



UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CARRERA DE MEDICINA

TEMA:

Tratamiento de infertilidad secundaria a síndrome de ovario poliquístico con citrato de clomifeno y letrozol en mujeres de 25 a 45 años en el Hospital Teodoro Maldonado Carbo durante el periodo del 2015 al 2021.

AUTORA:

Pulido Naranjo, Andrea Cristina

**Trabajo de titulación previo a la obtención del título de
MÉDICO**

TUTOR:

Pesantez Flores, Ana Lucía Dra.

Guayaquil, Ecuador

1 de mayo del 2023



UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL

**FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS
CARRERA DE MEDICINA**

CERTIFICACIÓN

Certificamos que el presente trabajo de titulación fue realizado en su totalidad por **Pulido Naranjo Andrea Cristina**, como requerimiento para la obtención del Título de **Médico**.

TUTORA



Firmado electrónicamente por:
**ANA LUCIA PESANTEZ
FLORES**

f. _____

Pesantes Flores, Ana Lucía Dra.

DIRECTOR DE LA CARRERA

f. _____

Aguirre Martínez, Juan Luis Dr.

Guayaquil. 1 de mayo del 2023



UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL

**FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS
CARRERA DE MEDICINA**

DECLARACIÓN DE RESPONSABILIDAD

Yo, **Pulido Naranjo Andrea Cristina,**

DECLARO QUE:

El Trabajo de Titulación, **Tratamiento de infertilidad secundaria a síndrome de ovario poliquístico con citrato de clomifeno y letrozol en mujeres de 25 a 45 años en el Hospital Teodoro Maldonado Carbo durante el periodo del 2015 al 2021**, previo a la obtención del título de Médico, ha sido desarrollado respetando derechos intelectuales de terceros conforme las citas que constan en el documento, cuyas fuentes se incorporan en las referencias o bibliografías. Consecuentemente este trabajo es de nuestra total autoría.

En virtud de esta declaración, nos responsabilizamos del contenido, veracidad y alcance del Trabajo de Titulación referido.

Guayaquil, 1 de mayo del 2023

La autora:

f. _____

Pulido Naranjo, Andrea Cristina



UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL

FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS

CARRERA DE MEDICINA

AUTORIZACIÓN

Yo, **Pulido Naranjo Andrea Cristina,**

Autorizo a la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil a la publicación en la biblioteca de la institución del Trabajo de Titulación, **Tratamiento de infertilidad secundaria a síndrome de ovario poliquístico con citrato de clomifeno y letrozol en mujeres de 25 a 45 años en el Hospital Teodoro Maldonado Carbo durante el periodo del 2015 al 2021**, cuyo contenido, ideas y criterios son de mi exclusiva responsabilidad y total autoría.

Guayaquil, 1 de mayo del 2023

La autora:

f. _____

Pulido Naranjo, Andrea Cristina

REPORTE DE URKUND



Document Information

Analyzed document	TRABAJO DE TITULACIÓN - PULIDO NARANJO ANDREA.docx (D163591811)
Submitted	4/11/2023 7:46:00 AM
Submitted by	
Submitter email	ana.pesantez@cu.ucsg.edu.ec
Similarity	2%
Analysis address	ana.pesantez.ucsg@analysis.urkund.com

A handwritten signature in blue ink, appearing to read "Ana Pesantez", enclosed in a blue oval.

AGRADECIMIENTO

A mis padres y abuelos por haberme dado la oportunidad de estudiar esta noble carrera y apoyarme a lo largo de ella, incentivándome cada día a superarme a mí misma.

Gracias a mi tutora, Dra. Ana Lucía Pesantes, por haberme guiado a lo largo de este estudio. A la Dra. Mariuxi López por animarme a realizar este proyecto, a instruirme sobre el tema expuesto y guiarme en la rama de la ginecología, siempre dispuesta a resolver cualquier duda respecto al tema.

Gracias a mis amigos de la rotación y futuros colegas que me dieron ánimos para continuar este trabajo, siempre apoyándome, dispuestos a ayudarme y motivándome a continuar. Sin duda hicieron esta etapa del internado la mejor experiencia, no pude tener mejores compañeros que ustedes. A mi compañero de guardia, Arnold, por haber estado ahí en las situaciones más difíciles y haber compartido conmigo tantos momentos de aprendizaje como de crecimiento personal.

Gracias a mis amigas de vida, Isabela C, Daniela B y Arianna C por haber sido mi pilar en los días malos y mi barra brava en los días buenos.

Gracias a Leslie y Lucía por brindarme palabras de aliento, motivación y por creer en mí.

DEDICATORIA

Dedicado a mi mamá por creer en mí y en mis sueños, por apoyarme en cualquier decisión que tomo en los diferentes aspectos de mi vida. A mi abuelita Elvia, quien siempre me brindo todo su amor, cariño y paciencia, desde el cielo sé que está orgullosa de la persona en la que me convertí. A mis primos, Diego L, Luis M, Juliana Z, quienes han celebrado mis logros como si fueran suyos, siempre dispuestos a escucharme y aconsejarme. A Kaiser por ser incondicional y haberme acompañado todas las noches de desvelo durante la carrera. A Emilio O por haberme cuidado y apoyado en todo momento, gracias por ser mi hermano mayor.



UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL

FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS

CARRERA DE MEDICINA

TRIBUNAL DE SUSTENTACIÓN

f. _____

Aguirre Martínez, Juan Luis Dr.

DIRECTOR DE CARRERA

f. _____

Vásquez Cedeño, Diego Antonio Dr.

COORDINADOR DEL ÁREA

f. _____

OPONENTE



UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL

FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS

CARRERA DE MEDICINA

CALIFICACIÓN

f. _____

Aguirre Martínez, Juan Luis Dr.

DIRECTOR DE CARRERA

f. _____

Vásquez Cedeño, Diego Antonio Dr.

COORDINADOR DEL ÁREA

f. _____

OPONENTE

ÍNDICE DE CONTENIDOS

RESUMEN	XIII
ABSTRACT	XIV
INTRODUCCIÓN	2
CAPÍTULO I: EL PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN.....	4
1.1 Planteamiento del problema	4
1.2 Objetivos.....	4
1.2.1 General	4
1.2.2. Objetivos específicos	4
1.4 Justificación	5
CAPÍTULO 2: MARCO TEÓRICO	6
2.1 Definición.....	6
2.2 Antecedentes	6
2.3 Epidemiología	7
2.4 Fisiopatología.....	7
Hiperandrogenismo ovárico funcional:	8
Resistencia a la insulina, hiperinsulinismo y obesidad compensatoria:	9
Exceso de secreción de LH	9
2.5 Manifestaciones Clínicas	10
2.6 Diagnóstico	11
Criterios de Rotterdam del 2003.....	12
Criterios de los Institutos Nacionales de Salud de 1990 (NIH)	13
Criterios de la Sociedad de Exceso de Andrógenos y Síndrome de Ovario Poliquístico del 2006.	13
Fenotipos del Síndrome de ovario poliquístico	13
Estudios de laboratorio.....	13
Estudios de imagen.....	15
2.7 Tratamiento	15
Tratamiento no farmacológico	16
Tratamiento farmacológico.....	16
CAPÍTULO III: METODOLOGÍA.....	21
3.1 Materiales y métodos.....	21
3.2 Población de estudio	21

3.2.1. Criterios de inclusión:	21
3.2.2 Criterios de exclusión:	22
3.2.3 Universo	22
3.3 Análisis estadístico	22
3.4 Operacionalización de variables	23
3.5 Representación estadística de los resultados	24
3.6 Discusión.....	29
CAPÍTULO IV: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	32
4.1 Conclusiones	32
4.2 Recomendaciones	32
Bibliografía	34

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Variable de estudio	23
Tabla 2. Variables asociadas al desenlace	23
Tabla 3 Tasa de embarazos en pacientes con SOP en tratamiento con citrato de clomifeno.	25
Tabla 4. Tasa de embarazos en pacientes con SOP en tratamiento con letrozol..	26
Tabla 5. Resumen del número de pacientes que recibieron tratamiento para infertilidad y su tasa de embarazo.....	27

ÍNDICE DE GRAFICOS

Figura 1 Tasa de embarazo en pacientes con SOP independientemente del tipo de tratamiento.....	24
Figura 2 Tasa de embarazo en pacientes con SOP en tratamiento con citrato de clomifeno.	25
Figura 3 Tasa de embarazo en pacientes con SOP en tratamiento con letrozol...	26
Figura 4 Tasa de embarazo en pacientes con SOP mediante drilling ovárico.	27

ÍNDICE DE ILUSTRACION

Ilustración 1 Frecuencia de IMC en mujeres infértiles secundario a síndrome de ovario poliquístico.	28
Ilustración 2 Relación de IMC con la tasa de embarazo en pacientes con SOP que reciben tratamiento para la infertilidad.	29

RESUMEN

Antecedentes: El síndrome de ovario poliquístico (SOP) es un trastorno endocrino - metabólico frecuente y la principal causa de infertilidad en edad reproductiva. El SOP representa el 70 – 80% de los casos de anovulación, aumentando el riesgo de aborto y complicaciones en el embarazo. En América Latina, la prevalencia de SOP es de 10%. En Ecuador, estudios realizados demuestran una prevalencia del 12.5% en Guayaquil. Por lo tanto, es necesario evaluar el tratamiento óptimo para preservar la fertilidad femenina. **Objetivo:** Evaluar el tratamiento de la infertilidad por medios clínicos en mujeres de 25 – 45 años con infertilidad por síndrome de ovario poliquístico en el Hospital Teodoro Maldonado Carbo durante el 2015 a 2021. **Metodología:** Estudio observacional, retrospectivo, transversal y descriptivo, que involucra a pacientes de 25 a 45 años con diagnóstico de Síndrome de Ovario poliquístico e infertilidad en el Hospital Teodoro Maldonado Carbo (HTMC) durante el periodo del 2015 al 2021 con el fin de concebir embarazo mediante el uso de citrato de clomifeno y letrozol. **Resultados:** De los 127 pacientes estudiados, 47 pacientes (37.01%) embarazaron recibiendo tratamiento farmacológico o quirúrgico. Mientras que, 80 pacientes (62.99%) no embarazaron con ningún tipo de tratamiento. Se observó que de 127 mujeres que recibieron citrato de clomifeno, 15 pacientes embarazaron (11.81%), mientras que las 112 mujeres restantes (88.19%) no embarazaron. En el caso de 75 mujeres que recibieron letrozol, se obtuvo que 27 pacientes (36%) embarazaron, mientras que las 48 mujeres restantes (64%) no embarazaron. Con respecto a las 12 mujeres que fueron intervenidas mediante drilling ovárico se obtuvo que el 41.67% de mujeres embarazó. **Conclusión:** El tratamiento con letrozol aumenta la tasa de embarazo en pacientes con infertilidad por SOP en las que el tratamiento con citrato de clomifeno no funcionó. El 68,09% de pacientes que no embarazaron utilizando citrato de clomifeno necesitaron letrozol. La tasa de embarazo con letrozol fue de 36% mientras que la del citrato de clomifeno que fue de 11.81%.

Palabras claves: Síndrome de ovario poliquístico, infertilidad, citrato de clomifeno, letrozol, drilling ovárico.

ABSTRACT

Background: Polycystic ovarian syndrome (PCOS) is a frequent endocrine-metabolic disorder and the main cause of infertility in reproductive age. PCOS represents 70 – 80% of anovulation cases, increasing the risk of miscarriage and pregnancy complications. In Latin America, the prevalence of PCOS is 10%. In Ecuador, studies carried out show a prevalence of 12.5% in Guayaquil. Therefore, it is necessary to evaluate the optimal treatment to preserve female fertility. **Objective:** To evaluate the treatment of infertility by clinical means in women aged 25-45 years with infertility due to polycystic ovarian syndrome at the Teodoro Maldonado Carbo Hospital during 2015 to 2021. **Methodology:** Observational, retrospective, transversal and descriptive study, involving patients between 25 and 45 years old diagnosed with Polycystic Ovary Syndrome and infertility at the Teodoro Maldonado Carbo Hospital (HTMC) during the period from 2015 to 2021 in order to conceive pregnancy through the use of clomiphene citrate and letrozole. **Results:** Of the 127 patients studied, 47 patients (37.01%) who received pharmacological or surgical treatment became pregnant. While 80 patients (62.99%) did not get pregnant with any treatment. It was observed that of 127 women who received clomiphene citrate, 15 patients became pregnant (11.81%), while the remaining 112 women (88.19%) did not get pregnant. In the case of 75 women who received letrozole, it was found that 27 patients (36%) became pregnant, while the remaining 48 women (64%) did not become pregnant. Regarding the 12 women who underwent ovarian drilling, it was obtained that 41.67% of women became pregnant. **Conclusion:** Letrozole treatment increases pregnancy rate in patients with PCOS infertility for whom clomiphene citrate treatment did not work. 68.09% of patients who did not get pregnant using clomiphene citrate required letrozole. The pregnancy rate with letrozole was 36% while that of clomiphene citrate was 11.81%.

