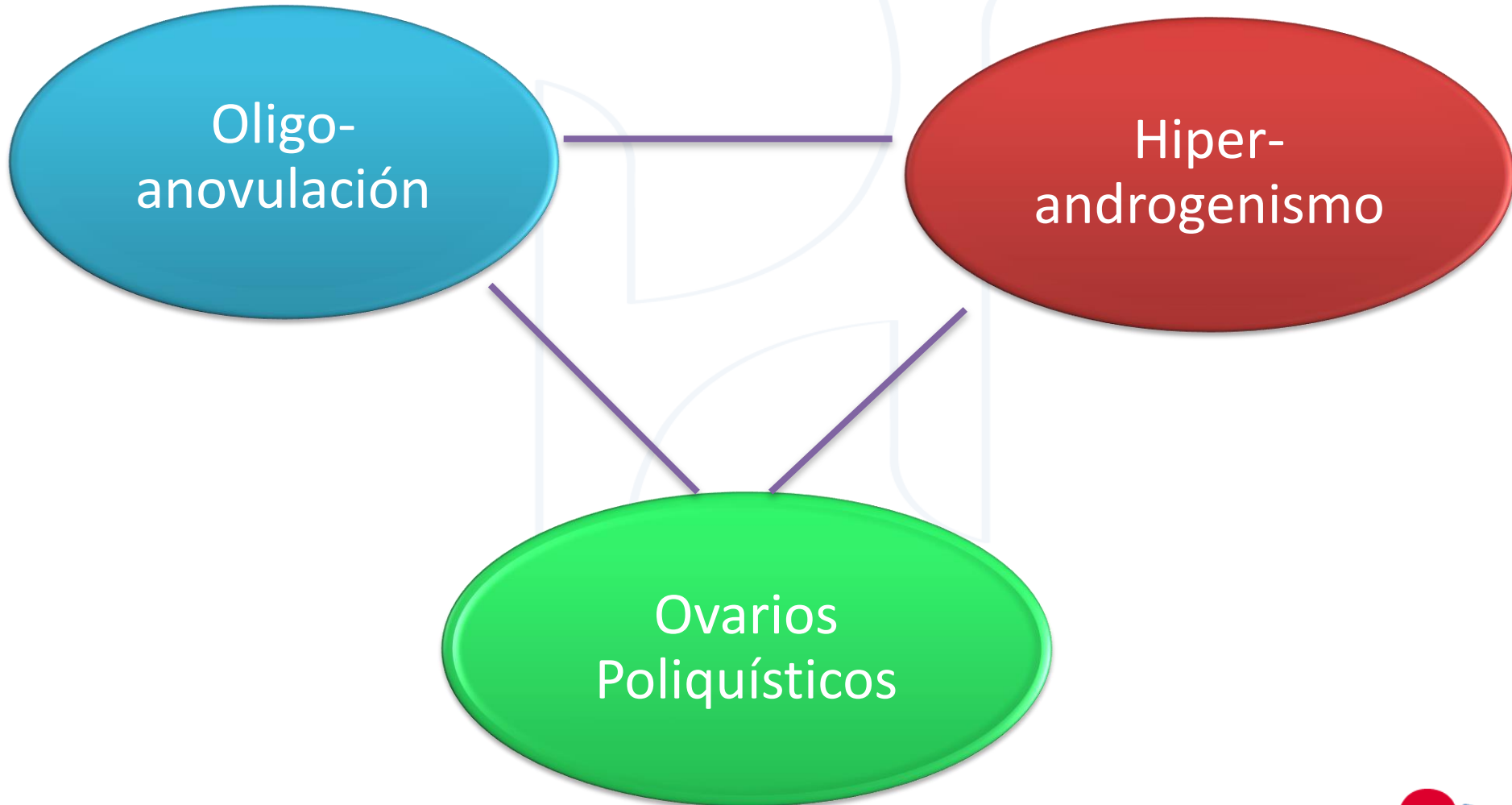
- ❑ Es la difusión endocrina mas común en mujeres.
- ❑ Causa mas común de infertilidad por anovulación.
- ❑ Rasgos mas característicos del Síndrome: morfología ovárica e hipersecreción de andrógenos.



SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO



SINDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO



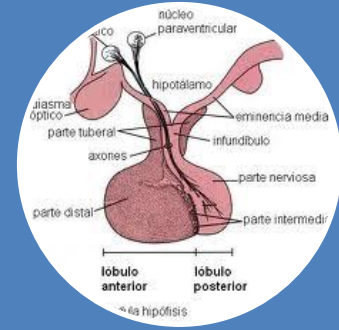
PCOS: Fisiopatología



Susceptibilidad
Genética



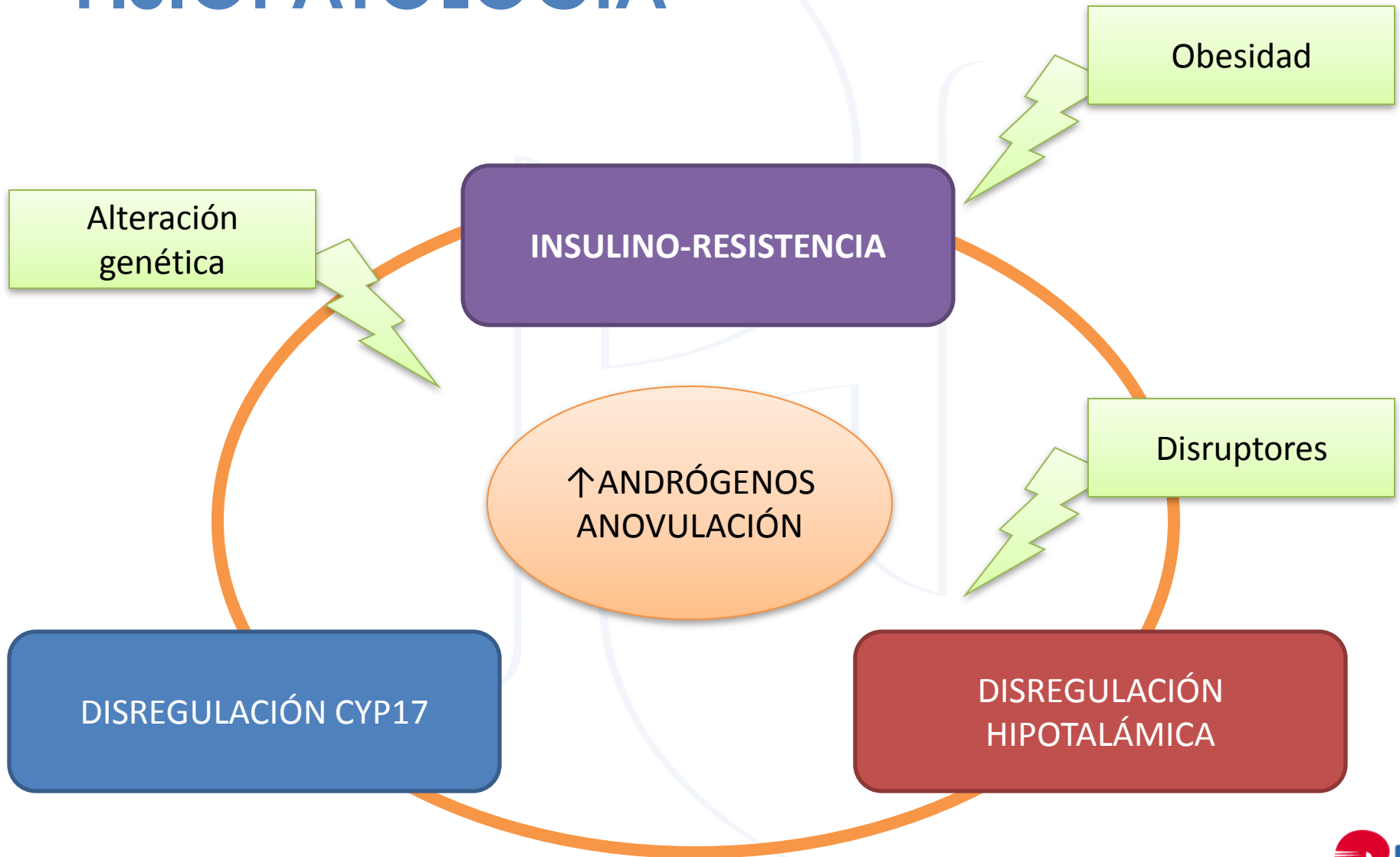
Factores
ambientales



Defecto
hipofisario



FISIOPATOLOGÍA



FISIOPATOLOGÍA

INSULINO-RESISTENCIA

80% de las obesas SOP
30-40% de las IMC normal

- Resistencia a nivel hepático, muscular y tej adiposo
- Sensibilidad al efecto proliferativo de la insulina en ovario, gland suprarrenal y endotelio.

Es el factor aislado que mejor se correlaciona con la anovulación

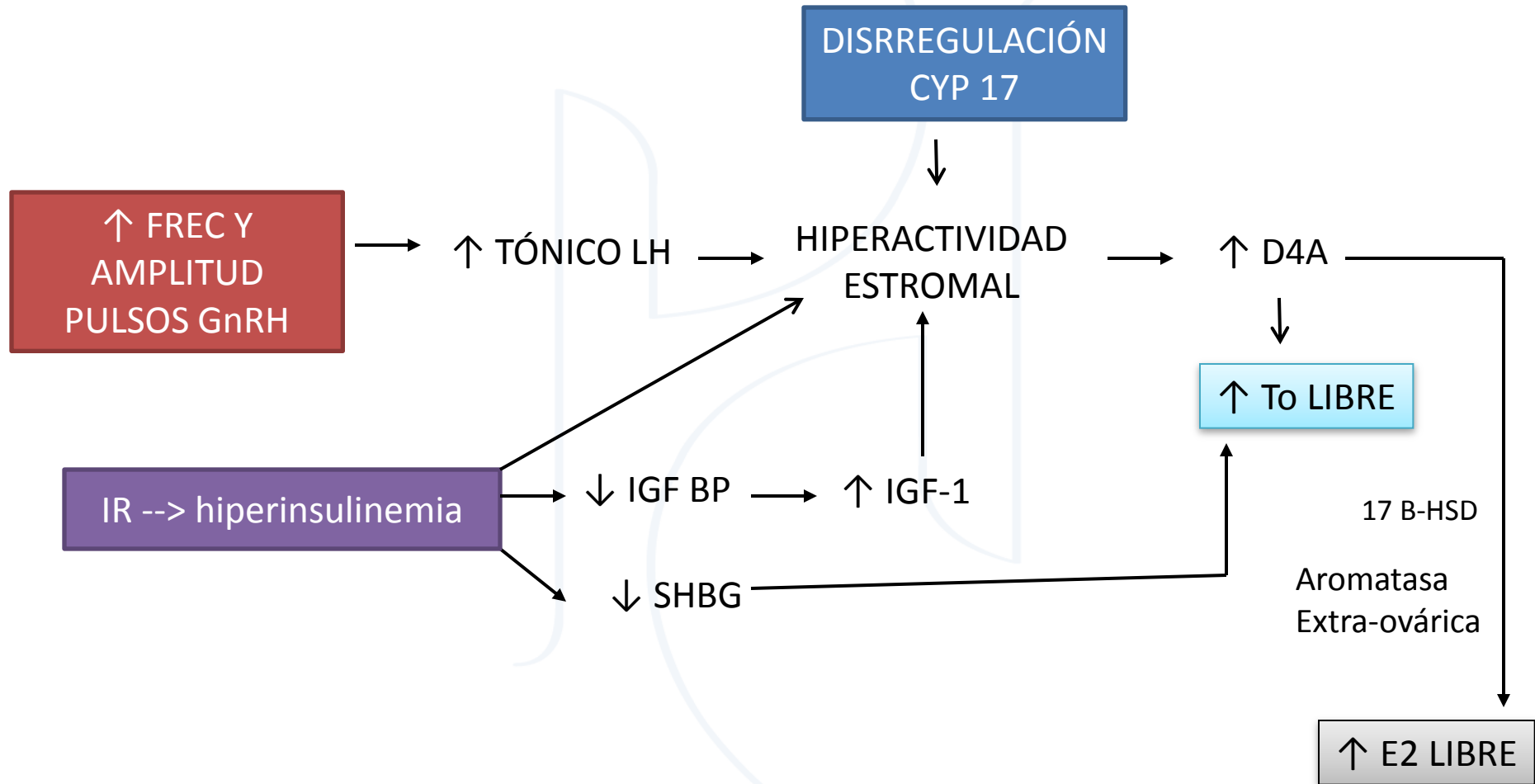
Mejora hiperandrogenismo al normalizar insulinemia.

