

Gradu Amaierako Lana / Trabajo Fin de Grado

Medikuntza Gradua / Grado en Medicina

SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO Y RIESGO DE ABORTO. REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA Y METAANÁLISIS.

Egilea /Autor:

DIANA MOREIRA NIETO

Zuzendaria / Director/a:

JOSE ROBERTO MATORRAS WEINIG

AGRADECIMIENTOS

Mis sinceros agradecimientos a mi profesor y director de este trabajo, el Dr. Roberto Matorras, jefe de la Unidad de Reproducción Humana del Hospital de Cruces y Catedrático de Obstetricia y Ginecología de la Universidad del País Vasco, por haber aceptado tutelarme este proyecto y guiarme en todo momento solucionando mis dudas e incógnitas y brindándome consejos basados en la experiencia tanto en el ámbito de la ginecología y obstetricia como en el de la investigación; sin olvidar hacer mención de su paciencia, disponibilidad, dedicación y amabilidad en todo momento. Su colaboración me ha permitido obtener un buen rendimiento de la información y llevar este trabajo a buen puerto.

También le doy las gracias al Dr. José Ignacio Pijoan, jefe de la Unidad de Epidemiología Clínica del Hospital de Cruces por su asistencia ofrecida y participación desinteresada, y también por su gran comprensión.

Además, quisiera manifestar mi más profundo agradecimiento a todas aquellas personas de mi ámbito personal que me han apoyado, animado y servido de soporte cuando más lo necesitaba, con especial mención a Adrián Bárcena, Sonia Borjaba y a mi madre María Dolores Nieto, que a pesar de no tener implicación en el trabajo, me han acompañado en todo el proceso.

Con absoluta sinceridad, mi agradecimiento a todos los mencionados, sin cuya colaboración no habría sido posible desarrollar este proyecto.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN.....	1
1. 1. SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO.....	1
1. 1. 1. Generalidades de SOP.....	1
1. 1. 2. Diagnóstico de SOP.....	1
1. 1. 3. Factores relevantes de SOP.....	3
1. 1. 4. Complicaciones obstétricas de SOP.....	4
1. 2. ABORTO.....	4
1. 2. 1. Definición de aborto.....	4
1. 2. 2. Incidencia y factores de riesgo de aborto en la población sana.....	4
1. 3. CORRELACIÓN ENTRE SOP Y ABORTO.....	6
2. HIPÓTESIS.....	7
3. OBJETIVOS.....	8
4. MATERIALES Y MÉTODOS.....	9
4.1. BÚSQUEDA DE DATOS Y CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD.....	9
4.2. EXTRACCIÓN DE DATOS.....	11
4.3. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	11
5. RESULTADOS.....	12
5.1. CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS.....	12
5.2. TASA DE EMBARAZO Y ABORTO EN FIV.....	15
5.3. TASA DE ABORTO EN REPRODUCCIÓN NATURAL	16
5.4. ASOCIACIÓN ENTRE ABORTO Y SOP UTILIZANDO FIV.....	17
5.4.1. Total de abortos obtenidos por embarazo empleando FIV.....	17
5.4.2. Abortos preclínicos obtenidos por embarazo empleando FIV.....	20

5.4.3. Abortos tempranos obtenidos por embarazo empleando FIV.....	21
5.4.4. Abortos tardíos obtenidos por embarazo empleando FIV.....	23
5.4.5. Total de abortos obtenidos por paciente sometidos a FIV.....	24
5.4.6. Abortos preclínicos obtenidos por paciente sometidos a FIV.....	27
5.4.7. Abortos tempranos obtenidos por paciente sometidos a FIV.....	28
5.4.8. Abortos tardíos obtenidos por paciente sometidos a FIV.....	30
5.5. ASOCIACIÓN ENTRE ABORTO Y SOP EN REPRODUCCIÓN NATURAL.	32
5.5.1. Total de abortos obtenidos por reproducción natural.....	32
5.5.2. Total de antecedentes de aborto referidos en un total de mujeres evaluadas	33
6. DISCUSIÓN.....	37
7. CONCLUSIONES	41
8. BIBLIOGRAFÍA.....	42

1. INTRODUCCIÓN

1. 1. SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO

1. 1. 1. Generalidades de SOP

El síndrome de ovario poliquístico (SOP) es el trastorno endocrino más común entre las mujeres en edad reproductiva, afectado al 5-10% de las mismas. (Bellver et al., 2018). Además, es la principal causa de infertilidad debido a la anovulación, considerándose más que un simple trastorno reproductivo, ya que sus consecuencias metabólicas podrían afectar la salud de las mujeres durante las diferentes etapas de la vida reproductiva y post reproductiva, lo que ocasiona riesgos para la salud que pueden afectar la calidad de vida y aumentar las tasas de morbi-mortalidad (Palomba et al., 2018)