Keywords: Polycystic ovarian syndrome, infertility, clomiphene citrate, letrozole, ovarian drilling.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de ovario poliquístico (SOP) es un trastorno endocrino - metabólico frecuente y la principal causa de infertilidad en mujeres de edad reproductiva. A nivel mundial, dependiendo del criterio diagnóstico que se utilice para SOP, la prevalencia oscila entre un 5 al 10% de las mujeres de entre 18 y 44 años. (1) Según los Institutos Nacionales de Salud (NIH) durante el 2015 se afirmó que debido a que los criterios diagnósticos implementados para definir el SOP continúan cambiando, se desconoce la prevalencia exacta de mujeres afectadas por dicha patología. (2) En Estados Unidos, la prevalencia de SOP afecta del 6 al 12%, equiparable a 5 millones de personas en edad fértil. (3) En América Latina, la prevalencia de SOP es de 10%. (4) En Ecuador, estudios realizados demuestran una prevalencia del 12.5% en la ciudad de Guayaquil y del 5.1% en la ciudad de Cuenca. (5)

De etiología incierta, el SOP se caracteriza por disfunción ovulatoria y trastornos metabólicos convirtiéndose en un desorden clínico y bioquímico heterogéneo. (6) El SOP representa el 70 – 80% de los casos de anovulación, aumentando el riesgo de aborto y complicaciones posteriores en el embarazo. (7)

El SOP no presenta un tratamiento definitivo. Sin embargo, se aconseja realizar modificaciones en el estilo de vida y regirse a un tratamiento farmacológico para disminuir repercusiones clínicas y posibles complicaciones a futuro. Debido a que el SOP es la causa principal de infertilidad en el sexo femenino, actualmente existe tratamiento farmacológico que busca preservar la fertilidad de la mujer mediante el uso de inductores de ovulación. (8) Los principales enfoques del tratamiento consisten en lograr la maduración del folículo dominante, su ovulación y el mantenimiento de un entorno adecuado para el futuro embrión. (1)

En las últimas décadas se ha utilizado al citrato de clomifeno como tratamiento de primera línea en la infertilidad, debido a su seguridad, efectividad, disponibilidad, costo y tolerancia. La tasa de ovulación con seis ciclos de citrato de clomifeno es de 64.2% mientras que la tasa de embarazo es de 44.8%. (9) Según un estudio prospectivo elaborado en Reino Unido se concluyó que la tasa de embarazo con citrato de clomifeno

en pacientes con SOP fue del 43%. (10) Adicionalmente, en el estudio realizado por Mei Wang en Alemania, se evidenció que el 20% de las mujeres presentaban resistencia al citrato de clomifeno. (7)

Desde el 2001, se ha incluido a los inhibidores de la aromatasas para el tratamiento de infertilidad en mujeres con síndrome de ovario poliquístico. La tasa de ovulación con el letrozol es de 83.6% y la tasa de embarazo es de 52.1%. (9) En un estudio retrospectivo de tipo cohorte realizado en la ciudad de Trujillo, Perú concluye que el promedio de folículos ováricos maduros y la frecuencia de gestación fue de 40%, siendo mayor en las mujeres expuestas al tratamiento con letrozol respecto a las mujeres expuestas a citrato de clomifeno. (6)

Para las mujeres con resistencia al tratamiento farmacológico, la multi punción ovárica laparoscópica está indicada, presentando ciclos ovulatorios después de la intervención en el 80 – 90% de las pacientes y del 60 – 70% de gestaciones. (8)

Con el fin de aportar información actualizada y relevante, el presente estudio tiene como finalidad evaluar el tratamiento por medios clínicos de infertilidad en mujeres con síndrome de ovario poliquístico. Se ha evidenciado que el uso del letrozol aumenta la tasa de embarazo en mujeres resistentes al tratamiento con citrato de clomifeno. (9)

Razón por la cual, los resultados obtenidos en la presente investigación serán considerados como un hallazgo esencial para el tratamiento y la preservación de la fertilidad femenina mediante el uso de medios clínicos no invasivos de carácter farmacológico con el fin de mejorar el estado anímico de la paciente y la expectativa del embarazo.

CAPÍTULO I: EL PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

1.1 Planteamiento del problema

El síndrome de ovario poliquístico es una enfermedad que tiene un impacto significativo en el ámbito físico y en el bienestar emocional de las mujeres. Algunas de las repercusiones comunes de SOP son los problemas de fertilidad que conducen a un estado de estrés emocional y frustración, aumentando los índices de autoestima baja, depresión y ansiedad afectando el día a día y las interacciones interpersonales. Por lo tanto, es necesario conocer y evaluar las opciones de tratamiento no invasivo para la infertilidad con el fin de lograr la reproducción y generar un impacto positivo en la vida de las mujeres con SOP que buscan embarazar.

1.2 Objetivos

1.2.1 General

Evaluar el tratamiento de la infertilidad por medios clínicos en mujeres de 25 – 45 años con infertilidad por síndrome de ovario poliquístico en el Hospital Teodoro Maldonado Carbo durante el 2015 a 2021.

1.2.2. Objetivos específicos

1. Determinar la frecuencia de embarazo en mujeres infértiles por síndrome de ovario poliquístico que necesitaron letrozol además del citrato de clomifeno.
2. Determinar la frecuencia de embarazo en pacientes infértiles por síndrome de ovario poliquístico que necesitaron drilling de ovario.
3. Estimar la influencia del índice de masa corporal en la tasa de éxito del embarazo durante el tratamiento con inductores de la ovulación en mujeres con síndrome de ovario poliquístico.

1.4 Justificación

El síndrome de ovario poliquístico es una alteración multisistémica frecuente en mujeres de edad fértil y la primera causa de infertilidad. Las mujeres con SOP tienen el doble de probabilidades de desarrollar síndrome metabólico, obesidad, resistencia a la insulina, hipercolesterolemia, afectaciones en la piel, repercusiones psiquiátricas, abortos e infertilidad. (8)

Dado que el 80% de las pacientes con SOP tienen trastorno ovulatorio y representan el 75% de la infertilidad causada por anovulación (8), es importante realizar estudios que comprueben la eficacia del tratamiento farmacológico no invasivo para la preservar su fertilidad.

Este estudio es relevante porque proporciona información de primera línea hacia la comunidad médica sobre el tratamiento de infertilidad en mujeres con SOP que buscan embarazar mediante el uso de medios clínicos no invasivos y buscando generar un impacto positivo en la reproducción. Además, actualmente no existen estudios actualizados en el Ecuador que evalúen el tratamiento de infertilidad con citrato de clomifeno y el letrozol.

CAPÍTULO 2: MARCO TEÓRICO

2.1 Definición

El síndrome de ovario poliquístico (SOP) es un trastorno metabólico y endocrinológico que afecta a mujeres de edad fértil caracterizada por disfunción ovulatoria, hiperandrogenismo y la presencia de microquistes ováricos, convirtiéndose en un desorden clínico y bioquímico heterogéneo. Su debut ocurre durante la adolescencia, mientras que en la edad fértil es considerada la causa más común de infertilidad. Su causa sigue en estudio, aunque existen pruebas que sugieren una interacción entre factores intrauterinos y extrauterinos tanto hereditarios como no hereditarios. (11)

2.2 Antecedentes

El síndrome de ovario poliquístico fue descrito en 1935 por Irving Stein y Michael Leventhal. Se describió al síndrome por la coexistencia de periodos de amenorrea y el incremento en el volumen ovárico con la presencia de múltiples quistes foliculares, que incluía la clínica de hirsutismo, infertilidad, escaso desarrollo mamario y obesidad. Las anomalías en el proceso bioquímico de la esteroidogénesis guiaron a los investigadores a pensar sobre la genética del síndrome, por lo que, en 1961, apareció una alternativa en la utilización del citrato de clomifeno para la terapia de fertilidad.

En 1980, GA Burghen y col aportan información sobre la relación entre SOP, hiperandrogenismo bioquímico y clínico y el estado de hiperinsulinemia, sugiriendo que la última es la base de la etiología del SOP. En 1994, las investigadoras Elsy Velázquez y Soaira Mendoza demostraron que las personas tratadas con metformina disminuían la resistencia a la insulina, lograban ovular y concluir el embarazo de forma exitosa, disminuyendo las complicaciones gestacionales como la diabetes, hipertensión inducida por el embarazo y abortos en primer trimestre. (12)

En el 2003, en Rotterdam, el SOP en adultos se definió en un consenso entre la “European Society of Human Reproduction and Embryology y American Society for Reproductive Medicine” que las pacientes deben cumplir con dos de tres criterios dado a que existen otras patologías que provocan oligoovulación o exceso de andrógenos e incluso ambas de forma simultánea por lo tanto deben ser excluidas. . (13)

2.3 Epidemiología

El SOP en mujeres en edad fértil tiene una frecuencia aproximada de 6 – 16% en los estudios de la población general. (13) La tasa de prevalencia en países como Europa, Australia, Asia y Estados Unidos oscila de 10% mujeres en edad reproductiva diagnosticadas con SOP basándose en los criterios de Rotterdam. (14) El SOP es la principal causa de infertilidad por anovulación representando el 70 – 80% de los casos de anovulación. (15)

En una investigación realizada en el 2017 por la Universidad Católica de Cuenca en Ecuador se obtuvo una prevalencia de ovario poliquístico de 13,3%. (16) En dicho estudio, se obtuvo una prevalencia de 4.26% de infertilidad en mujeres diagnosticadas con SOP. Actualmente, no hay estudios que presenten prevalencia a nivel de todo el Ecuador.

2.4 Fisiopatología

El SOP surge a raíz de la interacción entre factores genéticos y ambientales descritos por la hipótesis de los “dos golpes”. El “primer golpe” describe a la predisposición congénita que explica los rasgos hereditarios y variantes genéticas que afectan la función ovárica. El “segundo golpe” consiste en factores que crean un ambiente propicio para la enfermedad como la resistencia a la insulina con o sin hiperinsulinismo, síndrome metabólico y obesidad. La herencia genética del SOP se ha estimado en más del 70% de pacientes. (11)

Aproximadamente el 90% de las pacientes diagnosticadas con SOP presentan una alteración en la secreción androgénica del ovario. (17) Mientras que el 50% de los casos cursa con resistencia a la insulina, sobrepeso o aumento de hormona luteinizante. Por lo que se infiere que el hiperandrogenismo ovárico es el responsable del síndrome, mientras que la resistencia a la insulina es un factor agravante pero no esencial siendo común en la fisiopatología del síndrome. El aumento anómalo de la LH y la obesidad son factores secundarios al hiperandrogenismo e hiperinsulinismo ovárico subyacente. (11)

La fisiopatología del SOP se explica en tres pilares fundamentales:

☞ Hiperandrogenismo ovárico funcional

- ☞ Resistencia a la insulina con hiperinsulinismo y obesidad compensatoria
- ☞ Exceso en la secreción de LH

Hiperandrogenismo ovárico funcional:

- ❖ La **alteración en la regulación de la esteroidogénesis causado por las células de la teca** influye en el hiperandrogenismo ovárico funcional (HOF). La producción de estrógenos en el ovario es estimulada por la producción de andrógenos. Normalmente, en la etapa de desarrollo del folículo antral pequeño, la LH estimula la producción de andrógenos a partir del colesterol a nivel de las células de la teca para después de una serie de procesos bioquímicos mediados por el citocromo P450c17 y la hormona 17-hidroxiprogesterona en los que se obtiene androstenediona y testosterona, los cuales por medio de mecanismos paracrinos y autocrinos se dirigen a las células de la granulosa donde son utilizados como precursores para la síntesis de estrógenos. La FSH se adhiere a los receptores de la granulosa y estimula a la acción de la aromatasa para que convierta la testosterona en 17β estradiol. En el SOP, la secreción de andrógenos se da por una hiperactividad generalizada de la vía androgénica provocada por una alteración en la regulación del citocromo P450c17, causando elevación del 17-hidroxiprogesterona y consecuentemente aumentando la velocidad en la formación de andrógenos. (17)
- ❖ Otro factor que influye en el HOF es la **disfunción de las células de la granulosa**. Las células de la granulosa recubren el folículo ovárico en crecimiento y forman estrógenos a partir de andrógenos mediante el uso de la enzima aromatasa. Además, secretan péptidos y factores de crecimiento que regulan el desarrollo de los folículos y ovocitos. (18) Las células de la granulosa son estimuladas por los andrógenos quienes luego se encargaran de la transformación de los folículos primordiales a folículos primarios, siendo este el primer paso en el crecimiento y desarrollo de folículos antrales. (19) Luego, los andrógenos realizan sinergia con la FSH para inducir la expresión de los receptores de la LH en las células de la granulosa, lo que se conoce como “luteinización”, permitiendo que las células de la granulosa puedan formar progesterona en respuesta a la LH y así formar el folículo preovulatorio. (17) En el SOP, la secreción excesiva de andrógenos provoca el crecimiento de grandes cantidades de folículos pequeños que no llegan a madurar en folículos primarios y en

la luteinización temprana de folículos inmaduros, impidiendo la maduración del folículo dominante y la ovulación. (20) Además, las grandes cantidades de folículos pequeños aumentan los niveles de hormona antimulleriana, la cual es sintetizada por las células de la granulosa de los pequeños folículos. (20) Por lo tanto, el aumento de la proliferación de los folículos luteinizados más la detención en su maduración, se observan en la ecografía como un ovario poliquístico.