↑ ANDRÓGENOS
ANOVULACIÓN

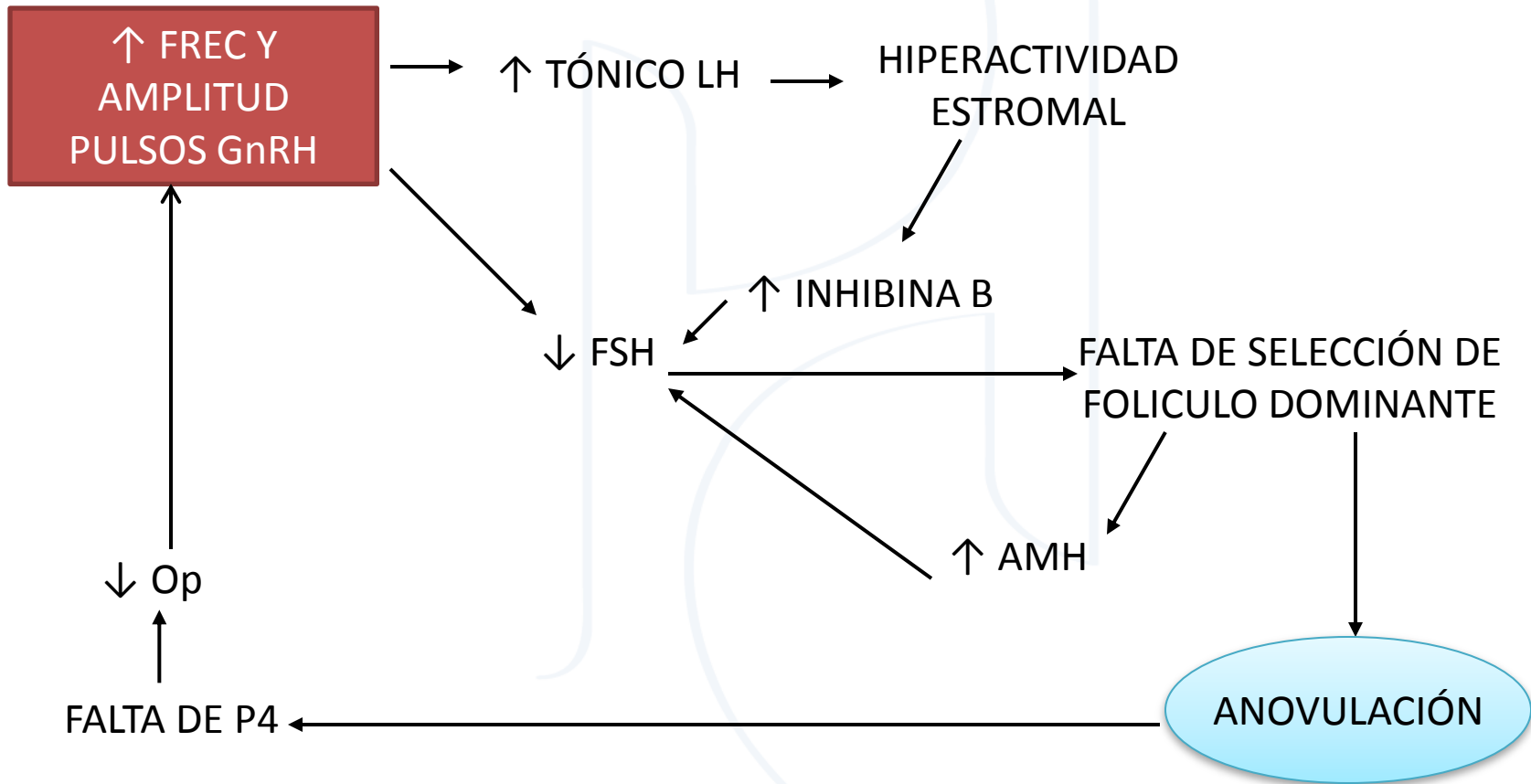
DISREGULACIÓN CYP17

DISREGULACIÓN
HIPOTALÁMICA

FISIOPATOLOGÍA - HIPERANDROGENISMO



FISIOPATOLOGÍA - ANOVULACIÓN



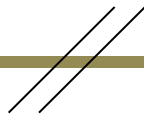
PCO: UN POCO DE HISTORIA

Stein y Leventhal

Reportan un grupo de mujeres con amenorrea y ovarios poliquísticos, algunas hirsutas y/o obesas



1935



1990



National Institute of Health

Consenso de Rotterdam



2003

Archard y Thiers

DBT de la mujer barbada



1921



SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO

Criterios diagnósticos

- **1990: National Institute of Child Health -NIH-**
 - Anovulación crónica
 - Signos clínicos y/o bioquímicos de hiperandrogenismo, con exclusión de otras etiologías
- **2003: Rotterdam PCOS Consensus (2 de 3)**
 - Oligo- o anovulación
 - Signos clínicos y/o bioquímicos de hiperandrogenismo
 - Ovarios poliquísticos y exclusión de otras etiologías



PCO: UN POCO DE HISTORIA

Stein y Leventhal

Reportan un grupo de mujeres con amenorrea y ovarios poliquísticos, algunas hirsutas y/o obesas



1935

1921

Archard y Thiers

DBT de la mujer barbada



National Institute of Health

1990



Consenso de Rotterdam

2003



Androgen Excess Society (AES)

2006



CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

		NIH 1990 (2/2)	Rotterdam 2003 (2/3)	AES 2006 (hiperandrog + 1/2)
Hiperandrogenismo clínico	<u>Hirsutismo</u> , acné, alopecia androgénica	XX	X	XX
Hiperandrogenismo bioquímico	↑ Testosterona total/libre/biodisponible	o XX	o X	o XX
Oligo-anovulación	Ciclos >35 días o Pg día 21 <3	XX	X	X
Ovarios poliquísticos por Ecografía	≥12 folículos 2-9 mm y/o volumen ovárico >10 ml		X	X

PCOS – Fenotipos

TABLE 1

All possible phenotypes based on the presence or absence of oligo anovulation, hyperandrogenemia, hirsutism, and polycystic ovary syndrome (PCOS).

Features	Potential Phenotypes															
	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P
Hyperandrogenemia	+	+	+	+	-	-	+	-	+	-	+	-	-	-	+	-
Hirsutism	+	+	-	-	+	+	+	+	-	-	+	-	-	+	-	-
Oligo-anovulation	+	+	+	+	+	+	-	-	-	+	-	-	+	-	-	-
Polycystic ovaries	+	-	+	-	+	-	+	+	+	+	-	+	-	-	-	-
NIH 1990 criteria	√	√	√	√	√	√										
Rotterdam 2003 criteria	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√						
AE-PCOS 2006 criteria	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√						

Azziz. AE-PCOS Society report on PCOS phenotype. *Fertil Steril* 2009.

PCOS debería considerarse primeramente **un desorden por exceso de andrógenos**. La ausencia de hiperandrogenismo o hiperandrogenemia hace a este diagnóstico poco fiable, a pesar de ciclos anovulatorios o presencia de ovarios poliquísticos.



OTROS CRITERIOS

- ❑ La relación **LH/FSH** no se ha incluido en ninguno de los consensos diagnósticos (por la secreción pulsátil de LH los valores no son confiables)

- ❑ La **AMH** se correlaciona fuertemente con el recuento de folículos preantrales y antrales pequeños.
 - Valores aumentados x 2-3 en mujeres con SOP
 - Los valores de AMH parecen estar relacionados con la severidad del síndrome:
 - Son mucho mayores en mujeres con insulinoresistencia y en amenorreicas

PESO CORPORAL

❑ SOBREPESO

- Hiperinsulinémicas 60%
- Normoinsulinémicas.

❑ NORMO PESO

- Normoinsulinémicas.
- Hiperinsulinémicas 10%



DIAGNÓSTICO DE EXCLUSIÓN

- ❑ En todas las pacientes se debe descartar:
 - disfunción tiroidea (**TSH, aTPO**)
 - hiperprolactinemia (**PRL**)
 - hiperplasia suprarrenal congénita no clásica por deficiencia de 21-hidroxilasa (**17OHP**).
- ❑ En aquellas mujeres que por sus características clínicas se sospeche:
 - Síndrome de Cushing
 - Acromegalia
 - Tumores productores de andrógenos
 - otras causas de amenorrea (amenorrea hipotalámica, insuficiencia ovárica primaria)

FENOTIPOS DE SOP

	VAR CLÁSICA I (54%)	VAR CLÁSICA II (9%)	VAR OVULATORIA (29%)	VAR LEVE O NORMOANDROGÉNICA (8%)
Hiperandrogenismo Hiperandrogenemia	X	X	X	
Anovulación	X	X		X
PCO por Eco	X		X	X
NIH 1990	X	X		
Rotterdam 2003	X	X	X	X
AES 2006	X	X	X	

- ❖ ↑ irregularidades menstruales
- ❖ Hiperandrogenismo franco
- ❖ ↑ infertilidad
- ❖ ↑ riesgo de Ca endometrio
- ❖ obesidad abdominal
- ❖ IR, DBT2, HTA, DLP
- ❖ Complicaciones CV



Divergences in Insulin Resistance Between the Different Phenotypes of the Polycystic Ovary Syndrome

- 70% de PCOS padecen insulinoresistencia

137 ♀ con PCOS (diagnóstico según Rotterdam)

84,7% HA

84,7% oligoanovulación

89 % ecografía compatible con PCOS.

n=95 (69,4%) fenotipo clásico

n= 21 (15,3%) fenotipo ovulatorio

n=21 (15,3%) fenotipo normoandrogénico

Síndrome metabólico:

39,1%

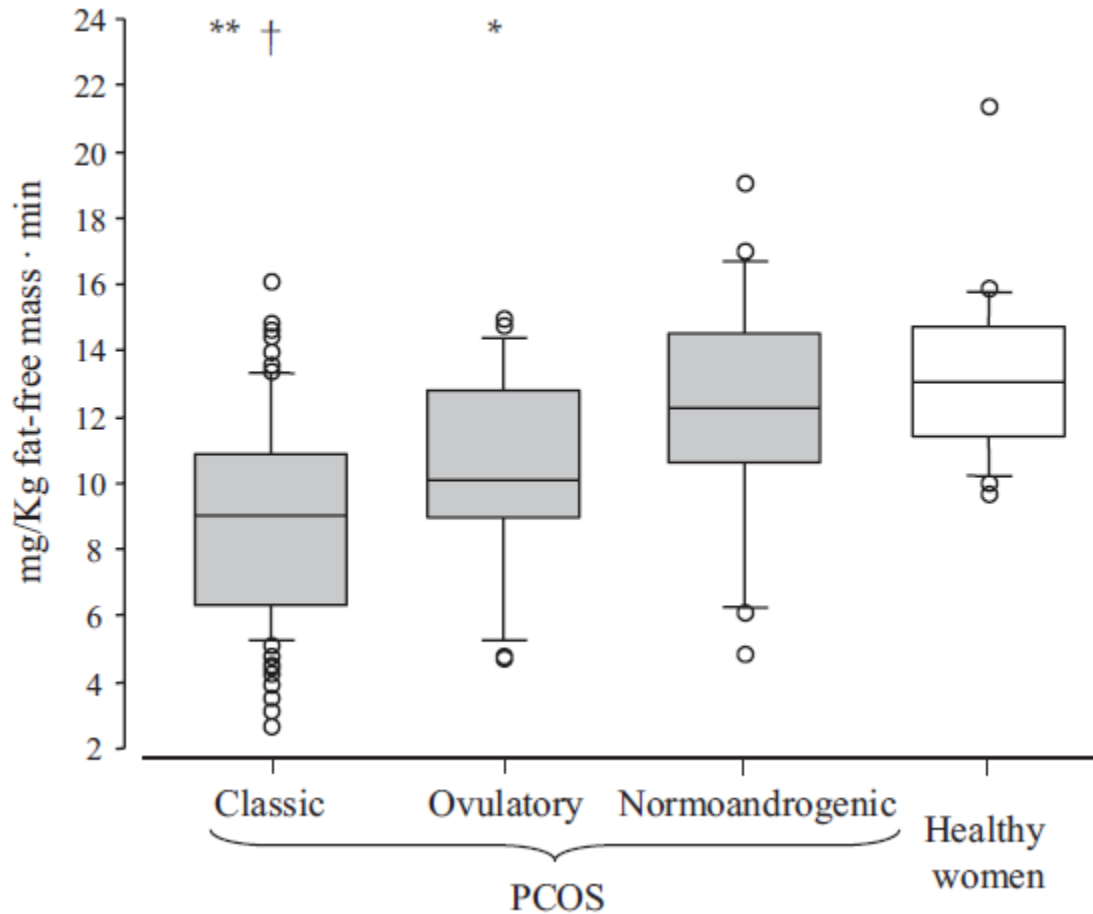
28,6%

9,5%

p= 0,030

Divergences in Insulin Resistance Between the Different Phenotypes of the Polycystic Ovary Syndrome