Existen diversas teorías sobre su etiopatogenia, aceptándose actualmente que se trata de una alteración multisistémica endocrino-metabólica, multifactorial y poligénica compleja, que genera fenotipos clínicos y bioquímicos heterogéneos y en la que participan genes que regulan el eje hipotálamo-hipófisis-ovario y de la resistencia a la insulina, ocasionando una disregulación androgénica (Xita et al., 2002)

Las características clínicas de este trastorno son el hiperandrogenismo, acné, hirsutismo, acantosis nigricans, irregularidades menstruales y anovulación crónica, obesidad central e hiperinsulinemia. Todo ello se traduce en un aumento del riesgo de infertilidad, diabetes mellitus tipo 2, dislipidemia y enfermedad cardiovascular. Además, la disminución de los niveles de globulina fijadora de hormonas sexuales se asocia con el cáncer de endometrio (Schroeder, 2003)

1. 1. 2. Diagnóstico de SOP

A lo largo de los años, los criterios de diagnóstico de SOP se han agrupado en diferentes clasificaciones algo controvertidas que han ido variando. Actualmente, los Criterios de Rotterdam 2003 son los más utilizados, requiriéndose para el diagnóstico de SOP 2 de 3 de los criterios citados a continuación:

- Oligo o anovulación.
- Signos clínicos o bioquímicos de hiperandrogenismo.

- Ovarios poliquísticos vistos por ecografía (**Figura 1**): presencia de 12 o más folículos, de diámetro entre 2-9 mm y/o un volumen ovárico mayor de 10 mm. (Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group, 2004).

A su vez, se debe realizar la exclusión de otras causas de hiperandrogenismo (hiperplasia adrenal congénita, tumores secretores de andrógenos o síndrome de Cushing) y de oligoovulación (enfermedad tiroidea, hiperprolactinemia) (Vivas, 2005).

Como consecuencia, no se requiere la presencia del ovario poliquístico para diagnosticar SOP. No obstante, su hallazgo aislado tampoco establece el diagnóstico, ya que el 23 % de las mujeres sanas en edad reproductiva pueden presentar esta morfología poliquística (Silva y Lilue, 2007)

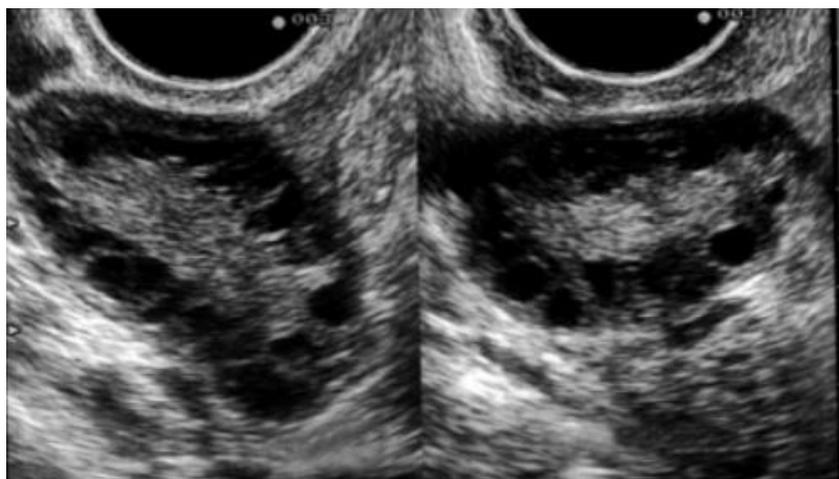


Figura 1. Ovarios poliquísticos vistos por ecografía transvaginal. En ambos ovarios hay un incremento de la longitud y la anchura, así como el área ovárica. El número de folículos, con un diámetro principalmente entre 2 y 5 mm, es mayor de 12 mm, los cuales se distribuyen de forma periférica dentro del ovario. En la zona central se encuentra el estroma, estroma aumentado e hiperecogico (Balén et al., 2003).

A continuación, se añaden otras consideraciones ecográficas:

- Un solo ovario que cumpla con los criterios anteriores será suficiente para diagnosticar a la paciente de ovario poliquístico.

- Si existiese un folículo dominante (>10 mm) o un cuerpo lúteo se repetirá la exploración entre los días 3 y 5 del próximo ciclo.
- La definición no se aplicará en aquellas pacientes que estén tomando anticonceptivos orales puesto que éstos modifican la morfología ovárica.
- La distribución folicular y la ecogenicidad y medición del volumen del estroma no son indispensables para el diagnóstico (ESHRE/ASRM, 2004) (Silva y Lilue, 2007).

1. 1. 3. Factores relevantes de SOP

La obesidad, presente en el 60–80% de los pacientes con SOP, tiene un efecto aditivo adverso en las características del SOP, como la resistencia a la insulina, el hiperandrogenismo, la infertilidad, el hirsutismo y las complicaciones del embarazo (Galtier-Dereure et al., 2000).

La resistencia a la insulina se encuentra en un 10% a 25% de la población general, pero en mujeres con SOP la hallamos en el 50%, tanto en obesas como en no obesas (ESHRE/ASRM, 2004).