Resistencia a la insulina, hiperinsulinismo y obesidad compensatoria:

El 50% de mujeres con SOP presentan resistencia a la insulina y cursan con una hiperinsulinemia compensatoria. Debido a la inconsistencia de la resistencia a la insulina, este factor no explica la alteración a nivel de las células de la teca. Además, durante la adolescencia, la resistencia de insulina es muy leve. El mecanismo por el cual la resistencia de la insulina y el hiperinsulinismo compensatorio agrava el SOP es porque el ovario es sensible a la insulina, esta hormona actúa al unísono con la LH para incrementar la producción de andrógenos y estimular la luteinización prematura de las células de la granulosa aumentando sus receptores de LH en estadios muy tempranos deteniendo la maduración folicular. (17) A comparación del musculo esquelético que genera resistencia a la insulina, el ovario no lo puede hacer, por lo que es susceptible a la insulina, agravando la desregulación de andrógenos, contribuyendo a la obesidad y a la acantosis nigricans.

Exceso de secreción de LH

El primer hallazgo de laboratorio sobre el SOP clásico fue el aumento de la LH y la decadencia de la FSH, haciendo a los dos factores inicialmente responsables de la producción de andrógenos ováricos. Estudios posteriores demostraron que el exceso de LH por sí solo cause un estado de hiperandrogenismo debido a que el ovario normalmente presenta una desensibilización a la LH cuando esta se encuentra en niveles elevados. Sin embargo, el efecto protector de la desensibilización a la LH se anula cuando el ovario está expuesto a niveles altos de insulina, volviéndolo sensible y produciendo más andrógenos. (1) El incremento de los andrógenos séricos y la elevación de la biotransformación de androstenediona a estrona en la periferia causa una retroalimentación crónica negativa en el eje hipotálamo – hipófisis, disminuyendo la

liberación de FSH y LH. En cualquier caso, la relación LH: FSH aumenta a más de 2:1 en cerca del 50% de los pacientes con SOP. (13)

2.5 Manifestaciones Clínicas

El síndrome engloba un espectro amplio de manifestaciones clínicas que varían entre cada paciente en los cuales se incluye signos cutáneos de hiperandrogenismo, disfunción menstrual, ovarios poliquísticos, obesidad, resistencia a la insulina e infertilidad. Por lo tanto, el SOP presenta repercusiones de manera multisistémica al organismo de la mujer. El cuadro clínico de anovulación aumenta el riesgo de aborto y complicaciones posteriores en el embarazo.

La **disfunción menstrual** se caracteriza por presentar oligomenorrea o amenorrea, la cual es causada por una ausencia de ovulación o infrecuencia de este. Los ciclos menstruales varían entre cada paciente. Se considera patológico, a cualquier edad, que todo el ciclo menstrual dure menos de 19 días o más de 90 días. Durante el primer año post – menarquia el 75% de los ciclos menstruales varían de 21 a 45 días y el 95% de las mujeres alcanzan un ciclo menstrual adulto de 21 a 38 después de 4 años. En el SOP, la oligomenorrea o amenorrea se debe a que la secreción excesiva de andrógenos que impide la maduración folicular y que promueve la luteinización temprana de los folículos inmaduros causando que no se logre formar un folículo dominante y consecuentemente, la ovulación. (20)

Las **anomalías ováricas** que causan la apariencia del ovario poliquístico incluyen múltiples folículos pequeños, preantrales y antrales ubicados en la periférica del ovario con un mayor volumen de estroma. A nivel histológico, se evidencia esclerosis y engrosamiento de la corteza ovárica. (21)

La **infertilidad anovulatoria** es frecuente en mujeres con SOP dado a que su ovulación es poco frecuente por lo que tardan en concebir. Además, en el caso de mujeres obesas se ha evidenciado una mayor tasa de pérdida temprana del embarazo. (22) En mujeres diagnosticadas con SOP la tasa de aborto espontáneo llega a un 20 - 40% más que la población obstétrica en general. Adicional, presentan complicaciones gestacionales como diabetes mellitus gestacional, hipertensión, preeclampsia, aborto, etc. Por lo que tienen mayor riesgo a un parto prematuro. (23)

El **hiperandrogenismo** se define clínicamente por la manifestación de hirsutismo, acné, seborrea y alopecia. En el caso de las mujeres con SOP, ellas no desarrollan virilización, por lo que en el caso de que se presenten deben investigarse otras causas. El hirsutismo consiste en un exceso de vello corporal de carácter grueso y pigmentado con distribución varonil en el mentón, labio superior, alrededor de los pezones y en la parte inferior del abdomen a nivel de la línea alba. En el SOP, los ovarios aumentan la magnitud de los andrógenos séricos como la testosterona libre, la androstenediona y el sulfato de dehidroepiandrosterona, debido a la alteración en la esteroidogénesis de las células de la teca y disfunción de las células de la granulosa, causando hiperandrogenismo ovárico funcional. (24)

El SOP presenta un vínculo relacional con el **síndrome metabólico, el sobrepeso y la obesidad**. Según un informe de la “Encuesta Nacional de Examen de Salud y Nutrición” en Estados Unidos, el 43% de las pacientes con SOP presentan síndrome metabólico. (25) El aumento del tejido graso predispone al aumento en la producción de andrógenos causando hiperestimulación ovárica evidente en el SOP. Otro factor influyente en la presencia de hiperandrogenismo es la resistencia a la insulina, en la que aumenta la insulina y consecuentemente estimulan a los ovarios a incrementar la producción de más andrógenos. (26)

La **hiperinsulinemia** contribuye directamente al hiperandrogenismo debido a que aumenta la biosíntesis de andrógenos en las células de la teca ovárica e indirectamente causa disminución de la producción de globulina fijadora de hormonas sexuales por el hígado, elevando la cantidad de andrógenos séricos.

El SOP es considerado un factor de riesgo para enfermedades cardiovasculares, hígado graso no alcohólico, cáncer de endometrio, dislipidemia y apnea obstructiva debido a la obesidad. (27) Además, el SOP predispone a causar alteraciones psicosociales como depresión, ansiedad, trastornos de la alimentación como bulimia nerviosa, trastornos del sueño como hipersomnia y disfunción sexual. (28)

2.6 Diagnóstico

El diagnóstico de SOP debe ser considerado en cualquier mujer de edad reproductiva que presente alteraciones en los ciclos menstruales y síntomas de hiperandrogenismo.

Las mujeres que presenten ovarios poliquísticos en la ecografía y no presenten clínica de SOP como hiperandrogenismo o disfunción menstrual no son diagnosticadas con SOP y no necesitan una evaluación adicional. El cuadro clínico de SOP empieza en la adolescencia por lo que si existen periodos de oligomenorrea en una edad mayor a 30 años las probabilidades de tener SOP disminuyen.

Para el diagnóstico de hirsutismo se utiliza el puntaje de Ferriman – Gallwey para poder evaluar el grado de hirsutismo en el examen físico y otorgarle un puntaje. Hay que tomar en cuenta que existen una serie de limitaciones en el enfoque del puntaje dado a la manifestación de vello corporal que se da en las diferentes razas. Por ejemplo, en las mujeres mediterráneas, del sur de Asia y del Medio Oriente el vello corporal es sustancialmente mayor que en comparación a mujeres de Asia Oriental, americanas, y latinoamericanas. (11)

Criterios de Rotterdam del 2003

El diagnóstico clínico se lo establece mediante los **criterios de Rotterdam del 2003** establecidos por la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva. Para el diagnóstico de SOP, se requieren de dos o tres de los siguientes criterios.

- ☞ Oligoovulación o anovulación
- ☞ Signos bioquímicos y/o clínicos de hiperandrogenismo
- ☞ Ovarios poliquísticos evidenciados mediante ecografía.
 - Se describe la existencia de 12 o más folículos en cada ovario que midan de 2 – 9 mm de diámetro y/o que el volumen estromal ovárico se encuentre mayor a 10ml.

La cantidad de folículos ováricos y el volumen estromal disminuyen con la edad en pacientes con SOP o mujeres sanas, por lo que la “International PCOS Network” propuso criterios en la resolución ecográfica pélvica para diagnosticar SOP en mujeres con más de 40 años, en los que se incluye la presencia de ≥ 20 folículos por ovario y el volumen ovárico mayor a 10ml. (29) El síndrome de ovario poliquístico puede ser confirmado una vez que se hayan excluido otras condiciones que simulen dicha patología.

Criterios de los Institutos Nacionales de Salud de 1990 (NIH)

Existen otros criterios propuestos como los criterios de “Los Institutos Nacionales de Salud de 1990” (NIH) que describen un diagnóstico clínico sin el uso de ecografía. Se requieren los siguientes dos criterios para confirmar el diagnóstico de SOP:

- ☞ Anovulación
- ☞ Hiperandrogenismo clínico o bioquímico

Criterios de la Sociedad de Exceso de Andrógenos y Síndrome de Ovario Poliquístico del 2006. (AE-PCOS).

Se requieren dos de los siguientes criterios para el diagnóstico de SOP:

- ☞ Hiperandrogenismo clínico o bioquímico
- ☞ Disfunción ovulatoria y/o ovarios poliquísticos.

Fenotipos del Síndrome de ovario poliquístico

En el SOP se consideran cuatro fenotipos distintos que deben ser considerados para su diagnóstico.

- ☞ Fenotipo A – SOP clásico o completo: Hiperandrogenismo clínico y/o bioquímico + oligoovulación + ovario poliquístico evidenciado en ultrasonido.
- ☞ Fenotipo B – SOP clásico: Hiperandrogenismo + oligoovulación.
- ☞ Fenotipo C – SOP ovulatorio: Hiperandrogenismo clínico y/o bioquímico + morfología de ovario poliquístico en ultrasonido.
- ☞ Fenotipo D – SOP no androgénico: Oligoanovulación + morfología de ovario poliquístico en ultrasonido.

Los criterios de NIH solo incluyen fenotipos A y B, los criterios de la sociedad AE-PCOS incluyen fenotipos A, B y C mientras que los criterios de Rotterdam incluyen los cuatro fenotipos. (30)

Estudios de laboratorio

En mujeres que presenten signos de hiperandrogenismo y/o oligomenorrea se sugiere pedir pruebas de laboratorio como:

- ✓ **Testosterona total sérica** cuyo límite superior normal en mujeres es de 45 – 60 ng/dL. En caso de presentar niveles mayores de 150 ng/dL se necesita indagar otras causas más graves de hiperandrogenismo.
- ✓ **Testosterona libre:** Es considerado la prueba más sensible para definir hiperandrogenismo, sin embargo, las pruebas en las que se mide la testosterona en los laboratorios no son confiables, por lo que se prefiere medir la testosterona total y la globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG). Si la medición directa de SHBG en mujeres con SOP es anormalmente baja, este es considerado un factor de riesgo para un fenotipo más grave de SOP. (31)
- ✓ **Sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEA):** No se lo utiliza de forma rutinaria para el diagnóstico debido a que el aumento leve de la hormona no afecta el manejo del SOP. Sin embargo, si sus valores son extremadamente altos debe valorarse la posibilidad de un carcinoma adrenocortical. Sus valores normales son: 130 – 980 ng/dL.
- ✓ **Androstenediona:** Su papel en la evaluación del SOP y/o hirsutismo sigue en estudio, sin embargo, su medición es utilizada para confirmar el hiperandrogenismo. (32) Sus valores normales son: 20 – 250 ng/dL.
- ✓ **17 – hidroxiprogesterona sérica:** La medición debe realizarse en la fase folicular temprana en pacientes con sospecha de SOP para descartar hiperplasia suprarrenal congénita. En el caso no presentar ciclos menstruales, se debe realizar la medición un día al azar.
- ✓ **Pruebas complementarias para descartar causas de amenorrea:** Incluir en el panel bioquímico hormonas como la gonadotropina coriónica humana, hormona estimulante de tiroides, prolactina y hormona estimulante del folículo. No es criterio diagnóstico medir la relación de LH y FSH debido a que sus valores oscilan durante todo el ciclo menstrual y a su vez se afecta si ocurre alguna ovulación reciente.