Paolo Moghetti, Flavia Tosi, Cecilia Bonin, Daniela Di Sarra, Tom Fiers, Jean-Marc Kaufman, Vito Angelo Giagulli, Chiara Signori, Francesca Zambotti, Marlene Dall'Alda, Giovanna Spiazzi, Maria Elisabetta Zanolin, and Enzo Bonora



Divergences in Insulin Resistance Between the Different Phenotypes of the Polycystic Ovary Syndrome

Paolo Moghetti, Flavia Tosi, Cecilia Bonin, Daniela Di Sarra, Tom Fiers, Jean-Marc Kaufman, Vito Angelo Giagulli, Chiara Signori, Francesca Zambotti, Marlene Dall'Alda, Giovanna Spiazzi, Maria Elisabetta Zanolin, and Enzo Bonora

Table 2. Main characteristics of the women with PCOS subdivided according to the PCOS phenotypes

	Classic (n = 95)	Ovulatory (n = 21)	Normoandrogenic (n = 21)	P by ANOVA
Age, y	23.0 (19.0–28.5)	24.0 (19.7–27.0)	26.0 (23.5–29.0)	.340
Body mass index, kg/m ²	30.4 (25.5–36.5)	26.1 (22.9–33.4)	21.6 (20.4–27.2) ^a	<.001
Waist circumference, cm	96.0 (78.0–106.0)	85.0 (77.0–101.6)	76.0 (68.7–85.5) ^a	<.001
Fat mass, kg	28.9 (21.8–40.7)	25.6 (17.8–35.6)	17.4 (14.0–23.8) ^a	<.001
Fat mass, %	36.4 (32.0–42.1)	33.6 (29.7–40.4)	29.0 (24.7–34.3) ^a	.001
FFM, kg	50.3 (44.9–56.8)	47.3 (42.0–52.1)	42.6 (39.7–44.8) ^a	<.001
Ferriman-Gallwey score	11.0 (5.0–16.0)	9.0 (7.7–15.6)	3.0 (2–4) ^{a, b}	<.001
Systolic BP, mm Hg	120 (110–130)	120 (114–128)	118 (110–126)	.355
Diastolic BP, mm Hg	80 (70–88)	80 (73–85)	75 (67–84)	.368
Fasting glucose, mg/dL	86.0 (81.0–94.0)	83.0 (79.0–90.5)	83.0 (77.7–88.7)	.269
Fasting insulin, mU/L	16.1 (9.0–25.8)	11.8 (7.4–19.4)	7.3 (5.3–10.0) ^a	<.001
Total cholesterol, mg/dL	161 (149–188)	150 (136–162)	166 (149–178)	.131
HDL cholesterol, mg/dL ^c	47.0 (38.0–54.2)	50.0 (42.5–54.5)	61.5 (49.5–70.0) ^a	.002
Triglycerides, mg/dL ^d	80.5 (53.0–113.0)	54.0 (44.2–73.0) ^e	53.0 (39.0–64.0) ^e	.007
SHBG, nmol/L	25.7 (18.2–37.9)	28.8 (20.4–44.4)	47.5 (35.7–66.9) ^{a, f}	<.001
LH, IU/L	7.8 (4.7–12.0)	5.6 (3.5–8.6)	8.7 (5.3–14.6) ^f	.034
FSH, IU/L	5.3 (4.3–6.0)	5.8 (3.8–6.2)	5.9 (4.8–6.9)	.073
Total testosterone, ng/dL	39.1 (27.7–48.0)	30.4 (23.5–37.2)	28.5 (22.6–38.1) ^e	.028
Free testosterone, ng/dL	0.74 (0.54–1.02)	0.56 (0.50–0.66) ^e	0.43 (0.33–0.46) ^{a, b}	<.001
Ovarian follicles, n	13.0 (12–15)	12.0 (8.5–13.0)	14.0 (12.7–18.2)	.085
Ovarian volume, mL	11.5 (8.6–13.8)	8.4 (6.5–12.7)	10.1 (7.8–13.3)	.158



Divergences in Insulin Resistance Between the Different Phenotypes of the Polycystic Ovary Syndrome

	All Women with PCOS	PCOS Phenotypes		
		Classic	Ovulatory	Normoandrogenic
Metabolic syndrome ^a	44 (32.8)	36 (39.1)	6 (28.6)	2 (9.5)
Fasting glucose \geq 100 mg/dL	15 (10.9)	10 (10.5)	3 (14.3)	2 (9.5)
HDL cholesterol $<$ 50 mg/dL	72 (54.1)	58 (62.4)	9 (45.0)	5 (25.0)
Triglycerides \geq 150 mg/dL	17 (12.5)	13 (13.8)	1 (4.8)	3 (14.3)
Waist \geq 80 cm	101 (73.7)	80 (84.2)	15 (71.4)	6 (28.6)
BP \geq 130/85 mm Hg	49 (36.0)	38 (40.4)	6 (28.6)	5 (23.8)

CONCLUSIONES:

- IR es una característica habitual de PCOS (70%)
- Ajustando por BMI y edad, IR y síndrome metabólico parecen ser eventos más característicos del fenotipo clásico y menos habituales en el fenotipo ovulatorio, siendo muy poco frecuentes en el fenotipo normoandrogénico.

Prevalencia del síndrome metabólico en mujeres con SOP

European Journal of Endocrinology (2006) 154 141–145

SEGÚN CRITERIO DIAGNOSTICO DE SM

☐ SOP clásico :

- ATPIII: 8.2% mujeres con SOP vs 2.4% mujeres controles
- WHO: 16% mujeres con SOP vs 2.4% mujeres controles

SEGÚN CRITERIO DIAGNOSTICO DE SOP

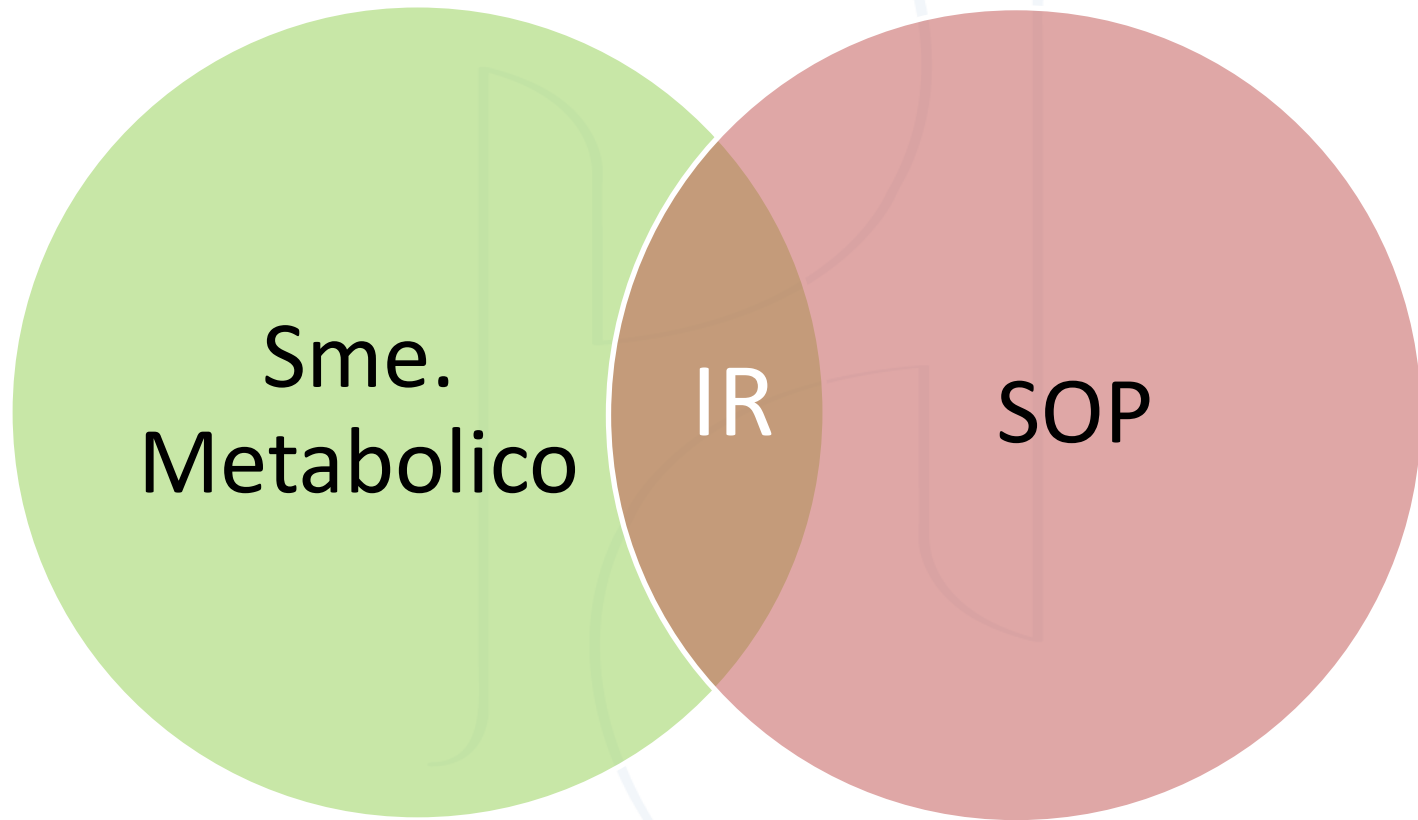
☐ SOP clásico (NIH):

- 8.9% según ATPIII vs 17.3% según WHO

☐ SOP ovulatorio (ESHRE/ASRM):

- 5% según ATPIII vs 10.6% según WHO





Prevalencia de componentes del síndrome metabólico en 368 mujeres con SOP

- **Circunferencia de cintura >88 cm: 80%**
- HDLc <50 mg%: 66%
- TG >150 mg%: 32%
- HTA >130/85 mmHg: 21%
- glucemia en ayuna > 110 mg%: 5%



SINDROME DE OVARIO POLIQUISTICO

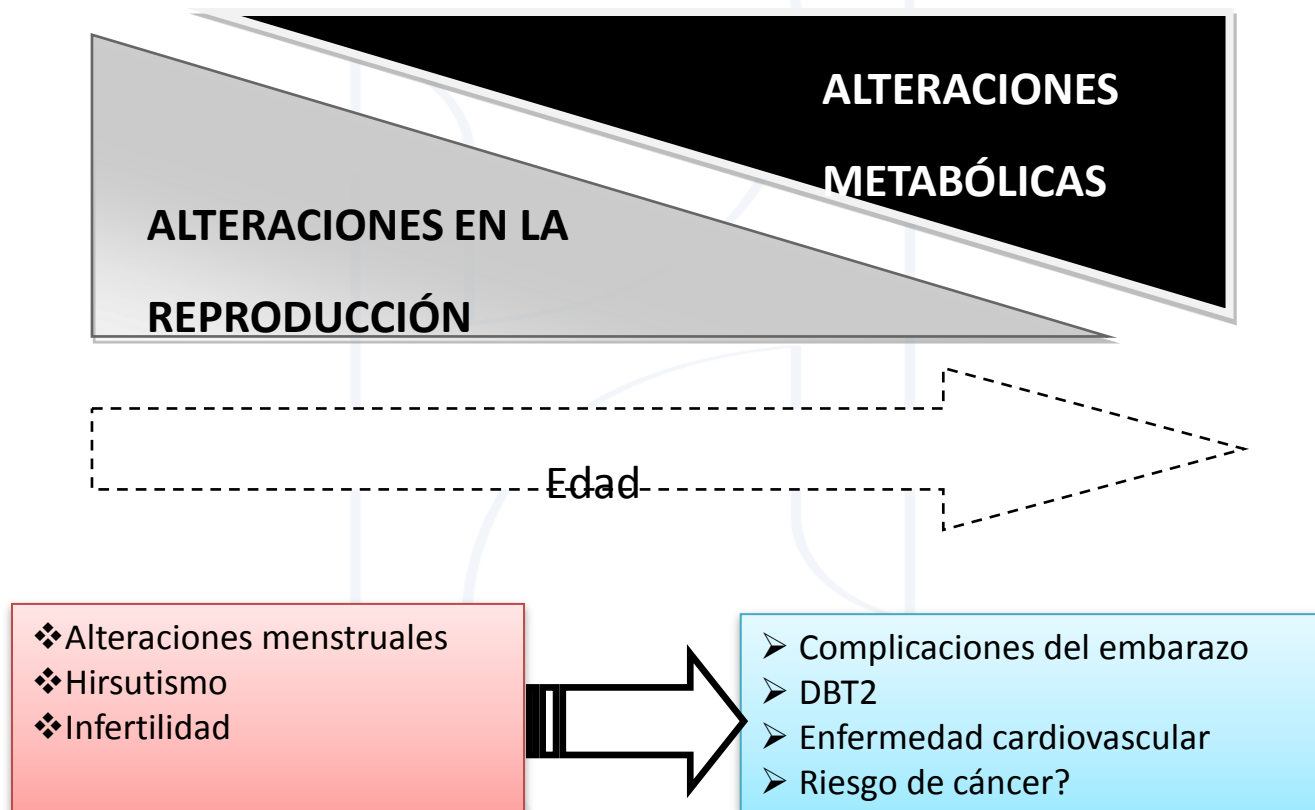
SCREENING PARA METABOLOPATÍAS

Rotterdam PCOS Consensus 2003

- No son necesarios tests de insulinoresistencia para hacer el diagnóstico de PCOs, ni son necesarios para seleccionar el tratamiento
- **Las mujeres obesas con PCOs** deberían ser evaluadas para descartar la presencia de síndrome metabólico, incluyendo intolerancia a la glucosa con TTOG
- Son necesarios más estudios en mujeres no obesas con PCOs para determinar la utilidad de estos tests, aunque deberán considerarse si estas pacientes presentan factores de riesgo adicionales para insulinoresistencia, tales como **historia familiar de diabetes.**



COMPLICACIONES ASOCIADAS A SOP



Riesgo metabólico y cardiovascular

- ❑ Riesgo de **DBT2** x5-10.
 - Factores de riesgo: obesidad abdominal, dislipemia, insulinoresistencia, antecedentes familiares de DBT

- ❑ **Screening con TTOG** (Rotterdam):
 - Hiperandrogenismo + anovulación (fenotipo de PCOS)
 - acantosis nigricans
 - obesidad (IMC>30 o circunferencia de cintura >102 cm)
 - antecedentes personales de diabetes gestacional
 - antecedentes familiares de DBT2.

Objetivo:

Identificar mujeres en riesgo de desarrollar diabetes gestacional antes de la concepción

INFERTILIDAD

- ❑ Asociada a la disfunción ovulatoria

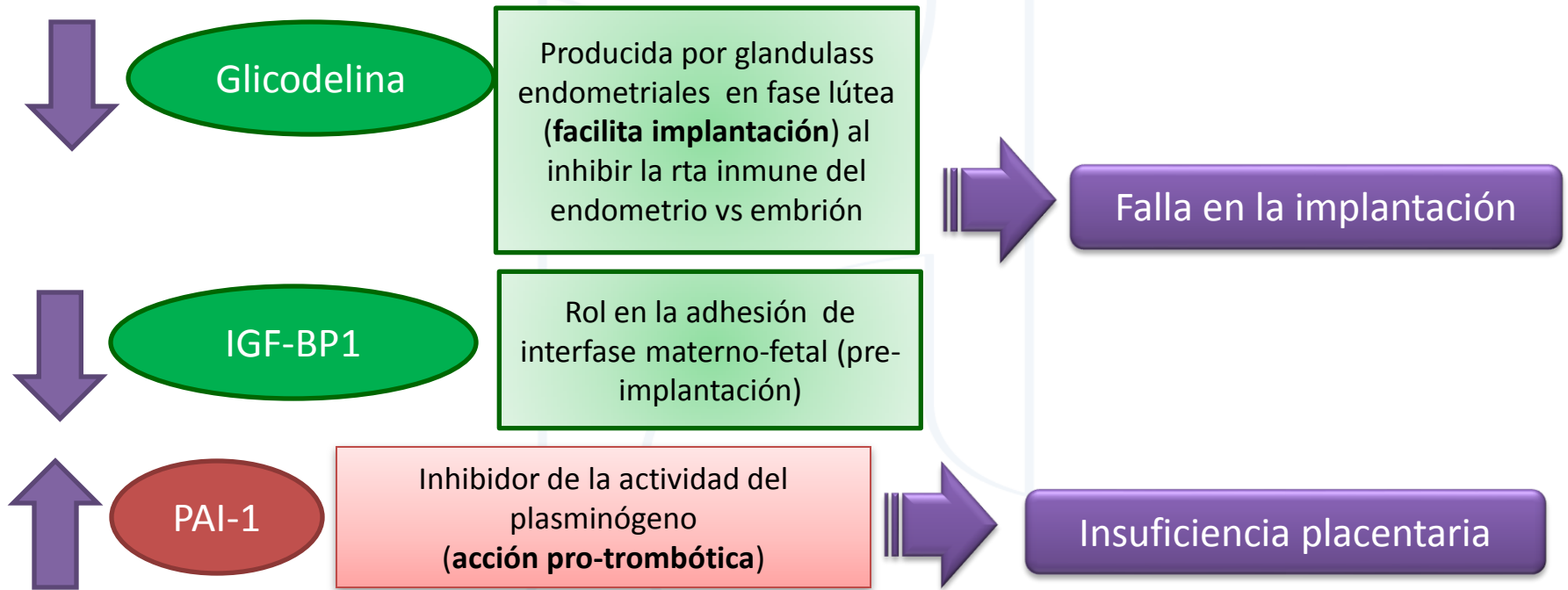
- ❑ Sin embargo, en un estudio sueco, se obtuvieron similares tasas de fecundidad a lo largo de la vida en mujeres SOP y no SOP; alcanzando casi 75% de embarazos espontáneos (generalmente en mujeres de mayor edad que los controles).

- ❑ Mecanismos:
 - **Oligo/anovulación** (principal)
 - alteración de la competencia ovocitaria
 - cambios endometriales que pudieran afectar la implantación.
 - **Obesidad** (subfertilidad y retraso en la concepción, incluso menor respuesta a tratamientos de inducción de la ovulación)



Mayor Riesgo de Aborto Temprano

Probablemente ligado a la insulino-resistencia.



Complicaciones durante el embarazo

- ❖ **Diabetes gestacional**
- ❖ **Hipertensión**
- ❖ Parto pretérmino (RR 1.75)
- ❖ Preeclampsia (RR 3.47)
- ❖ RCIU
- ❖ ↑morbimortalidad perinatal

Asociadas al **hiperandrogenismo**
Exacerbadas por la **obesidad** e
insulinorresistencia



Asesoramiento preconcepcional :
IMC, TA y TTOG

TRATAMIENTO DE LA INFERTILIDAD



Medidas higiénico-dietéticas

- ❑ El 80% de las pacientes con SOP tienen sobrepeso u obesidad → anovulación, aborto y complicaciones durante el embarazo
- ❑ Aún las pacientes normopeso son más susceptibles de IR y DBT2.
- ❑ Se debe indicar un **plan alimentario** adecuado, sobre todo en las pacientes con sobrepeso u obesidad.
- ❑ Ejercicio.

↓5-10% peso

↓IR

↑SHBG

↓To libre

Mejora ovulación

Mejoran tasas de embarazo

↓ requerimiento de inductores de ovulación

↓ complicaciones metabólicas

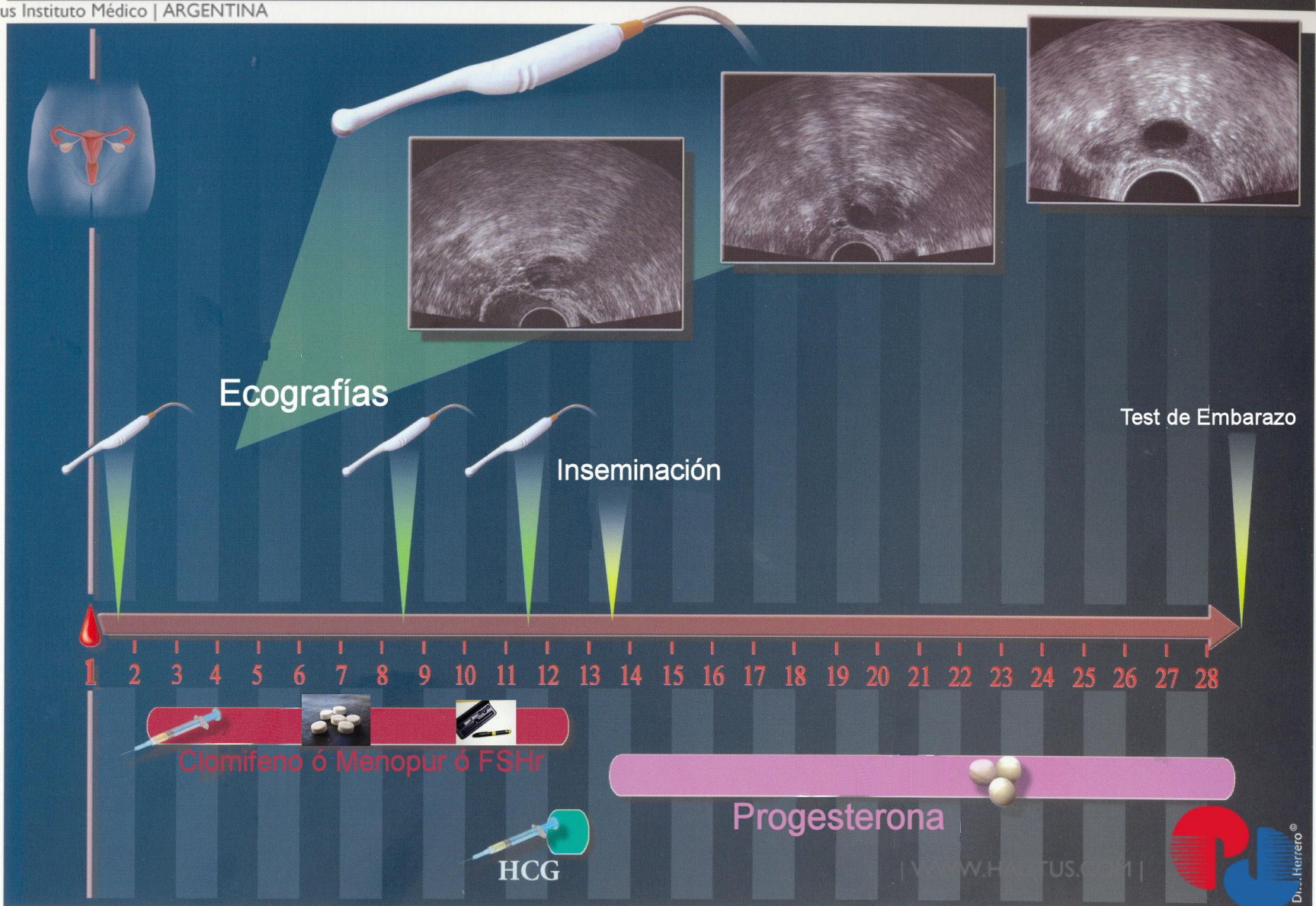
TRATAMIENTOS DE REPRODUCCIÓN

- ❑ En ausencia de otros factores el tratamiento será escalonado: RSP, IIU, FIV/ICSI.
- ❑ OBJETIVO:
 - Baja complejidad: Desarrollo mono folicular.
 - Alta complejidad: evitar hiper respuesta