No se deben realizar las pruebas de laboratorio como andrógenos y niveles hormonales en pacientes que estén tomando anticonceptivos hormonales, metformina y espironolactona ya que se interpretarían erróneamente. Por eso, se sugiere que las

pacientes dejen de tomar su medicación por al menos cuatro a seis semanas antes de medir los andrógenos séricos.

Estudios de imagen

El ultrasonido transvaginal se realiza en mujeres con sospecha clínica de SOP para determinar si tienen morfología de ovario poliquístico. Sin embargo, si la paciente tiene oligomenorrea o amenorrea y evidencia de hiperandrogenismo y a su vez se han descartado otras causas distintas al SOP, la paciente cumple con el criterio de SOP y no es necesaria la confirmación con ecografía. Los criterios de Rotterdam incluyen la evidencia de 12 o más folículos en cualquiera de los ovarios que midan de 2 a 9 mm de diámetro y/o un volumen ovárico mayor a 10ml. Es recomendable utilizar la ecografía transvaginal en vez de la abdominal. En varias ocasiones, las mujeres son diagnosticadas con SOP por hallazgos accidentales de ovarios quísticos mediante un ultrasonido pélvico u otras imágenes abdominales. Los hallazgos ecográficos o radiográficos son hallazgos inespecíficos, si no se acompaña de clínica y evidencia de oligomenorrea e hiperandrogenismo, no es diagnóstico de SOP. (33)

2.7 Tratamiento

Las pautas clínicas de la Sociedad Endocrina (34) y las pautas internacionales para la evaluación y el manejo de SOP establecen el siguiente tratamiento.

Como objetivos se busca:

- Mejora de clínica androgénica
- Manejo de anomalías metabólicas como obesidad, síndrome metabólico, diabetes mellitus tipo II y enfermedad cardiovascular.
- Prevención de la hiperplasia endometrial y el carcinoma de endometrio consecuente a anovulación crónica.
- Anticoncepción indicada en mujeres que no buscan embarazo, debido a la oligomenorrea y ovulación intermitente.
- Inducción de ovulación en mujeres que buscan el embarazo.

Tratamiento no farmacológico

Antes de iniciar un tratamiento farmacológico es necesario realizar modificaciones del estilo de vida como la reducción del peso corporal mediante dieta nutricional y ejercicio físico para las que presentan sobrepeso u obesidad. Es necesario realizar cambios conductuales como dejar de fumar y reducir la ingesta de alcohol. El cambio en el estilo de vida mejora el hiperandrogenismo y la resistencia a la insulina favoreciendo la ovulación para quienes buscan el embarazo. La obesidad presenta una relación con la anovulación y un efecto reducido ante el tratamiento de fertilidad. Por otro lado, en mujeres que han perdido peso ocurre una disminución simultánea de testosterona sérica, reanudándose la ovulación y por ende el embarazo. Estudios exponen que ocurre una reducción significativa del 45% en los niveles de LH cuando hay pérdida de peso y una disminución del 40% de insulina en ayunas. (35)

Por lo que se recomienda perder peso de forma modesta de aproximadamente 5 a 10% del peso corporal con una dieta hipocalórica de 1 000 – 1 500 kcal/día. En casos de obesidad mórbida se sugiere la cirugía bariátrica. (35)

Tratamiento farmacológico

Anticonceptivos orales combinados

Para mujeres que no desean embarazar, el tratamiento de primera línea se basa en anticonceptivos orales combinados de estrógeno y progestina (AOC) para controlar el hiperandrogenismo, disfunción menstrual y proporcionar anticoncepción. Los AOC se encargan de regularizar los ciclos menstruales, reducir la concentración de andrógenos y adelgazar el endometrio, suprimen la secreción de gonadotropinas, disminuyen los andrógenos ováricos. La progesterona disminuye el efecto proliferativo del endometrio causado por los estrógenos, lo antagoniza y con esto la reducción de hiperplasia endometrial causada por el estrógeno sin oposición. (13) Para el uso de AOC es necesario evaluar factores de riesgo de tromboembolismo venoso (TEV) como obesidad, edad y antecedentes familiares de TEV. En mujeres mayores de 40 años, $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$ tienen riesgo alto de TEV. Las alternativas del tratamiento hormonal con la terapia de progestina cíclica, terapia de progestina continua o dispositivo intrauterino liberador de progestina.

- Anticonceptivos combinados que contengan progestinas con propiedades antiandrogenicas como: acetato de ciproterona, dienogest, drospirenona y acetato de clormadinoma. Estos fármacos se unen a los receptores de dihidrotestosterona, inhiben la 5 alfa reductasa, inhiben la síntesis de gonadotropinas y reducen la esteroidogénesis.
 - Acetato de ciproterona: 25 – 100 mg/día administrado vía oral.
- AOC: 20mcg de etinilestradiol combinado con un progestágeno como la noretindrona o el acetato de noretindrona
- Terapia de progestina cíclica: No disminuyen los síntomas de hirsutismo ni acné, tampoco proporciona anticoncepción.
 - Acetato de medroxiprogesterona de 5 – 10 mg VO durante 10 a 14 días cada 1 o 2 meses.
 - Progesterona micronizada 200mg VO todas las noches por 12 días.
- Terapia continua de progestina: noretindrona 0.35mg diarios. Presenta efecto protector de hiperplasia endometrial y anticoncepción.
- DIU liberador de levonorgestrel.

Antiandrógenos:

Los antiandrógenos deben usarse en conjunto con anticonceptivos confiables dado a que existe un riesgo teratógeno de prevenir la formación de los genitales externos masculinos durante el embarazo temprano. Si la paciente después de 6 a 12 meses no está satisfecha con la clínica de hirsutismo que presenta a base de la monoterapia con AOC se agrega espironolactona dos veces al día en una dosis de 50 a 100mg. La espironolactona es un inhibidor competitivo de los receptores androgénicos e inhibe de forma directa la 5 α reductasa. Su prescripción no es de uso prolongado debido a que presenta una acción como diurético ahorrador de potasio aumentando el potasio sérico y causando efectos adversos. Otros antiandrógenos son la finasterida, encargada de inhibir la 5 α reductasa bloqueando la conversión de testosterona a dihidrotestosterona, se recomienda una dosis de 5mg. (13)

Sensibilizadores de insulina

La metformina, una biguanida, reducen los niveles de insulina en mujeres con SOP. Además, se ha evidenciado una reducción en la formación de andrógenos ováricos, reduciendo concentraciones testosterona libre y restablecimiento la ovulación. (33) Su mecanismo de acción consiste en reducir la resistencia a la insulina mediante modificaciones en las vías metabólicas de la glucosa, primero disminuye la gluconeogénesis hepática y la absorción intestinal de la glucosa, segundo aumenta la sensibilidad de la insulina en la periferia aumentando la captación de glucosa periférica y glucólisis. Además, disminuye la glucosa posprandial y en ayunas, reduce los LDL y aumenta las HDL. (36) Según estudios, la metformina ejerce efecto a nivel de los ovarios en mujeres con SOP reduciendo la acción de la enzima aromatasa y disminuyendo la actividad de las células de la granulosa. (35) En pacientes obesas y delgadas diagnosticadas con SOP, la metformina disminuye la actividad del CYP 17, e inhibiendo directamente la producción de androstenediona, disminuyendo las concentraciones intraováricas de andrógenos. (37)

La dosis de metformina en SOP consiste en 500mg tres veces al día durante 4 a 6 meses. (38) Para pacientes embarazadas, el uso continuo de la metformina y la duración del tratamiento depende cada caso y el juicio clínico. (35)

Las tiazolidinedionas como la glitazona, aumentan el metabolismo de la glucosa y los lípidos, aumentando la adiponectina y sensibilidad de la insulina. Los adipocitos aumentan su almacenamiento con ácidos grasos y disminuye los ácidos grasos libres causando una elevación en la utilización de glucosa y síntesis de glucosa hepática. Existen estudios que demuestran una mejora en el cuadro de hiperandrogenismo y resistencia de la insulina en SOP debido a su efecto en reducir los niveles de factor de crecimiento de la insulina -1. (35)

Inductores de la ovulación

En las últimas décadas se ha utilizado al citrato de clomifeno como fármaco de primera línea en el tratamiento de la infertilidad, debido a su seguridad, efectividad, disponibilidad, costo y tolerancia. El citrato de clomifeno es un inductor de la ovulación, actúa como un modulador selectivo de los receptores del estrógeno, causando efectos

agonistas y/o antagonistas dependiendo del tejido receptor. (39) Su efecto anti estrogénico consiste en la unión a los receptores de estrógeno a nivel de hipotálamo, desplazando al estrógeno endógeno, estimulando la secreción de la GnRH y aumentando la liberación de FSH y LH por la hipófisis. (40) La tasa de ovulación con el citrato de clomifeno es de 64.2% y la tasa de embarazo de 43%. (41) El tratamiento con citrato de clomifeno debe ser individual y debe iniciarse entre el 3 y 5to día de cada ciclo a una dosis inicial de 50mg diarios durante cinco días continuos, sea con menstruación espontánea o inducida. Si no ocurre ovulación en el primer ciclo de tratamiento, la dosis aumenta a 100mg. Posteriormente, la dosis se aumenta 50mg hasta una dosis máxima de 150mg. Una vez que se logre la ovulación, se debe continuar con la misma dosis durante 4 a 6 ciclos. (39) Si la paciente cursa con hiperinsulinemia, se debe usar una terapia combinada con metformina para aumentar la tasa de embarazo en un 70%. Si se utiliza como monoterapia, la tasa de embarazo es del 30%. (42) Adicional, cuando se indica clomifeno es recomendable el uso de progesterona micronizada vía vaginal 100mg cada 12 horas como soporte de la fase lútea. (40) Si no se consigue embarazo después de 3 a 6 ciclos, se debe cambiar la terapia.

Desde el 2001 se ha incluido a los inhibidores de la aromatasa para el tratamiento de fertilidad en mujeres con SOP. El letrozol se encarga de bloquear la conversión de testosterona y androstenediona a estradiol y estrona respectivamente. Como consecuencia ocurre una retroalimentación hacia el hipotálamo desencadenando un aumento compensatorio de la secreción de la GnRH y subsecuentemente la liberación de FSH y LH. Estas hormonas promueven el crecimiento folicular y la ovulación. La tasa de ovulación con el letrozol es de 83.6% y la tasa de embarazo es de 61%. (41) Su dosis inicial es de 2.5mg diarios entre el tercer y séptimo día de cada ciclo. Si el ciclo es ovulatorio, pero no se ha producido el embarazo, se debe utilizar la misma dosis en el próximo ciclo. Si no ocurre ovulación, la dosis debe aumentarse a 5mg/día, los días 3 a 7 del ciclo, con una dosis máxima de 7.5mg/día. (40)

Las posibles ventajas que tiene el letrozol sobre el citrato de clomifeno consisten en una alta tasa de desarrollo mono folicular, una vida media más corta disminuyendo el riesgo de teratogenicidad, no presenta efectos anti estrogénicos directos sobre el endometrio

debido a la ausencia de bloqueo de los receptores de estrógeno periféricos y la vida media más corta y por último niveles más bajos de estradiol en suero. (40)

Perforación ovárica laparoscópica o también llamado “drilling ovárico”

Para las pacientes que no respondieron al tratamiento farmacológico con citrato de clomifeno o letrozol, el drilling ovárico es una opción quirúrgica como tratamiento de segunda línea. (43) La perforación ovárica reduce la secreción ovárica androgénica causando una elevación en la secreción de LH y FSH. A su vez, el ovario de forma positiva a la estimulación de gonadotropinas endógenas después de electrocoagular los quistes ováricos, favoreciendo el crecimiento del folículo ovárico dominante y su ovulación. La multipunción ovárica laparoscópica consiste en realizar de 4 a 10 punciones en cada ovario con 4 a 10mm de profundidad. Las desventajas de la perforación ovárica incluyen riesgo quirúrgico, formación de adherencias y fallo ovárico prematuro. (44) Se recomienda el drilling de ovario en pacientes con resistencia al citrato de clomifeno y letrozol. La ovulación ocurre en aproximadamente el 80% de las pacientes después del drilling ovárico. (43)

CAPÍTULO III: METODOLOGÍA

3.1 Materiales y métodos

Se elabora un estudio retrospectivo, observacional, transversal y descriptivo que involucra a pacientes de 25 a 45 años con diagnóstico de Síndrome de Ovario poliquístico (CIE 10 E282) e infertilidad (CIE 10 N97) que consultaron al servicio de ginecología – obstetricia en el Hospital Teodoro Maldonado Carbo (HTMC) durante el periodo del 2015 al 2021 con el fin de concebir embarazo mediante el uso de citrato de clomifeno y letrozol.