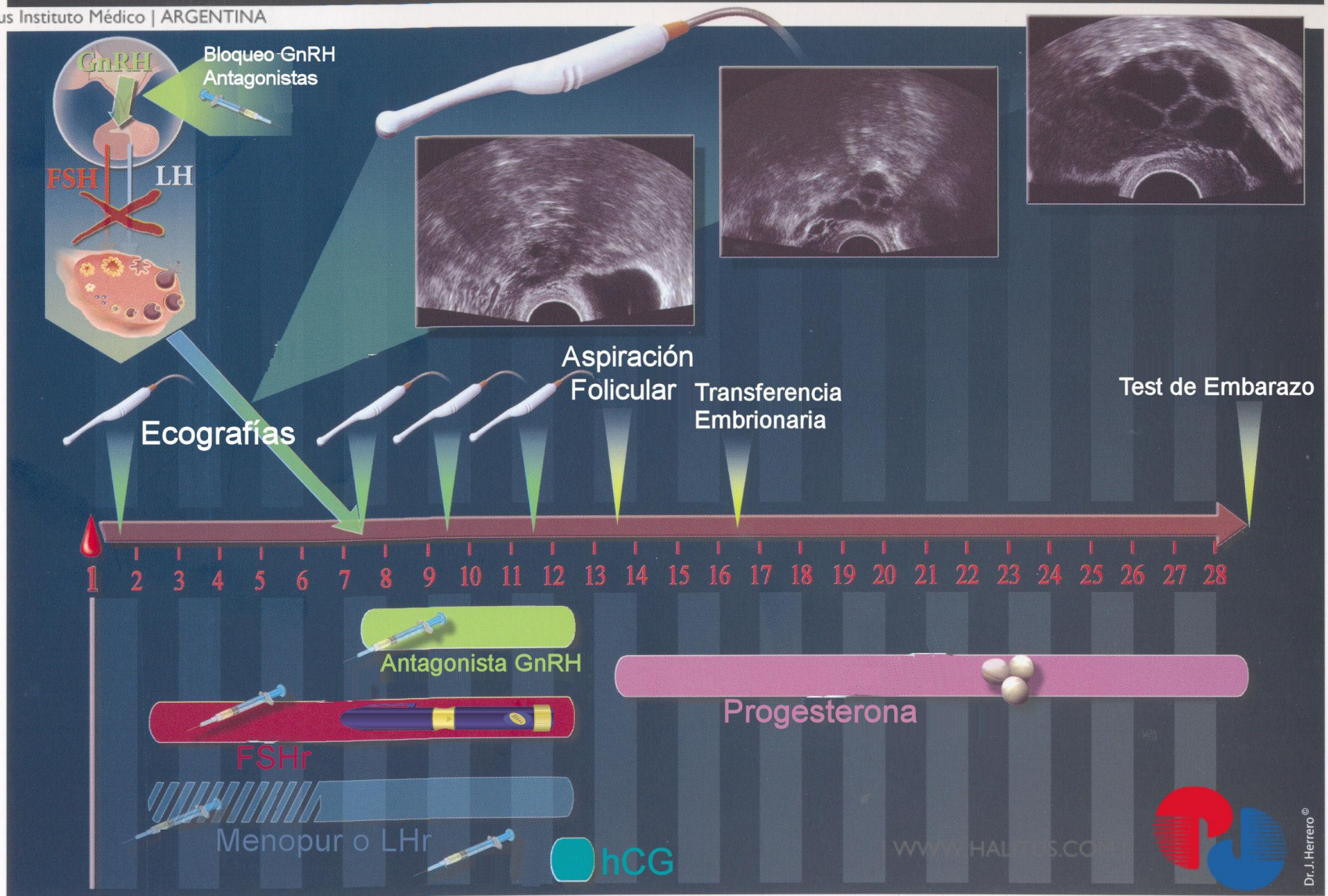
Inseminación Intra Uterina. Estimulación.

Halitus Instituto Médico | ARGENTINA



Estimulación Ovárica. Antagonistas.

Halitus Instituto Médico | ARGENTINA



WWW.HALITUS.COM



Dr. J. Herrero ©

INDUCTORES DE LA OVULACIÓN

- ❑ Clomifeno
- ❑ Gonadotrofinas
 - Urinarias
 - Urinarias purificadas y altamente purificadas
 - Recombinantes
 - Recombinantes mixtas
- ❑ Metformina
- ❑ Letrozole y otros Inhibidores de aromatasa
- ❑ Quirúrgicos: “Drilling laparoscópico”

Citrato de Clomifeno

- ❑ Droga sintética.
- ❑ Actividad estrogénica y anti estrogénica combinada en receptores estrogénicos de todo el organismo.
- ❑ Inhibición competitiva.
- ❑ Larga vida media.
- ❑ Dosis de 50mg a 150 mg/ por 5 días (3-7; 5-9).



Citrato de Clomifeno

Ventajas

- Segura
- Eficiente
- Cómoda
- Barata
- Tasa de embarazo acumulativa
 - 56% (6 ciclos)
 - 73% (9 ciclos)

Desventajas

- Antagonismo
 - Endometrial
 - Endocervical
- Ocupación prolongada de receptores estrogénicos
- Embarazo múltiple
- No trata la IR



Citrato de Clomifeno

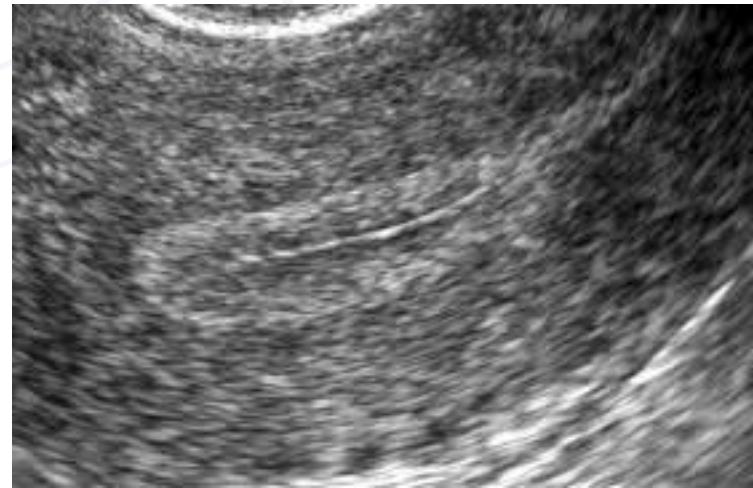
- ❑ Primera elección.
- ❑ Dosis de inicio: 50mg/día por 5 días, máximo 150mg/d desde día 3 o 5 del ciclo.
- ❑ Tasa de ovulación : 75-80%, tasa de embarazo por ciclo: 22%
- ❑ Duración del tratamiento: 6 ciclos ovulatorios.
- ❑ Frecuencia de embarazo múltiple: <10%.

Los principales factores que predicen una mala respuesta son la ***obesidad, hiperandrogenemia y edad avanzada***.



Citrato de Clomifeno

Efecto anti estrogénico sobre el endometrio



Gonadotrofinas

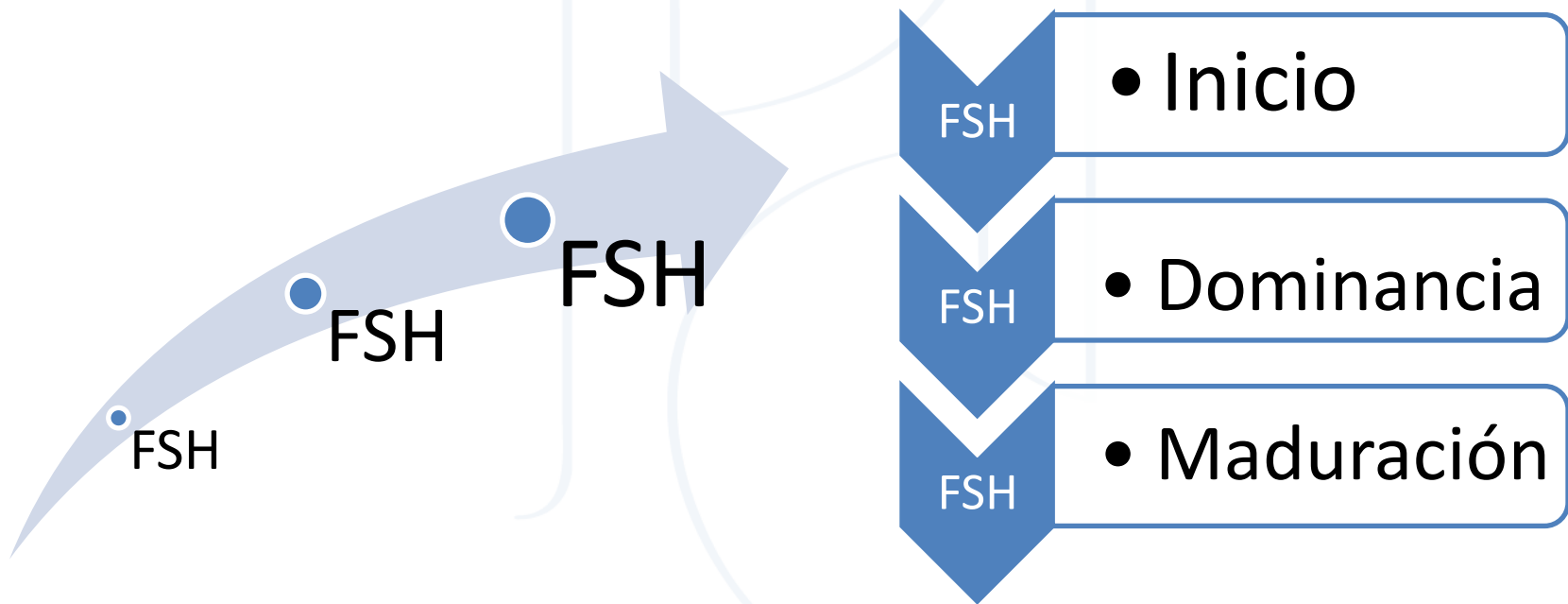
- ❑ **Dosis fija** (Marshall, 1969; Seddon, 1970; Thompson y Hanesn, 1970; Radwanska, 1980)
 - Dosis fija en días predeterminados
 - Poco efectivo
- ❑ **“Step up”** (Seibel, 1985; Polson, 1987; Buvat, 1989; Shoham, 1991; Meldrum, 1991)
 - Teoría del “umbral” de FSH (Brown et al., 1978)
 - Fisiológica, segura, efectiva
- ❑ **“Step Down”** (Fauser et al.)
 - Alcanza el umbral más rápidamente
 - Igual tasa de reclutamiento monofolicular



Gonadotrofinas

- ❑ Step-up: el umbral se alcanza gradualmente

- ❑ Step-down: el umbral se alcanza rápidamente



Gonadotrofinas

- ❑ Segunda línea de tratamiento.
- ❑ Se recomienda comenzar con dosis de 37,5 - 50 UI/día.
- ❑ Continuar con igual dosis por más de 14 días en el primer ciclo.
- ❑ Pequeños incrementos del 50% de la dosis previa.
- ❑ Monitoreo estricto.
- ❑ Cancelación ante más de 3 folículos >16mm o ante un folículo \geq 16mm y más de dos folículos \geq 14mm.
- ❑ Tasa de ovulación:70%, tasa de embarazo: 20%, emb. múltiples: 5,7%, hiperestimulación <1%.