La información fue obtenida mediante la revisión de historias clínicas, reportes ecográficos y pruebas complementarias registradas en el sistema AS-400 del HTMC. Las variables fueron medidas dependiendo del resultado de la prueba de embarazo según el número de ciclos del tratamiento y el fármaco utilizado.

Ninguna entidad fue participe en el financiamiento del estudio, dado a que es de carácter voluntario y sin fines de lucro. A demás, presenta aprobación por parte del departamento de docencia e investigación del HTMC.

3.2 Población de estudio

Para evaluar el tratamiento de infertilidad secundaria a síndrome de ovario poliquístico, se seleccionaron mujeres entre 25 a 45 años diagnosticadas con SOP e infertilidad atendidos por consulta externa que se encontraban recibiendo tratamiento con citrato de clomifeno o letrozol.

3.2.1. Criterios de inclusión:

- Mujeres entre 25 a 45 años.
- Pacientes que consultaron al servicio de ginecología – obstetricia en el HTMC en el periodo de enero del 2015 a diciembre del 2021.
- Pacientes diagnosticadas con síndrome de ovario poliquístico (CIE 10 E282) mediante los criterios del consenso de Rotterdam del 2003 e infertilidad (CIE 10 N97) que estén en tratamiento con citrato de clomifeno o letrozol.
- Pacientes diagnosticadas con síndrome de ovario poliquístico e infertilidad que se hayan realizado drilling ovárico.
- Pacientes que hayan cumplido con el tratamiento médico completo.

3.2.2 Criterios de exclusión:

- Pacientes que presenten coexistencia de alguna enfermedad agregada además del síndrome de ovario poliquístico.
- Pacientes que se encuentren en tratamiento con hormona gonadotropina coriónica humana.
- Pacientes que tengan complicaciones a nivel de trompas de Falopio o anomalías estructurales en útero.
- En las pacientes con tratamiento previo de citrato de clomifeno se espera un periodo sin tratamiento de tres meses antes de iniciar el ciclo con letrozol para eliminar cualquier efecto postratamiento.

3.2.3 Universo

La base de datos del estudio está conformada por 348 pacientes con diagnóstico de SOP e infertilidad que acudieron al servicio de ginecología – obstetricia durante el periodo del 2015 al 2021 y de los cuales se descartaron 221 por presentar enfermedades adicionales, alteraciones estructurales en útero y anomalías en trompas de Falopio, recibir tratamiento con hormona gonadotropina coriónica humana y presentar historias clínicas incompletas. Como consecuencia, se obtiene una población de 127 pacientes que cumplen todos los criterios de inclusión.

No hay cálculo muestral debido a que la población de pacientes con SOP e infertilidad que reciben tratamiento con inductores de ovulación es reducida, por lo tanto, se utiliza toda la población.

3.3 Análisis estadístico

La base de datos fue proporcionada por el servicio de estadística del HTMC y luego tabulada en una hoja de cálculo de Microsoft Excel según todas las variables del estudio y cumpliendo los criterios de inclusión y exclusión. Una vez culminada, fue exportada a la aplicación IBM SPSS versión 29.0 para el análisis estadístico.

Se realizaron pruebas de estadística descriptiva en la cual se calcularon frecuencias y porcentajes de las variables categóricas y numéricas.

3.4 Operacionalización de variables

Tabla 1. Variable de estudio

Variable	Definición	Dimensión	Indicador
Síndrome de ovario poliquístico	Definida por la presencia de 2 o 3 criterios de Rotterdam	Categórica Nominal Dicotómica	<ul style="list-style-type: none"> • Oligoovulación o anovulación. • Signos clínicos y/o bioquímicos de hiperandrogenismo • Ovarios poliquísticos mediante ecografía.

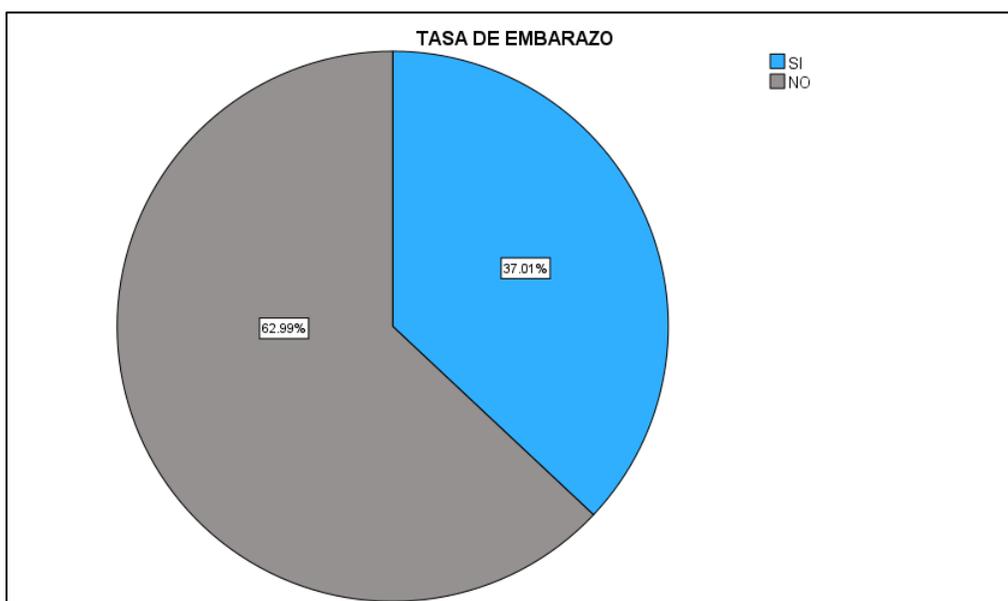
Tabla 2. Variables asociadas al desenlace

Variabes	Definición	Dimensión	Indicador
IMC	Definida por el peso y talla del paciente mediante la fórmula (peso / talla ²) evidenciado en la historia clínica.	Categórica Ordinal Politómica	Peso estándar: 18.5 – 24.9 kg/m ² Sobrepeso: 25 – 29.9 kg/m ² Obesidad tipo 1: 30 – 34.9 kg/m ² Obesidad tipo 2: 35 – 39.9 kg/m ² Obesidad tipo 3: ≥40 kg/m ²
Tasa de embarazo	Definida por el resultado positivo de embarazo evidenciado en la historia clínica	Categórica nominal politómica	Embarazo No embarazo
Citrato de clomifeno	Fármaco agonista – antagonista de los receptores estrogénicos considerado un inductor ovulatorio.	Categórica nominal dicotómica	SI NO
Letrozol	Fármaco inhibidor selectivo de la enzima aromatasa, considerado como inductor ovulatorio.	Categórica nominal dicotómica	SI NO

Drilling ovárico	Definida por la intervención quirúrgica de la multi punción ovárica laparoscópica	Categórica nominal dicotómica	SI NO
-------------------------	---	-------------------------------	----------

3.5 Representación estadística de los resultados

De las 127 mujeres con SOP e infertilidad se determinó que la tasa de embarazo independientemente del tratamiento fue de un total de 47 pacientes (37.01%). Mientras que, 80 pacientes (62.99%) no embarazaron con ningún tipo de tratamiento farmacológico o quirúrgico. (ver **Figura 1**).



FUENTE: Pulido Naranjo Andrea Cristina, base de datos Hospital Teodoro Maldonado Carbo 2015 – 2021.

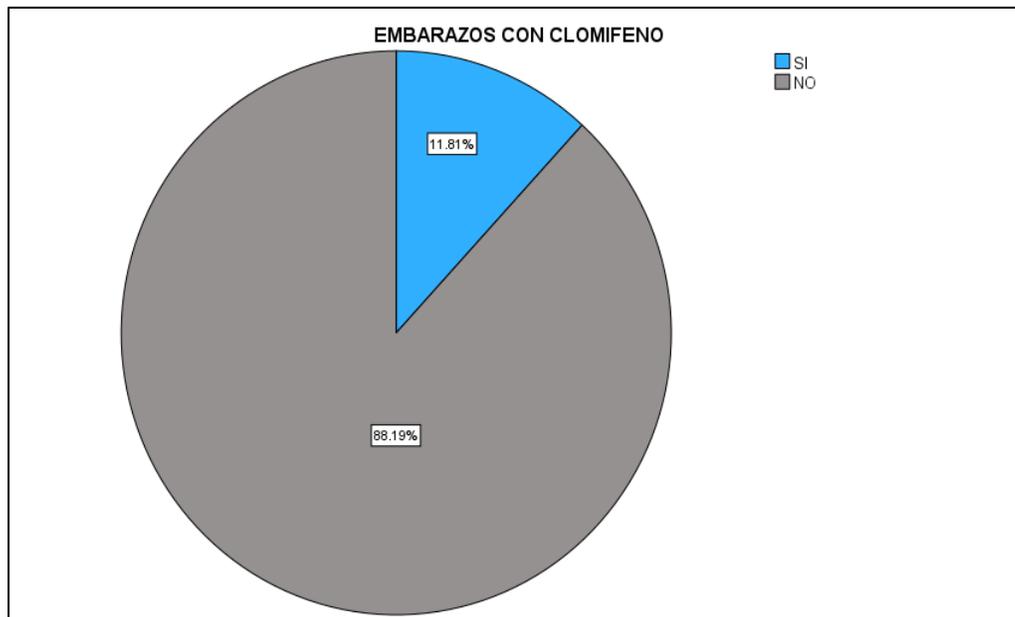
Figura 1. Tasa de embarazo en pacientes con SOP independientemente del tipo de tratamiento.

Se observó que de las 127 mujeres que recibieron tratamiento farmacológico con citrato de clomifeno, 15 pacientes embarazaron (11.81%), mientras que las 112 mujeres restantes (88.2%) no embarazaron con este tratamiento. (Ver **Tabla 3**). Representación porcentual de tasa de embarazo con citrato de clomifeno (ver **figura 2**).

EMBARAZOS CON CLOMIFENO				
	Frecuencia	%	% válido	% acumulado
SI	15	11.8	11.8	11.8
NO	112	88.2	88.2	100.0
Total	127	100.0	100.0	

FUENTE: Pulido Naranjo Andrea Cristina, base de datos Hospital Teodoro Maldonado Carbo 2015 – 2021.

Tabla 3 Tasa de embarazos en pacientes con SOP en tratamiento con citrato de clomifeno.



FUENTE: Pulido Naranjo Andrea Cristina, base de datos Hospital Teodoro Maldonado Carbo 2015 – 2021.

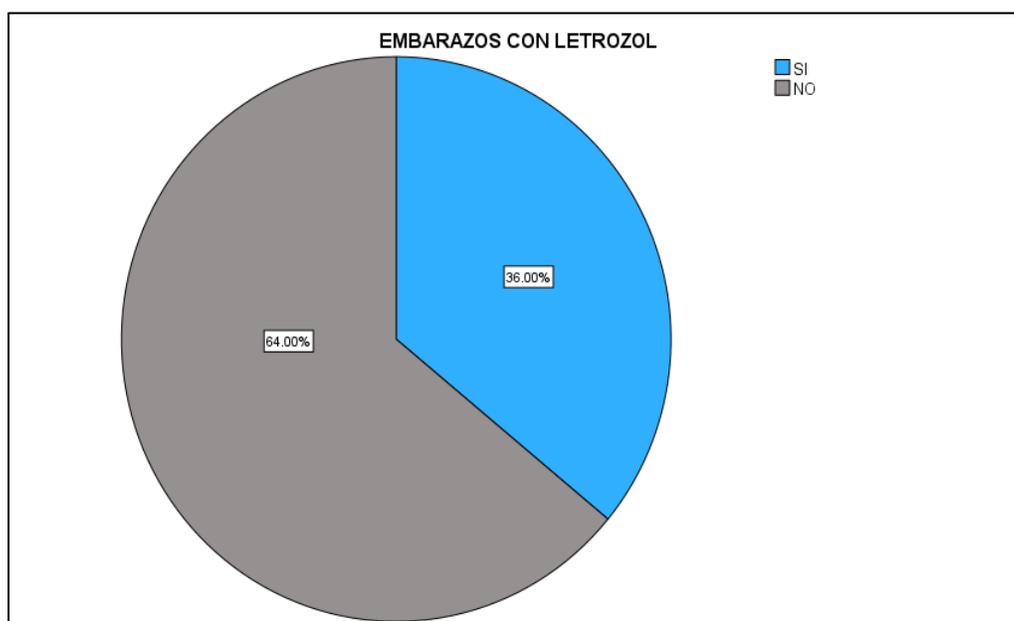
Figura 2. Tasa de embarazo en pacientes con SOP en tratamiento con citrato de clomifeno.