Metformina

Dieta
Ejercicio



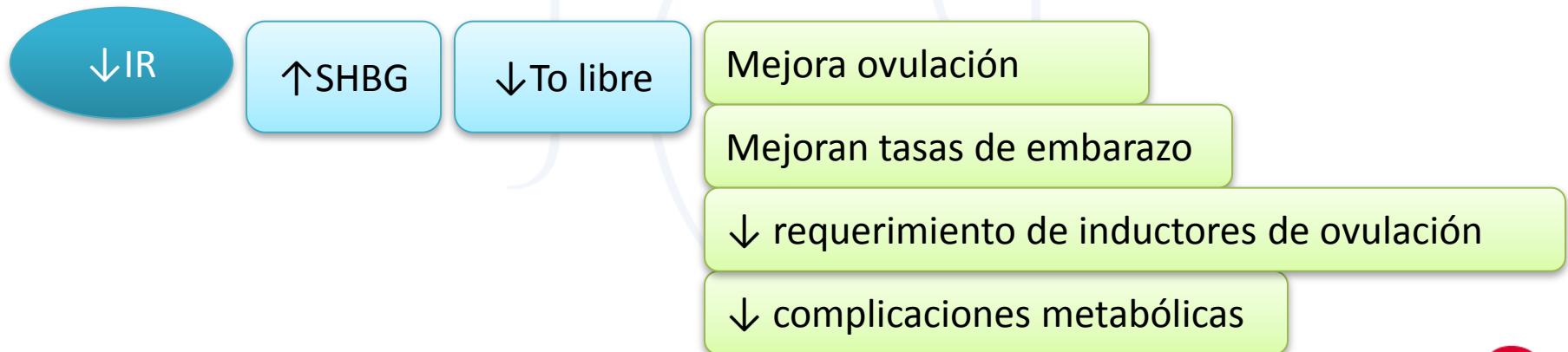
Sensibilizantes de la insulina
METFORMINA



Metformina

Acciones:

- ↓ insulinoresistencia a nivel hepático y de músculo esquelético.
- efectos benéficos sobre el perfil lipídico (↑HDLc y ↓Triglicéridos y LDLc).
- ↓ marcadores inflamatorios (proteína C reactiva)
- ↓ producción ovárica de andrógenos (efecto directo sobre esteroideogénesis gonadal y proliferación de cels tecales)
- Mejora la maduración ovocitaria
- Efecto a nivel hipotalámico e hipofisario sobre liberación de gonadotrofinas



Metformina

- Es suficiente?
- Es un “inductor de la ovulación”?
- Es inocuo?
- Hasta cuándo se toma?
- Es superior al clomifeno?
 - No produce embarazos múltiples
 - Controla aspectos metabólicos relevantes
- Debe asociarse al clomifeno?



Metformina vs Placebo

		Ovulación	Embarazo	RN vivos
Lord 2003 13 RCT. 543 SOP (NIH)		↑tasa ovulación RR 3.88 (2.25-6.69)	no ↑tasa embarazo RR 2.76 (0.85-8.98) (p 0.09)	
Costello 2003 (9 estudios; 4 RCT. n 314)		↑tasa ovulación (++) en obesas RR 1.5 (1.2-2.0)	1 RCT no ↑tasa embarazo RR 3.30 (0.40-27.13)	
Creanga 2010 17 RCT (n 1639)		↑tasa ovulación RR 2.94 (1.43-6.02)		
Moll 2007 27 RCT SOP (Rotterdam)	CC naïve o no determinado		2 RCT. n 185 <i>obesas</i> ↑tasa embarazo RR 3.3 (0.92-11)	
	CC resistente		1 RCT. n 18 no ↑tasa embarazo RR 0.5	no ↑ RN vivos RR 0.5
Teede 2011 (3 review, 1 RCT)	Total	↑tasa ovulación		s/c RN vivos
	IMC>30		s/c tasa embarazo en obesas	
	IMC<30		↑tasa embarazo en IMC<30	
Tang 2012		↑tasa de ovulación	8 RCT (n 707) ↑tasa embarazo RR 2.31 (1.52-3.51)	3 RCT (n 115) no ↑ RN vivos RR 1.80 (0.52-6.16)

↑tasa de embarazo
(CC naïve y normopeso)

NO ↑tasa de
RN vivos!!!



Metformina vs Clomifeno

	Ovulación	Embarazo	RN vivos
Moll 2007 (2 RCT. n 509)	MTF vs CC x 6 meses CC naïve o no determinado Todas hiperandrog	s/c tasa embarazo RR 0.72 (0.54-0.97)	Resultados dispares RR 0.73 (0.51-1.1) Legro RR 0.82 Palomba RR 2.89
Teede 2011 (2 review, 3 RCT)	IMC>30	no ↑tasa ovulación	no ↑ RN vivos
	IMC<30	igual tasa ovulación	↑ RN vivos en IMC<30
Tang 2012 38 RCT (n 3495)		2 RCT (n 500) ↑embarazo en obesas con CC RR 0.34 (0.21-0.55)	2 RCT (n 500) ↑RN vivos en obesas con CC RR 0.3 (0.17-0.52)

La MTF NO es mejor que CC como inductor de ovulación

↑tasa de embarazo sólo en IMC<30

↑tasa de RN vivos en IMC<30 ?

Metformina + CC vs CC monoterapia

		Ovulación	Embarazo	RN vivos
Lord 2003 13 RCT 543 SOP (NIH)	Total	↑tasa ovulación RR 4.41 (2.37-8.22)	↑tasa embarazo RR 4.40 (1.96-9.85)	↑RN vivos en CC resistentes ??
	CC resistentes	↑↑tasa ovulación RR 9.34 (3.97-21.97)		
Costello 2003 12 RCT, 2 cohorte, 16 descriptivos.	Total (5 estudios; 2 RCT. n 133)	↑tasa ovulación en obesas	↑tasa embarazo	
	CC resistentes (4 estudios; 3 RCT. n 144)	↑tasa ovulación RR 4.0 (1.6-4.1)	↑tasa embarazo RR 2.2 (1.5-3.0)	
Moll 2007 27 RCT	CC naïve o no determinado		7 RCT (n 985) ↑tasa embarazo RR 1.5 (1.2-1.8)	3 RCT (n 664) no ↑ RN vivos RR 1.04 (0.82-1.3)
	CC resistente		5 RCT (n 210) ↑tasa embarazo RR 5.6 (2.3-13)	2 RCT (n 107) ↑ RN vivos RR 6.4 (1.2-34)
Creanga 2010 17 RCT (n 1639)		↑tasa ovulación RR 4.39 (1.94-9.96)	↑tasa embarazo (CC resistentes y obesas) RR 2.67 (1.45-4.94)	
Teede 2011 (3 review, 5 RCT)		↑tasa de embarazo (++ en obesas y CC resistentes)	↑tasa embarazo s/c tasa embarazo	s/c RN vivos
				↑ RN vivos en CC resistente
Tang 2012 38 RCT (n 3495)		↑ tasa de ovulación (++ en obesas y CC resistentes)	11 RCT (n 1208) ↑tasa embarazo RR 1.51 (1.17-1.96)	7 RCT (n 907) no ↑ RN vivos RR 1.16 (0.85-1.56)



Metformina vs Clomifeno

	Ovulación			Embarazo			RN vivos		
	CC+MTF	CC	MTF	CC+MTF	CC	MTF	CC+MTF	CC	MTF
Palomba 2005 RCT doble ciego 100 SOP (NIH) CC naïve IMC 27 MTF 1700 vs CC 150 x 6 meses	s/c tasa ovulación (p 0.38)			MTF ↑ tasa embarazo por ciclo (p 0.009)			Tendencia a ↑ RN vivos (p 0.07)		
		67%	63%		7%	15%			
					MTF ↑ tasa acumulativa de embarazo (p <0.001)				56%
					34%	69%			
Legro 2007 RCT doble ciego 626 SOP (NIH) IMC 36 Algunas tto previo con CC y/o MTF MTF 2000 +/- CC 50-150 x 30 semanas	↑ tasa ovulación (CC+MTF > CC > MTF)			el agregado de MTF a CC ↑ tasa embarazo (CC+MTF > CC > MTF)			no ↑ RN vivos (CC+MTF = CC > MTF)		
	60%	49%	29%	38%	29%	12%	27%	22%	7%

La monoterapia con Metformina sería ideal para las mujeres SOP NO OBESAS

Predictores de respuesta al tratamiento

- ❑ El **IMC basal** sería el mejor predictor de respuesta al tratamiento en mujeres SOP; observándose resultados subóptimos cuanto mayor sea el IMC, dado que la obesidad *per se* contrarresta las mejoras de insulinoresistencia inducidas por Metformina. En estas mujeres los resultados obtenidos en términos de embarazo y recién nacidos vivos son malos, independientemente del agregado o no de Metformina.
- ❑ La edad avanzada y una larga historia de infertilidad afectan de manera adversa las chances de embarazo.

IMC normal + IR

- Ideal para METFORMINA

IMC normal sin IR

- Ideal para CLOMIFENO

Obesas y/o CC resistentes

- CLOMIFENO + METFORMINA



Indicaciones de Metformina

El consenso de **Thessaloniki** de ESHRE/ASRM y la **Endocrine Society** recomiendan el uso de ***Metformina únicamente en mujeres con intolerancia a la glucosa.***

Mujeres SOP
obesas que
busquen un
embarazo a
largo plazo
(> 6 meses)

Tratamiento
inicial con
Metformina +
dieta

↓ peso y ↓ IR

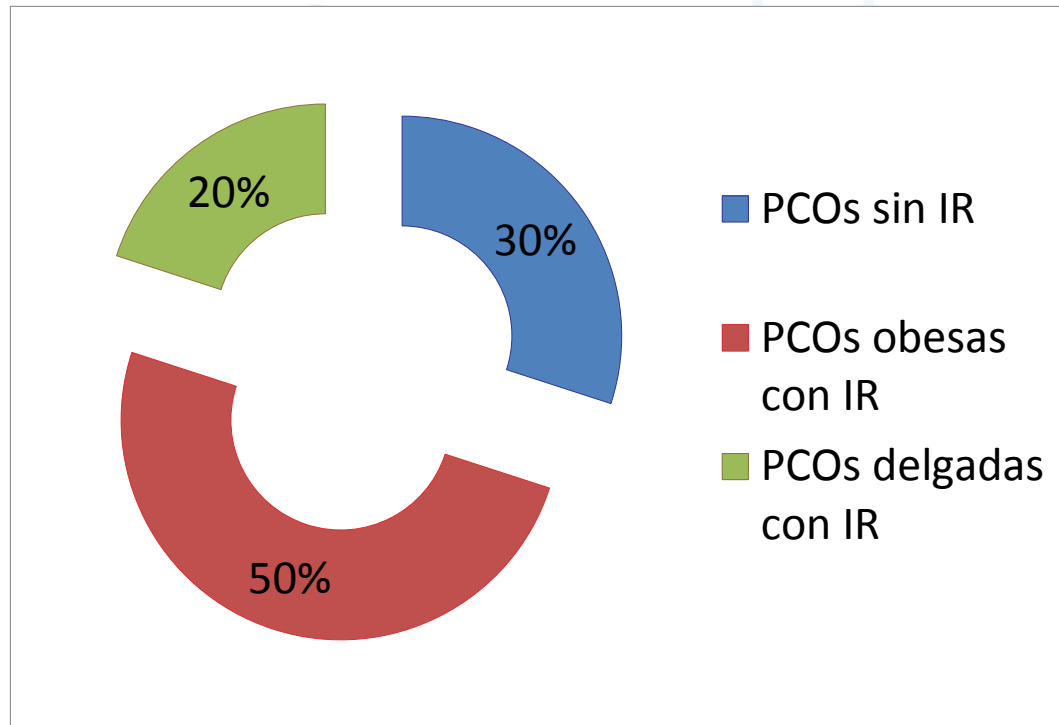
Mejoría en la ovulación.

↓ resistencia al CC

↓ riesgo de
complicaciones durante el
embarazo y el parto.

All Women With PCOS Should Be Treated For Insulin Resistance

- **IR + hiperinsulinemia:** presente en el 65-70% mujeres con PCOs
 - 70-80% obesas
 - 20-25% delgadas.



- IR independiente de obesidad: anormalidades específicas en mecanismos celulares en PCOs.

Metformina

- ❑ Existe clara evidencia de que el agregado de metformina al citrato de clomifeno para la inducción de la ovulación no tiene efecto beneficioso en cuanto a la tasa de embarazo.
- ❑ El uso de metformina debe ser reservado para aquellas pacientes con intolerancia a la glucosa.
- ❑ La metformina sola sería menos eficiente que el c. clomifeno para la inducción de la ovulación en mujeres con PCO.
- ❑ El agregado de metformina al c. clomifeno parecería no tener ventajas sobre el c. clomifeno solo, excepto quizás en BMI >30 y en resistentes al clomifeno.
- ❑ Existe insuficiente información como para documentar alguna ventaja del uso de tiazolidinedionas sobre la metformina (Categoría “C” vs. categoría “B”).
- ❑ La decisión de continuar el tratamiento durante el embarazo la hará el obstetra.



Inhibidores de la aromatasa

- Letrozole - Anastrozole
- Efectivos
 - Tasas de ovulación 50-70%
 - Tasas de embarazo 25%
- Seguros
- Simples
- Menores niveles de estradiol
- Endometrio adecuado
- Dosis?



Inhibidores de la aromatasa

Clomiphene citrate or letrozole for ovulation induction in women with polycystic ovarian syndrome: a prospective randomized trial. Badawy et al. *Fertil Steril* 2007 jun (epub)

438 pacientes con PCO

1063 ciclos

Aleatorización

Clomifeno 100 mg 3-7 vs.
Letrozole 5 mg 3-7

Coito programado



Inhibidores de la aromatasa

	Clomifeno	Letrozole	Significancia
Folículos	6,8 + 0,3	4,4 + 0,4	S
Grosor endometrial	9,2 + 0,7	8,1 + 0,2	S
Días a la dominancia	8,8 + 2,9	12,1 + 1,3	S
Tasa de ovulación	70,9%	67,5%	NS
Tasa de embarazo	17,9%	15,1%	NS

“El letrozole no ofrece ventajas respecto al clomifeno como primera línea de tratamiento en mujeres infértiles con Poliquistosis Ovárica”



Inhibidores de la aromatasa

- ❑ El letrozole parece ser tan efectivo como el citrato de clomifeno para la inducción de la ovulación pero no está aprobada aún para el tratamiento de la esterilidad.



Drilling ovárico

- ❑ Segunda línea. Indicado en pacientes con PCO anovuladoras resistentes al clomifeno.
- ❑ Electrocoagulación monopolar o laser.
- ❑ Técnica: entre 4 y 10 punciones.
- ❑ Efectividad: <50%.
- ❑ Asociarlo a otra terapia luego de las 12 semanas de no tener ovulación.



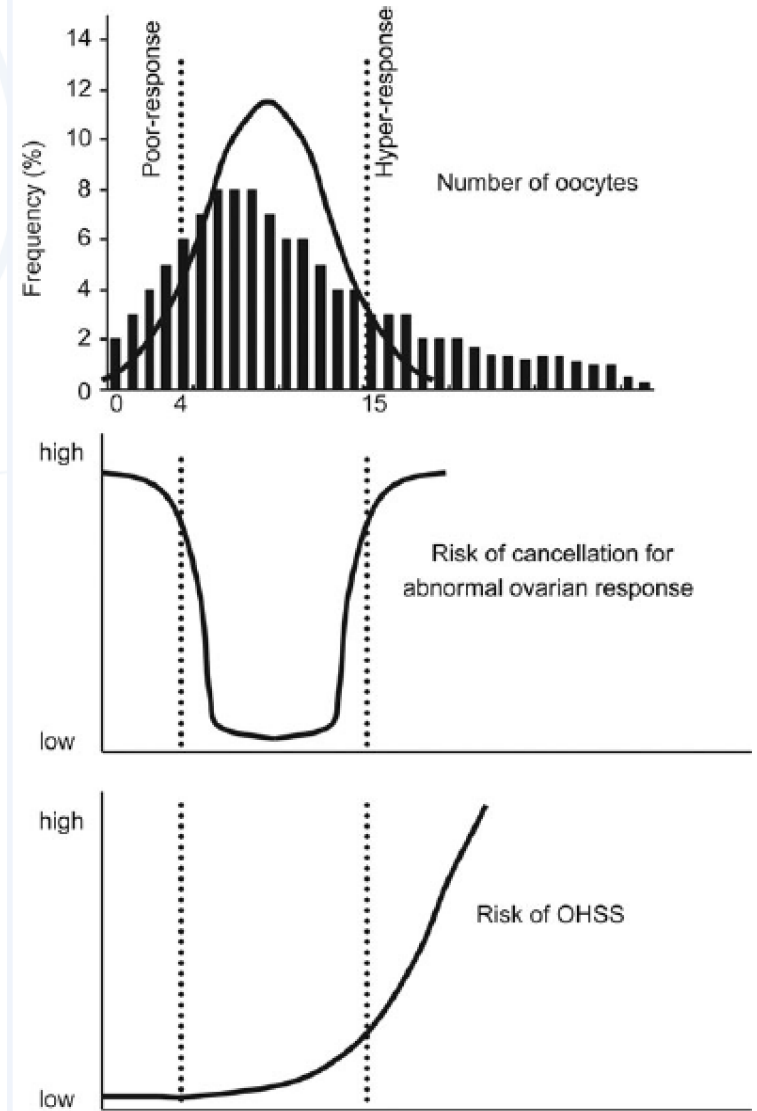
FIV/ICSI

- ❑ Tercera línea.
- ❑ Igual tasa de embarazo entre PCO y no PCO. Sugiere que no hay compromiso con la implantación.

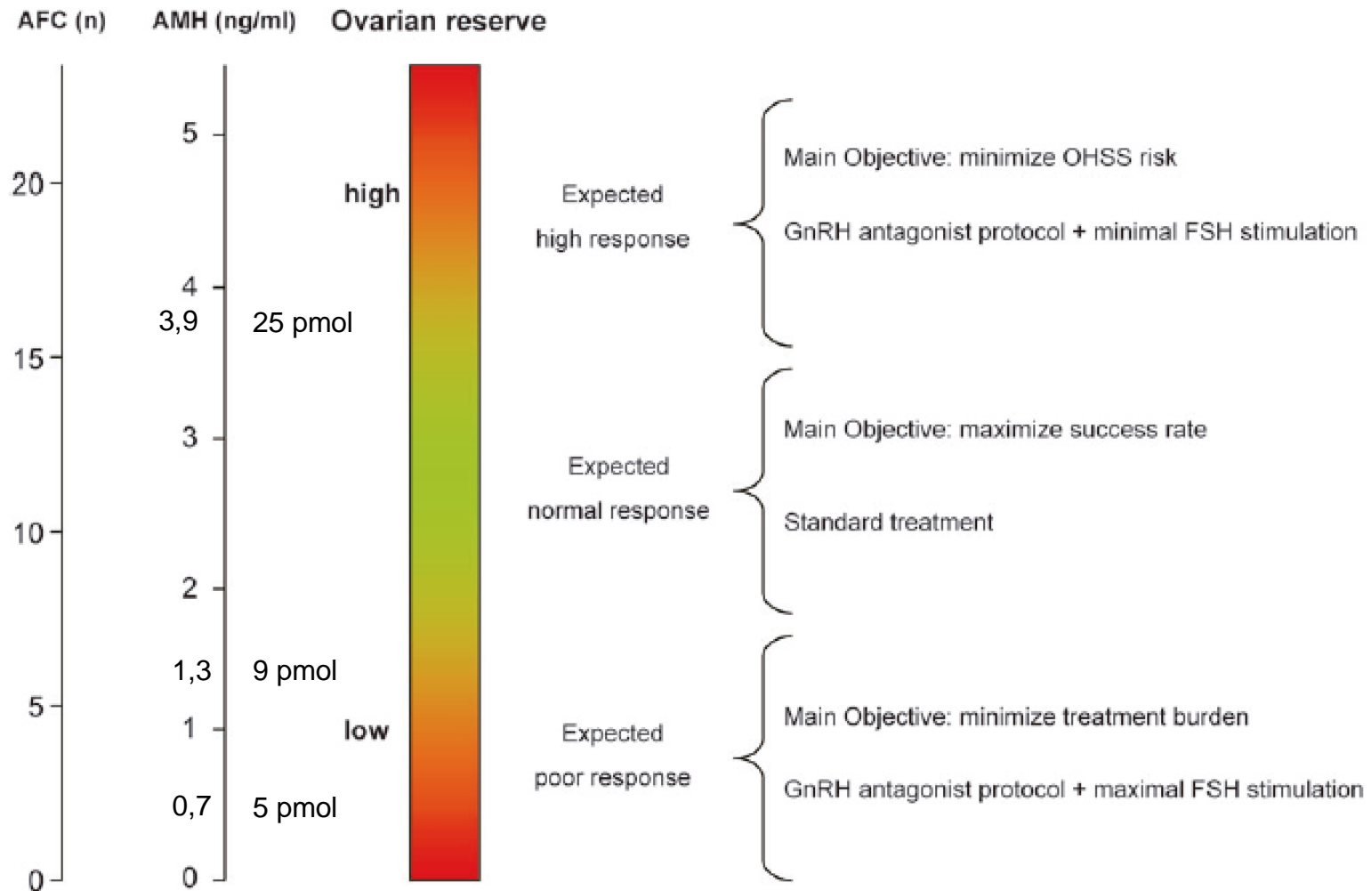


FIV/ICSI

- ❑ Individualizar riesgo de hiper respuesta.
 - Edad
 - FSH
 - Recuento de folículos antrales
 - HAM
 - Peso
 - Ciclos previos

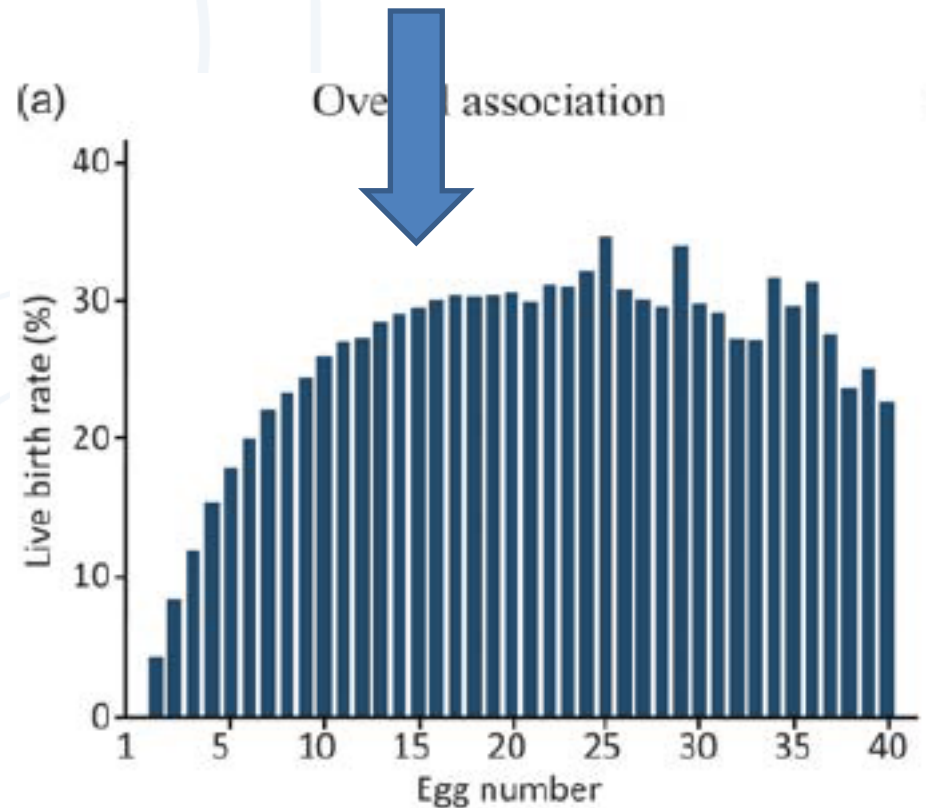


FIV/ICSI



FIV/ICSI

- ❑ Estimulación multi folicular
- ❑ 400.135 ciclos del Reino Unido
- ❑ Entre 1991 y 2008
- ❑ Relación entre número de ovocitos y tasa de nacido vivo.



FIV/ICSI

SÍNDROME DE HIPER ESTIMULACIÓN OVÁRICA

- ❑ hCG para generar la maduración folicular final.
- ❑ Efecto luteotrófico: sostiene múltiples cuerpos lúteos, aumenta el estradiol y progesterona.

- ❑ Como prevenir:
 - ✓ Identificar a la hiper respondedora.
 - ✓ Con el uso de esquemas con antagonistas se puede usar para esta maduración folicular final los análogos de GnRh por su efecto flare sobre la FSH y LH.
 - ✓ Prácticamente se elimina el riesgo de SHEO. Pero, tiene efecto luteolítico. Por lo que disminuye la tasa de embarazo.
 - ✓ En estos casos se sugiere la crío preservación y diferir la transferencia.



Metformina en TRA: FIV/ICSI

- ❑ Mayores tasas de cancelación en mujeres SOP (12.8% vs 4.1%).
- ❑ La duración de la estimulación es significativamente mayor en estas pacientes.
- ❑ La tasa de embarazo clínico fue similar (aprox. 35%) en las mujeres SOP y no SOP.