En el caso de 75 mujeres que recibieron tratamiento farmacológico con letrozol, se obtuvo que 27 pacientes (36%) embarazaron, mientras que las 48 mujeres restantes (64%) no embarazaron. Las demás 37 mujeres resistentes al citrato de clomifeno no continuaron con el tratamiento de letrozol debido a falta de recursos. (Ver **Tabla 4**). Representación porcentual de tasa de embarazo con letrozol (ver **Figura 3**).

EMBARAZOS CON LETROZOL				
	Frecuencia	%	% válido	% acumulado
SI	27	21.3	36.0	36.0
NO	48	37.8	64.0	100.0
Total	75	59.1	100.0	

FUENTE: Pulido Naranjo Andrea Cristina, base de datos Hospital Teodoro Maldonado Carbo 2015 – 2021.

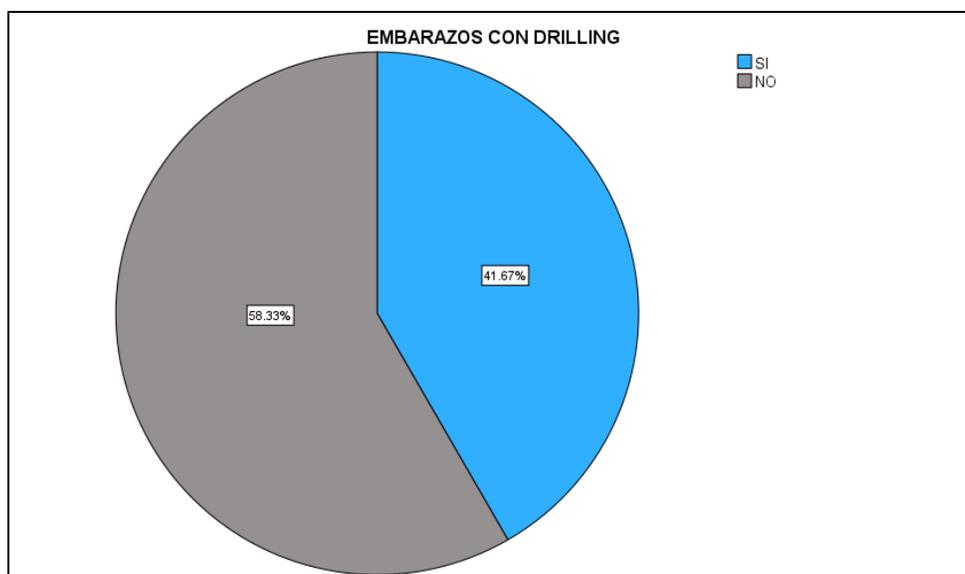
Tabla 4. Tasa de embarazos en pacientes con SOP en tratamiento con letrozol.



FUENTE: Pulido Naranjo Andrea Cristina, base de datos Hospital Teodoro Maldonado Carbo 2015 – 2021.

Figura 3. Tasa de embarazo en pacientes con SOP en tratamiento con letrozol.

Con respecto al drilling ovárico se obtuvo que de 12 pacientes que se intervinieron quirúrgicamente, 5 pacientes (41.67%) con fracaso al citrato de clomifeno y letrozol, embarazó. Las 36 mujeres resistentes al citrato de clomifeno y letrozol no desearon ser intervenidas. (Ver **figura 4**)



FUENTE: Pulido Naranjo Andrea Cristina, base de datos Hospital Teodoro Maldonado Carbo 2015 – 2021.

Figura 4. Tasa de embarazo en pacientes con SOP mediante drilling ovárico.

Durante el estudio, 127 pacientes empezaron el tratamiento con citrato de clomifeno de las cuales 15 embarazaron y 112 no embarazaron. Luego de las 112 mujeres que no respondieron al citrato de clomifeno, 75 mujeres continuaron con el tratamiento de letrozol, donde 27 pacientes embarazaron y 48 no embarazaron. Las otras 37 no continuaron con el tratamiento. Posteriormente, sólo 12 mujeres de las 48 que no embarazaron con el letrozol, se realizaron el drilling ovárico y 5 lograron embarazarse con la intervención quirúrgica, mientras que las 36 mujeres restantes no se realizaron el procedimiento. (ver **Tabla. 5**)

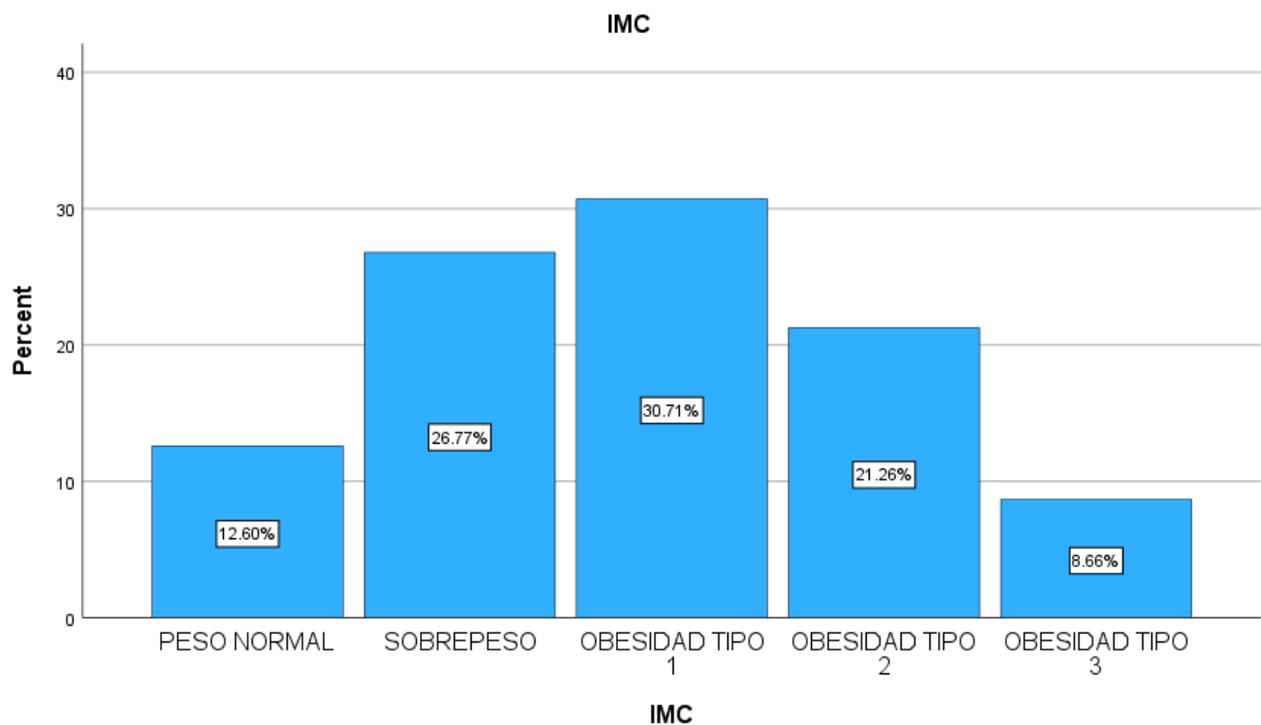
	Pacientes que recibieron tratamiento	Embarazos	No embarazos
Citrato de clomifeno	127	15	112
Letrozol	75	27	48
Drilling ovárico	12	5	7

FUENTE: Pulido Naranjo Andrea Cristina, base de datos Hospital Teodoro Maldonado Carbo 2015 – 2021.

Tabla 5. Resumen del número de pacientes que recibieron tratamiento para infertilidad y su tasa de embarazo.

Se analizó la frecuencia del índice de masa corporal en mujeres con síndrome de ovario poliquístico describiendo que el 12.6% se encuentra dentro de un peso normal, el 26.8% tiene sobrepeso, el 30.7% cursa con obesidad tipo 1 siendo este el más frecuente

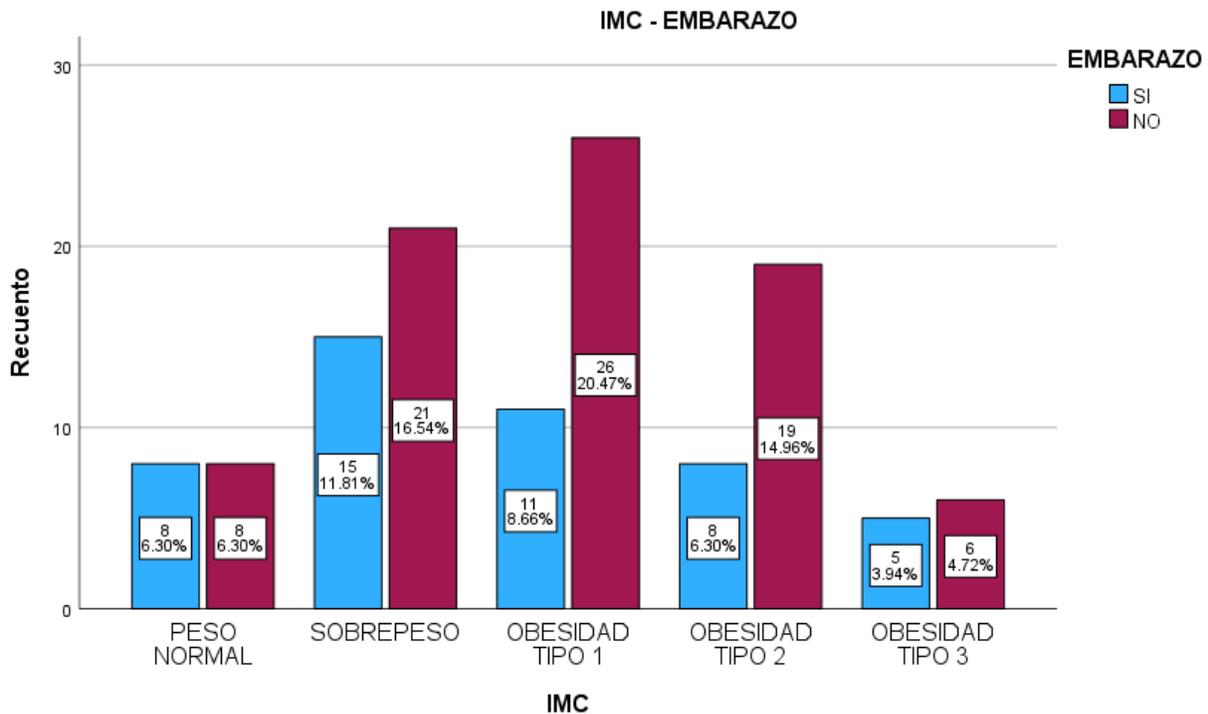
mientras que el 21.3% tiene obesidad tipo 2 y el 8.7% con obesidad tipo 3. (Ver **ilustración 1**)



FUENTE: Pulido Naranjo Andrea Cristina, base de datos Hospital Teodoro Maldonado Carbo 2015 – 2021.

Ilustración 1. Frecuencia de IMC en mujeres infértiles secundario a síndrome de ovario poliquístico.

El índice de masa corporal y la tasa de embarazo en mujeres con síndrome de ovario poliquístico presentan una relación inversamente proporcional. (Ver **ilustración 2**) En el caso de las pacientes con un peso normal, este no repercute en la tasa de embarazo donde se observa que ambos valores son similares. Por otro lado, cuando el IMC va aumentando y la paciente presenta sobrepeso, obesidad tipo 1 y obesidad tipo 2, disminuyendo constantemente la tasa de embarazo. Debido a la poca cantidad de pacientes con obesidad tipo 3 en la muestra de estudio, el porcentaje de embarazo y el IMC son similares.



FUENTE: Pulido Naranjo Andrea Cristina, base de datos Hospital Teodoro Maldonado Carbo 2015 – 2021.

Ilustración 2. Relación de IMC con la tasa de embarazo en pacientes con SOP que reciben tratamiento para la infertilidad.

3.6 Discusión

El presente estudio evaluó el tratamiento de infertilidad secundario a síndrome de ovario poliquístico en mujeres que recibieron citrato de clomifeno o letrozol para lograr el embarazo. De 127 pacientes evaluados, el 37,01% de las pacientes lograron embarazar independientemente del tratamiento farmacológico o mediante el drilling de ovario. De los 47 embarazos se evidenció que el uso del citrato de clomifeno tiene una tasa de embarazo del 11.81% y que del 88.09% de mujeres que no embarazaron, el 36% necesitó letrozol para concebir el embarazo. Tomando en cuenta que de las 112 mujeres que no embarazaron con citrato de clomifeno, solo 75 continuaron con el tratamiento de letrozol.

Durante muchos años, el tratamiento con citrato de clomifeno ha sido considerado la primera línea de tratamiento para la inducción de la ovulación en el síndrome de ovario poliquístico. Según Kallol Kumer Roy en Nueva Delhi, India, la tasa de embarazo del citrato de clomifeno (n=106) fue de 26.4% mientras que las que recibieron tratamiento

con letrozol (n=98) fue de 43.8%. (45) A diferencia de nuestro estudio en la que se obtuvo una tasa de embarazo con citrato de clomifeno de 11.81% (n= 127) y con letrozol de 36% (n=75).

De acuerdo con S. Thomas no hay diferencia significativa en la tasa de embarazo entre el letrozol (16.3% n=43) y citrato de clomifeno (12.2% n=49). (46) En Ecuador, se realizó un estudio del tratamiento de infertilidad con citrato de clomifeno donde se obtuvo una tasa de embarazo de 26% (n=59). (47) En el estudio de Kallol se obtuvo una mayor tasa de embarazo con citrato o letrozol respectivamente a comparación del presente estudio, esto puede ser ocasionado por la diferencia entre la raza étnica, población demográfica, el IMC de las pacientes, adherencia al tratamiento, el número de muestra o debido a los criterios de inclusión/exclusión. Por otro lado, los resultados del presente estudio y el de Kaloll Kumer, se asemejan entre sí, validando que el citrato de clomifeno aumenta la tasa de embarazo pero que el letrozol incrementa aún más la posibilidad de embarazo en mujeres con resistencia al citrato de clomifeno. Una posible explicación del mayor éxito que tiene el letrozol en la tasa de ovulación y embarazo se puede deber según Legro et. que durante la fase luteínica ocurre una disminución en los niveles de estradiol sérico y un incremento de progesterona, probablemente a la inhibición sostenida de la aromatasa en la fase lútea. (46)

Respecto al tratamiento quirúrgico, en el presente estudio se obtuvo que, de las 48 pacientes con resistencia al citrato de clomifeno y letrozol, sólo 12 mujeres se realizaron la intervención quirúrgica donde se obtuvo que el 41.67% logró embarazar. Las 36 pacientes restantes no fueron intervenidas. Según E. Debras, el 47.4% (n=137) de mujeres lograron embarazar después de la intervención. (48) Ambos resultados se asemejan entre sí, pero cabe mencionar que, en nuestro estudio, el drilling de ovario fue evaluado como última opción terapéutica en las que el citrato de clomifeno y el letrozol no realizaron efecto, mientras que en el de E. Debras, su muestra global fue sometida a una intervención quirúrgica. Existe evidencia favorable sobre el uso del drilling ovárico laparoscópico en el aumento de la tasa de ovulación en pacientes que han fallado con el tratamiento farmacológico con los inductores de ovulación. Sin embargo, este continúa siendo una opción terapéutica invasiva que involucra complicaciones adicionales

quirúrgicos como el riesgo de adherencias, disminución de la reserva o hiperestimulación ovárica.

El síndrome de ovario poliquístico presenta una relación estrecha con el sobrepeso y obesidad. La influencia del IMC $> 25 \text{ kg/m}^2$ repercute a nivel de la ovulación y consecuentemente en la disminución de la tasa de embarazo. En nuestro estudio, se observa una relación inversamente proporcional, en la que se obtuvo que mientras mayor sea el IMC, la tasa de éxito del embarazo disminuirá. En las pacientes con peso normal no hay efecto sobre la tasa de embarazo, mientras que en mujeres con sobrepeso y obesidad tipo 1, 2 y 3 el éxito de embarazo disminuía progresivamente. Según Helard Manrique, la obesidad contribuye a la anovulación además del SOP, mostrando que la probabilidad de ser infértil tiene una relación 3:1 a comparación de mujeres con peso normal. (49) Legro Richard, en Estados Unidos, determinó que la tasa de embarazo disminuye con un IMC superior a 29 kg/m^2 , (50) cuyo resultado se asemeja al presente estudio comprobando que la infertilidad ovulatoria también guarda una estrecha vinculación con el sobrepeso y obesidad. Laclaustra Gimeno et reporta que el SOP es independiente de la obesidad y de la diabetes, aunque esta puede agravarse. (51) En un estudio de prevalencia realizado en Ecuador, se encontró que el 30% de mujeres con SOP presentan sobrepeso y el 10% con obesidad tipo 1. (52)

CAPÍTULO IV: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

4.1 Conclusiones

El tratamiento farmacológico con letrozol aumenta la tasa de embarazo en pacientes diagnosticadas con infertilidad por síndrome de ovario poliquístico en las que el tratamiento con citrato de clomifeno no funcionó. El 88.09% de pacientes que no embarazaron utilizando citrato de clomifeno necesitaron letrozol. La tasa de embarazo con letrozol fue de 36% mientras que la del citrato de clomifeno que fue de 11.81%. En el caso de las pacientes con intervención laparoscópica de drilling ovárico se obtuvo un 41.67% de embarazos, aumentando la probabilidad de embarazo en pacientes refractarias al tratamiento farmacológico, sin embargo, debido a las complicaciones que presenta, debe ser utilizado como última opción terapéutica. Con respecto a la influencia del IMC sobre la tasa de embarazo, se concluyó que la obesidad presenta una relación inversamente proporcional con la tasa de éxito del embarazo.

4.2 Recomendaciones

Una vez concluido el estudio, se recomienda realizar un plan nutricional con el aporte calórico individualizado para mantenerse en un peso ideal con el fin de prevenir posibles complicaciones que tienen el sobrepeso y la obesidad en el síndrome de ovario poliquístico y la infertilidad. A demás, para que los inductores de la ovulación presenten efectos positivos sobre la fertilidad es necesario disminuir el IMC. Como se demuestra en el estudio, la tasa de embarazo disminuye cuando el IMC de las mujeres aumenta, por lo que es imprescindible recordar que los factores nutricionales en pacientes con SOP influyen en la fertilidad de la mujer. Por consiguiente, es necesario implementar el protocolo en escalera para el tratamiento de la infertilidad por síndrome de ovario poliquístico empezando con citrato de clomifeno debido a ventajas y costos que ofrece el fármaco, adicionalmente, si la terapia no tiene éxito en el embarazo, el tratamiento debe cambiarse con letrozol. Si dicho tratamiento no presenta resultados positivos, se debe acudir a la intervención quirúrgica de drilling de ovario.

Se sugiere realizar estudios de cohorte en los que se evalúen dos grupos muestrales diferentes y que cada grupo sea tratado con citrato de clomifeno o letrozol respectivamente para poder evaluar la eficacia de cada uno. También se debería realizar

un estudio que evalúe el tratamiento con ambos fármacos simultáneamente debido a que en otros países la terapia ha sido un éxito. Finalmente, se debería realizar un estudio prospectivo multicéntrico para poder evaluar la eficacia del tratamiento de ambos fármacos dependiendo del IMC de las pacientes y la tasa de éxito del embarazo en cada una.

Bibliografía

1. Silva R. Elsevier. [Online].; 2010.. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-medica-clinica-las-condes-202-articulo-sindrome-ovario-poliquistico-e-infertilidad-S0716864010705496#bib0005>.
2. Rios-González SRGOyCM. Características clínicas y epidemiológicas del Síndrome de Ovario Poliquístico. [Online].; 2020.. Disponible en: https://docs.bvsalud.org/biblioref/2021/10/1292567/ao2_salud_e-1.pdf.
3. Prevention CfDCa. Centers for Disease Control and Prevention. [Online].; 2022.. Disponible en: <https://www.cdc.gov/diabetes/basics/pcos.html#:~:text=What%20is%20PCOS%3F,US%20women%20of%20reproductive%20age>.
4. Dra. Gabriela Alfaro Murillo DBSRDAZF. Evaluación del síndrome de ovario poliquístico. Revista Médica Sinergia. 2021; 6(1).
5. Viviana Nathaly Barreto Cabrera SG. Universidad de Cuenca. [Online].; 2015.. Disponible en: <https://dspace.ucuenca.edu.ec/bitstream/123456789/25838/1/PROYECTO%20DE%20INVESTIGACION.pdf>.
6. Chang Liu GFWH. Comparison of clomiphene citrate and letrozole for ovulation induction in women with polycystic ovary syndrome: a prospective randomized trial. Gynecological Endocrinology. 2017;; p. 1-6.
7. Shavina Bansal MGCSSS. Pubmed. [Online].; 2022.. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32920843/#:~:text=Conclusion%3A%20Letrozole%20is%20a%20better,because%20of%20high%20monofollicular%20growth>.
8. Centeno DI. Infertilidad y del síndrome de ovario poliquístico. Rev Obstet Ginecol Venez. 2016; 76.
9. Oglak MNSaSC. Comparison of the efficacy of letrozole stair-step protocol with clomiphene citrate stair-step protocol in the management of clomiphene citrate - resistant polycystic ovary syndrome patients. Obstetrics and Gynaecology Research. 2021.
- 10 S.A. Amer *JS. Double-blind randomized controlled trial of letrozole vs clomiphene citrate . in subfertile women with PCOS. Human Reproduction. 2017; 1.
- 11 Natalie Shaw MMRLRM. Uptodate. [Online].; 2022.. Disponible en: <https://www21.ucsq.edu.ec:2065/contents/definition-clinical-features-and-differential-diagnosis-of-polycystic-ovary-syndrome-in->

[adolescents?search=pco&source=search_result&selectedTitle=3~150&usage_type=default&display_rank=3.](#)

- 12 Dra María Cristina Angelino de Blanco DFFBDRMVADMLFS. Evolución histórica acerca . del conocimiento del síndrome de ovario poliquístico. [Online].; 2007. Acceso 25 de Oct de 2022. Disponible en: [http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1690-31102007000300003.](http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1690-31102007000300003)
- 13 Barbara L. Hoffman JOSKDBLMHJISMMC. Williams Ginecología. Tercera edición ed. . Hill MG, editor.; 2021.
- 14 Bozdag G MSZDKEYB. Oxford Academic - Human reproduction. [Online].; 2016.. . Disponible en: [https://academic.oup.com/humrep/article/31/12/2841/2730240?login=false.](https://academic.oup.com/humrep/article/31/12/2841/2730240?login=false)
- 15 Richard S Legro 1 ARKRGBPRCMPDWDSGMCCCHSTEENSHZNRMN. PubMed - The . Pregnancy in Polycystic Ovary Syndrome II (PCOS II) trial: rationale and design of a double-blind randomized trial of clomiphene citrate and letrozole for the treatment of infertility in women with polycystic ovary syndrome. [Online].; 2011.. Disponible en: [https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22265923/.](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22265923/)
- 16 Dra. Susana Peña Cordero DZSDFR. Prevalencia y factores asociados al Ovario . Poliquístico en adultas de las parroquias urbanas de la ciudad de Cuenca - Ecuador 2017. Revista AVFT. 2017.
- 17 Rosenfield RL ED. Pub Med - The Pathogenesis of Polycystic Ovary Syndrome: The . hypothesis of PCOS as Functional Ovarian Hyperandrogenism. [Online]; 2016. Disponible en: [https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27459230/.](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27459230/)
- 18 Hsueh AJ KKCYFB. Intraovarian control of early folliculogenesis. [Online]; 2015. . Disponible en: [https://www21.ucsg.edu.ec:2065/contents/etiology-and-pathophysiology-of-polycystic-ovary-syndrome-in-adolescents/abstract/91.](https://www21.ucsg.edu.ec:2065/contents/etiology-and-pathophysiology-of-polycystic-ovary-syndrome-in-adolescents/abstract/91)
- 19 Vendola KA ZJAOWSBC. Androgens stimulate early stages of follicular growth in the . primate ovary. [Online]. Disponible en: [https://www21.ucsg.edu.ec:2065/contents/etiology-and-pathophysiology-of-polycystic-ovary-syndrome-in-adolescents/abstract/92.](https://www21.ucsg.edu.ec:2065/contents/etiology-and-pathophysiology-of-polycystic-ovary-syndrome-in-adolescents/abstract/92)
- 20 Willis DS WHMHGRB. Premature response to luteinizing hormone of granulosa cells . from anovulatory women with polycystic ovary syndrome. [Online]. Disponible en: [https://www21.ucsg.edu.ec:2065/contents/etiology-and-pathophysiology-of-polycystic-ovary-syndrome-in-adolescents/abstract/93.](https://www21.ucsg.edu.ec:2065/contents/etiology-and-pathophysiology-of-polycystic-ovary-syndrome-in-adolescents/abstract/93)
- 21 Leibel NI BEKMRR. Relationship of adolescent polycystic ovary syndrome to parental . metabolic syndrome. J. Clin Endocrinol Metab. 2006; 91:1275.