EFFECTO DEL AGREGADO DE METFORMINA A LA INDUCCIÓN CON GONADOTROFINAS

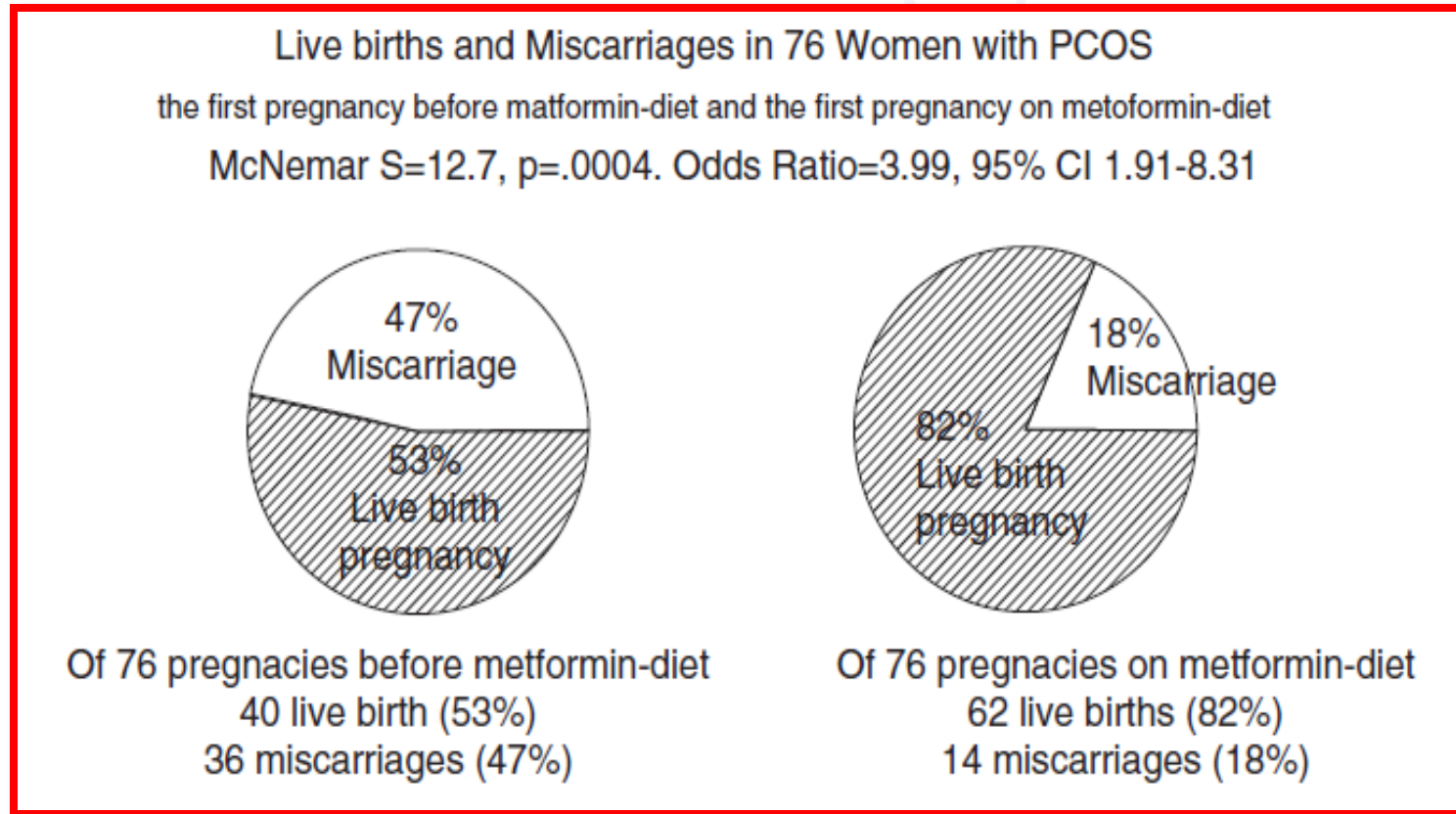
	Tasa de embarazo	Tasa de RN vivos	Síndrome de hiperestimulación ovárica	Embarazo múltiple
Moll 2007 (4 RCT, n 154)	↑tasa embarazo RR 1.7 (1.1-2.8)	s/c RN vivos RR 1.6 (1.0-2.9)	s/c riesgo hiperestimulación RR 0.59 (0.17-2.1)	↓riesgo embarazo múltiple RR 0.26 (0.07-0.96)
Tso 2014 (Cochrane)	↑tasa embarazo RR 1.52 (1.07-2.15) 8 RCTs, n 775	no ↑ RN vivos RR 1.39 (0.81-2.4) 5 RCT, n 551	↓ riesgo hiperestimulación RR 0.29 (0.18-0.49) 8 RCTs, n 798	
Palomba 2009	↑tasa embarazo RR 2.25 (1.50-3.38) 7 RCTs, n 1023	↑ RN vivos RR 1.94(1.10-3.44) 2 RCTs, n 661		



Metformina durante el embarazo?

- ❑ Disminuye la hiperinsulinemia y los niveles elevados de PAI.
- ❑ Reduce la impedancia arterial uterina entre las semanas 12 a 19.
- ❑ Aumenta la glicodelina y IGFBP1.

Effects of metformin-diet intervention before and throughout pregnancy on obstetric and neonatal outcomes in patients with polycystic ovary syndrome



Current Medical Research & Opinion Vol 29, No 1, 2013, 55-62; Glueck et al.



Metformina durante el embarazo?

Jakubowicz 2002	Retrospectivo 96 SOP (NIH) IMC 27 con IR 48 con aborto recurrente MTF 1000-2000 mg/d vs grupo control	↓ tasa aborto 8.8% vs 41.9% (p 0.001) Abortadoras recurrentes 11.1% vs 58.3% Nuliparas 6.3% vs 31.6% (p 0.04)
Palomba 2005	RCT doble ciego 100 SOP (NIH) IMC 27 MTF 1700 vs CC 150 x 6 meses	↓ tasa aborto 9.7% vs 37.5% (p 0.045)
Khattab 2006	200 SOP que se embarazaron bajo MTF 120 continuaron tto vs 80 suspendieron	↓ tasa aborto 11.6% vs 36.3%
De Leo 2011	208 SOP MTF 1700-3000 mg/d (hta sem 37) vs control	↓ tasa aborto 9.1% vs 20% (p < 0.05)
Legro 2007	RCT doble ciego 626 SOP (NIH) IMC 36 MTF 2000 +/- CC 50-150 x 30 semanas	no ↓ aborto temprano CC vs MTF: RR -17.4 (-39.2-4.4) (p 0.1) MTF+CC vs CC: RR 2.9 (-11.2-17) (p 0.74)
Moll 2006	RCT doble ciego 225 SOP (Rotterdam) IMC 29 vs 28 CC 50-150 +/- MTF 2000 x 6 ciclos	no ↓ aborto RR 1.11 (0.5-2.3)
Morin-Papunen 2012	RCT doble ciego 320 SOP (Rotterdam) IMC 33 (G1) y 22.6 (G2) MTF 1500-2000 vs placebo (hta semana 12 gesta)	no ↓ aborto 15.2 vs 17.8% (p 0.7)
Palomba 2009	Meta-análisis 17 RCTs (Rotterdam)	no ↓ aborto RR 0.89 (0.65-1.21) (p 0.452)

Metformina durante el embarazo.

Cuándo suspenderla?

Duration of metformin therapy	Control (No metformin)	Group A (4–16 weeks)	Group B (to 32 weeks)	Group C (to delivery)	P-values
Total number of patients (<i>n</i> = 137)	32	40	20	45	
Hypertension PIH/Pre-eclampsia	8/26 (38.4%)	14/32 (43.7%)	06/18 (33.3%)	06/45 (13.9%)	0.002
GDM on diet	7/26 (26.9%)	09/32 (28.1%)	04/18 (22.2%)	12/45 (26.6%)	0.968
GDM on insulin	5/26 (19.2%)	06/32 (18.7%)	06/18 (33.3%)	01/45 (2.2%)	0.004
IUGR	5/26 (19.2%)	07/32 (21.8%)	03/18 (16.6%)	01/45 (2.2%)	0.026
Miscarriages	6/32 (18.7%)	08/40 (20%)	02/20 (10%)	00/45 (0%)	0.006
Preterm Delivery	5/26 (19.2%)	08/32 (25%)	05/18 (27%)	02/41 (4.8%)	0.035
Live birth rate	26/32 (81.2%)	32/40 (80%)	18/20 (90%)	45/45 (100%)	0.016
Mean birth weight	2.9 + 1.1	2.67 + 0.91	2.71 + 0.89	2.88 + 0.95	0.81

El uso de MTF durante todo el embarazo disminuye el riesgo de preeclampsia, DBT gestacional con requerimiento de insulina y RCIU

No hay disminución del riesgo de aborto gestación

Tener en cuenta que la mitad de las pacientes del estudio eran obesas, y 12% ya tenían alteración del metabolismo hidrocarbonado (IGT/DBT)

El uso de MTF hasta después del primer trimestre, disminuye el riesgo de abortos y aumenta la tasa de RN vivos

Disminuye significativamente el riesgo de RNPT con el uso de MTF hasta el final del embarazo

Metformina durante el embarazo?

- ❑ Droga **categoría B** por la FDA (los estudios en animales han demostrado que es una droga segura, pero aún faltan estudios de seguridad en humanos).
- ❑ Si bien el uso de Metformina se asoció a trastornos gastrointestinales, no se observaron efectos adversos maternos serios ni sobre la descendencia.
- ❑ Preocupaciones al respecto:
 - Impacto potencial en embarazos complicados con **insuficiencia placentaria y restricción del crecimiento fetal**. En estos casos, el feto depende del desarrollo de insulinoresistencia periférica para proveerse de nutrientes y la Metformina podría interferir con este mecanismo adaptativo.
 - Desarrollo testicular (?)
- ❑ Asimismo, no existen aún estudios que evalúen a largo plazo a los hijos nacidos de madres que utilizaron Metformina durante el embarazo.

Tanto la **Endocrine Society** como **ESHRE/ASRM** sugieren suspender la Metformina en mujeres SOP en cuanto se confirma el embarazo, dada la ausencia de beneficio documentado del uso rutinario de esta droga durante el embarazo.



CONCLUSIONES

Considerando la fisiopatología del SOP, la Metformina sería la droga ideal para el tratamiento metabólico, al disminuir la IR, e incluso reduciría el riesgo de complicaciones metabólicas durante el embarazo y a largo plazo.

Sin embargo, a pesar de existir múltiples RCT y meta-análisis sobre el tema, los resultados aún no son concluyentes (fundamentalmente en cuanto a las tasas de recién nacidos vivos).

El citrato de clomifeno es la droga de primera elección para la inducción de la ovulación en pacientes anovuladoras.

La Metformina ofrecería un efecto beneficioso al **agregarse al Citrato de Clomifeno** en **mujeres obesas y mujeres con resistencia al Clomifeno**.

Los mejores resultados del tratamiento con **monoterapia con Metformina** como inductor de la ovulación se observaron en mujeres sin sobrepeso (**IMC < 27 kg/m²**).

En mujeres obesas, por la obesidad misma, los resultados son pobres.

CONCLUSIONES

Identificar la paciente con riesgo de hiper estimulación y evitar el desarrollo del SHEO.

Resulta interesante el enfoque de Nestler, quien sugiere el pre-tratamiento con Metformina (junto con dieta y actividad física) en todas las mujeres SOP que planifiquen un embarazo en el mediano y largo plazo.

Si bien el uso de Metformina durante el embarazo podría disminuir las complicaciones asociadas (DG, preeclampsia), continúa siendo una droga categoría B para FDA y ninguna de las sociedades (ESRE, ASRM, Endocrine Society) avala continuar con Metformina durante el embarazo.

La Metformina presenta una dudosa eficacia para disminuir la tasa de aborto durante el primer trimestre.

Sin embargo, los beneficios del uso de Metformina serían mayores si se la mantiene a lo largo de todo el embarazo (Aborto, Diabetes gestacional, HTA, RCIU).

Gracias por su atención

agustin.pasqualini@halitus.com