- 22 Almawi WY GEMZAMS. Analysis of VEGFA Variants and Changes in VEGF Levels . Underscores the Contribution of VEGF to Polycystic Ovary Syndrome.. [Online].; 2016.. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27846231/>.
- 23 Liu HY HYLJHQ. Transcription factor-microRNA synergistic regulatory network revealing . the mechanism of polycystic ovary syndrome. [Online].; 2016.. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27035648/>.
- 24 Felix Day TKMRJ. Large-scale genome-wide meta-analysis of polycystic ovary syndrome . suggests shared genetic architecture for different diagnosis criteria. [Online].; 2018.. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30566500/>.
- 25 Antonio Romero-Ruiz BP. Molecular diagnosis of polycystic ovary syndrome in obese . and non-obese women by targeted plasma miRNA profiling. [Online].; 2021.. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34403358/>.
- 26 Delia Pulido MLSCBFSCBCML. SINDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO EN . MUJERES PORTADORAS DE SINDROME METABÓLICO. [Online].; 2016.. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-medica-clinica-las-condes-202-articulo-sindrome-de-ovario-poliquistico-en-S0716864016300633>.
- 27 Natalie Shaw MMLRM. Diagnostic evaluation of polycystic ovary syndrome in . adolescents. [Online].; 2022.. Disponible en: https://www21.ucsg.edu.ec:2065/contents/diagnostic-evaluation-of-polycystic-ovary-syndrome-in-adolescents?search=pcos&source=search_result&selectedTitle=5~150&usage_type=default&display_rank=5#H3211128357.
- 28 Roy Homburg AGASAML. A novel method to demonstrate that pregnant women with . polycystic ovary syndrome hyper-expose their fetus to androgens as a possible stepping stone for the developmental theory of PCOS. A pilot study. [Online].; 2017.. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28789693/>.
- 29 Reshef Tal DBSMKHEMRVG. Characterization of women with elevated antimüllerian . hormone levels (AMH): correlation of AMH with polycystic ovarian syndrome phenotypes and assisted reproductive technology outcomes. [Online].; 2014.. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24593938/>.
- 30 Melanie Gibson-Helm HTADAD. Delayed Diagnosis and a Lack of Information . Associated With Dissatisfaction in Women With Polycystic Ovary Syndrome. [Online].; 2017.. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27906550/>.
- 31 S S Lim RJNMJDLJM. The effect of obesity on polycystic ovary syndrome: a systematic . review and meta-analysis. [Online].; 2012.. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23114091/>.

- 32 Pinola P PTPJe. Androgen Profile Through Life in Women With Polycystic Ovary . Syndrome: A Nordic Multicenter Collaboration Study. [Online]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26192874/>.
- 33 Richard S Legro SAADAEKMHMHRPCKWES. Diagnosis and treatment of polycystic . ovary syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline. [Online].; 2013.. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24151290/>.
- 34 Richard S Legro SAADAEKMHMHRPCKWES. Diagnosis and treatment of polycystic . ovary syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline. [Online].; 2013.. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24151290/>.
- 35 Robert L Barbieri MAEM. Treatment of polycystic ovary syndrome in adults. [Online].; 2022.. Disponible en: https://www21.ucsg.edu.ec:2065/contents/treatment-of-polycystic-ovary-syndrome-in-adults?search=pcos&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2#H18.
- 36 Anila K. Madiraju DMEYRXMZDTBRAABJPJLWSBMJMMJJJPCHYLGWCV. Metformin . suppresses gluconeogenesis by inhibiting mitochondrial glycerophosphate dehydrogenase. [Online].; 2014.. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/nature13270>.
- 37 M.D.a GRMDaWEPDaBR. Metformin directly inhibits androgen production in human . thecal cells. [Online].; 2001.. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0015028201019756>.
- 38 Koray Elter GIFD. Clinical, endocrine and metabolic effects of metformin added to ethinyl . estradiol-cyproterone acetate in non-obese women with polycystic ovarian syndrome: a randomized controlled study. [Online].; 2002.. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12093831/>.
- 39 Emre Seli MAAM. Ovulation induction with clomiphene citrate. [Online].; 2021.. . Disponible en: www.uptodate.com.
- 40 Nottola DJCÁADN. Tratamiento del síndrome de ovario poliquístico. Inductores de . ovulación. [Online].; 2017.. Disponible en: https://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1690-31102007000300017.
- 41 S.A. Amer JSAM. Double-blind randomized controlled trial of letrozole versus . clomiphene citrate in subfertile women with polycystic ovarian syndrome. Human reproduction. 2017; 5(1).
- 42 Rai NaR. Metformin therapy in the management of polycystic ovary syndrome: . endocrine, metabolic and reproductive effects. Gynecol Endocrinol. 2001; 15.

- 43 Robert L. Barbieri MDDAE. Tratamiento del síndrome de ovario poliquístico en adultos. [Online].; 2022.. Disponible en: www.uptodate.com.
- 44 Centeno DI. Infertilidad y del síndrome de ovario poliquístico. Obstet Ginecol Venez. 2016; 76.
- 45 Roy KK. A prospective randomized trial comparing the efficacy of letrozole and clomiphene citrate in induction of ovulation in polycystic ovarian syndrome. Human Reproductive Sciences. 2015; 5(1).
- 46 S.A. Amer *JS. Double-blind randomized controlled trial of letrozole versus clomiphene citrate in subfertile women with polycystic ovarian syndrome. Human Reproduction. 2017; 5(1).
- 47 Alexandra CCM. Tasa de Embarazo en Pacientes con Tratamiento para Infertilidad Primaria en el Hospital Teodoro Maldonado Carbo..
- 48 Debras E. Ovarian drilling in polycystic ovary syndrome: Long term pregnancy rate. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology. 2019; 1.
- 49 Manrique H. Impacto de la obesidad en la salud reproductiva de la mujer adulta. Revista Peruana de Ginecología y Obstetricia. 2017; 63(4).
- 50 Legro R. The Pregnancy in Polycystic Ovary Syndrome II (PPCOS II) trial: Rationale and design of a double-blind randomized trial of clomiphene citrate and letrozole for the treatment of infertility in women with polycystic ovary syndrome. Contemporary Clinical Trials. 2012; 33.
- 51 Gimeno L. Síndrome metabólico, concepto y fisiopatología. Revista Española de Cardiología. 2005; 5.
- 52 Quevedo KDB. Prevalencia de obesidad en mujeres de edad fértil que presentan síndrome de ovario poliquístico. Revista del Centro de Estudio y Desarrollo de la Amazonia. 2019; 9(1).

DECLARACIÓN Y AUTORIZACIÓN

Yo, **Pulido Naranjo, Andrea Cristina**, con C.C: # **0926104001** autor/a del trabajo de titulación: **Tratamiento de infertilidad secundaria a síndrome de ovario poliquístico con citrato de clomifeno y letrozol en mujeres de 25 a 45 años en el Hospital Teodoro Maldonado Carbo durante el periodo del 2015 al 2021** previo a la obtención del título de **MÉDICO** en la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil.

1.- Declaro tener pleno conocimiento de la obligación que tienen las instituciones de educación superior, de conformidad con el Artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior, de entregar a la SENESCYT en formato digital una copia del referido trabajo de titulación para que sea integrado al Sistema Nacional de Información de la Educación Superior del Ecuador para su difusión pública respetando los derechos de autor.

2.- Autorizo a la SENESCYT a tener una copia del referido trabajo de titulación, con el propósito de generar un repositorio que democratice la información, respetando las políticas de propiedad intelectual vigentes.

Guayaquil, 1 de mayo del 2023.



f. _____

Nombre: Pulido Naranjo, Andrea Cristina

C.C: 0926104001

REPOSITORIO NACIONAL EN CIENCIA Y TECNOLOGÍA

FICHA DE REGISTRO DE TESIS/TRABAJO DE TITULACIÓN

TEMA Y SUBTEMA:	Tratamiento de infertilidad secundaria a síndrome de ovario poliquístico con citrato de clomifeno y letrozol en mujeres de 25 a 45 años en el Hospital Teodoro Maldonado Carbo durante el periodo del 2015 al 2021.		
AUTOR(ES)	Pulido Naranjo, Andrea Cristina		
REVISOR(ES)/TUTOR(ES)	Pesantes Flores Ana Lucía, Dra.		
INSTITUCIÓN:	Universidad Católica de Santiago de Guayaquil		
FACULTAD:	Facultad de Ciencias Médicas		
CARRERA:	Carrera de Medicina		
TÍTULO OBTENIDO:	Médico		
FECHA DE PUBLICACIÓN:	01 de mayo del 2023	No. DE PÁGINAS:	38
ÁREAS TEMÁTICAS:	Ginecología, Farmacología, Endocrinología, Infertilidad.		
PALABRAS CLAVES/ KEYWORDS:	Síndrome de ovario poliquístico, infertilidad, citrato de clomifeno, letrozol, drilling ovárico.		
RESUMEN/ABSTRACT:	<p>El síndrome de ovario poliquístico (SOP) es un trastorno endocrino - metabólico frecuente y la principal causa de infertilidad en edad reproductiva. El SOP representa el 70 – 80% de los casos de anovulación, aumentando el riesgo de aborto y complicaciones en el embarazo. En América Latina, la prevalencia de SOP es de 10%. En Ecuador, estudios realizados demuestran una prevalencia del 12.5% en Guayaquil. Por lo tanto, es necesario evaluar el tratamiento óptimo para preservar la fertilidad femenina. Objetivo: Evaluar el tratamiento de la infertilidad por medios clínicos en mujeres de 25 – 45 años con infertilidad por síndrome de ovario poliquístico en el Hospital Teodoro Maldonado Carbo durante el 2015 a 2021. Metodología: Estudio observacional, retrospectivo, transversal y descriptivo, que involucra a pacientes de 25 a 45 años con diagnóstico de Síndrome de Ovario poliquístico e infertilidad en el Hospital Teodoro Maldonado Carbo (HTMC) durante el periodo del 2015 al 2021 con el fin de concebir embarazo mediante el uso de citrato de clomifeno y letrozol. Resultados: De los 127 pacientes estudiados, 47 pacientes (37.01%) embarazaron recibiendo tratamiento farmacológico o quirúrgico. Mientras que, 80 pacientes (62.99%) no embarazaron con ningún tipo de tratamiento. Se observó que de 127 mujeres que recibieron citrato de clomifeno, 15 pacientes embarazaron (11.81%), mientras que las 112 mujeres restantes (88.19%) no embarazaron. En el caso de 75 mujeres que recibieron letrozol, se obtuvo que 27 pacientes (36%) embarazaron, mientras que las 48 mujeres restantes (64%) no embarazaron. Con respecto a las 12 mujeres que fueron intervenidas mediante drilling ovárico se obtuvo que el 41.67% de mujeres embarazó. Conclusión: El tratamiento con letrozol aumenta la tasa de embarazo en pacientes con infertilidad por SOP en las que el tratamiento con citrato de clomifeno no funcionó. El 68,09% de pacientes que no embarazaron utilizando citrato de clomifeno necesitaron letrozol. La tasa de embarazo con letrozol fue de 36% mientras que la del citrato de clomifeno que fue de 11.81%.</p>		
ADJUNTO PDF:	<input checked="" type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO	
CONTACTO CON AUTOR/ES:	Teléfono: +593-9-945644455	E-mail: andreapulido98@hotmail.com	
CONTACTO CON LA INSTITUCIÓN (COORDINADOR DEL PROCESO UTE)::	Nombre: Vásquez Cedeño, Diego Antonio		
	Teléfono: +593982742221		
	E-mail: diego.vasquez@cu.ucsg.edu.ec		
SECCIÓN PARA USO DE BIBLIOTECA			
Nº. DE REGISTRO (en base a datos):			
Nº. DE CLASIFICACIÓN:			
DIRECCIÓN URL (tesis en la web):			