Por otro lado, en el SOP se observa una concentración proporcionalmente elevada de LH con respecto a la FSH. Se sugiere que los bajos niveles de progesterona resultantes de la oligoovulación producen un incremento en la frecuencia de los pulsos de GnRH que explicarían este aumento de la secreción de LH (Ehrman, 2005).

El aumento de la LH e insulina conllevan una sobreexpresión del enzima citocromo p450c17 (CYP17), que produce una mayor producción de andrógenos intraováricos por la teca de los folículos, lo que conduce a un hiperandrogenismo (Ehrman, 2005) (Legro et al., 2010).

Se cree comúnmente que la resistencia a la insulina, el hiperandrogenismo y la obesidad desempeñan un papel importante en el proceso fisiopatológico del SOP (Qin et al., 2013). Su interacción da como resultado un mayor riesgo de diabetes mellitus tipo 2, síndrome metabólico, enfermedades cardiovasculares, pérdida del embarazo y complicaciones tardías del embarazo (preeclampsia, diabetes

gestacional). Esto indica que el SOP es una enfermedad crónica que afecta a las mujeres a lo largo de la vida (Wild, 2002).

1. 1. 4. Complicaciones obstétricas de SOP

El SOP no solo se relaciona con anomalías metabólicas, irregularidad menstrual o infertilidad, como se informó anteriormente, sino que se reconoce cada vez más los problemas de la diabetes gestacional, hipertensión inducida por el embarazo, preeclampsia, tasa de parto prematuro, bajo peso al nacer, altas tasas de cesárea e ingreso en una Unidad de Cuidados Intensivos Neonatal (Qin et al., 2013).

Las mujeres con SOP suelen requerir la inducción de la ovulación o técnicas reproducción asistida para quedar embarazadas debido a la oligoovulación o anovulación, y como resultado, existe una tasa elevada de partos múltiples (Rajashekar et al., 2008).

1. 2. ABORTO

1. 2. 1. Definición de aborto

El aborto espontáneo se define como la expulsión involuntaria del embrión o feto que pesa <500 g, lo que equivale aproximadamente a 20-22 semanas de gestación, y se trata de la complicación más común del embarazo precoz. (Baek et al, 2007)

Por otro lado, una pérdida de embarazo que se produce después de una determinación de gonadotropina coriónica humana (hCG) positiva, pero antes de la ecografía o la verificación histológica se define como aborto bioquímico o preclínico, que ocurre antes de las 6 semanas de gestación. Mientras que el aborto clínico es la pérdida de una ecografía positiva o evidencia histológica de embarazo intrauterino. (Jauniaux et al., 2006)

1. 2. 2. Incidencia y factores de riesgo de aborto en la población sana

La incidencia de abortos espontáneos se sitúa entre el 10 y 18 % de los embarazos. Se asocia con defectos cromosómicos, enfermedades maternas de tipo endocrinas, inmunológicas, infecciosas y malformaciones del aparato genital o disfunción

placentaria. Se estima que un tercio de todas las mujeres tienen un aborto espontáneo alguna vez en sus años reproductivos. (Bouquet, 2012).

Existe abundante literatura que informa sobre varios factores de riesgo modificables para el aborto espontáneo. La edad materna avanzada en la concepción, la obesidad, el tabaquismo, el consumo de alcohol y cafeína, el levantamiento de pesos pesados, el trabajo nocturno y el estrés psicológico se han identificado como factores de riesgo modificables durante el embarazo para el aborto espontáneo. Se estima que un 25,2% de los abortos espontáneos podrían prevenirse si estos factores de riesgo pudieran atenuarse a niveles de bajo riesgo (Bhattacharya, 2015). Además, estudios de cohortes realizados recientemente han examinado otros factores de riesgo potencialmente modificables durante el embarazo, como la deficiencia materna de vitamina D, el uso de fármacos antiepilépticos y enfermedades genitales previamente diagnosticadas. (Zhou et al., 2016).

La anomalía cromosómica del feto está involucrada en aproximadamente la mitad de los abortos espontáneos, por lo que los errores en la meiosis causados por la edad materna avanzada en el momento de la concepción se consideran un factor de riesgo. (Simpson, 2007).

Según el estudio de Nybo-Andersen et al. (2000) a la edad de 42 años, más de la mitad de los embarazos resultaron en pérdida fetal. El riesgo de un aborto espontáneo fue del 8,9% en mujeres de 20 a 24 años y del 74,7% en las de 45 años o más. El riesgo de un embarazo ectópico y muerte fetal también aumentó con el aumento de la edad materna. (Nybo-Andersen et al., 2000).

Por otro lado, Feodor et al. (2014) realizó un estudio observacional de 88.373 embarazos y concluyó que la edad materna (**Figura 2**) y el consumo de alcohol durante el embarazo fueron los factores de riesgo más importantes. Otros factores modificables asociados con un mayor riesgo de aborto espontáneo fueron: madre con bajo peso, obesidad, levantamiento de más de 20 kg diarios y trabajo nocturno. (Feodor et al., 2014).

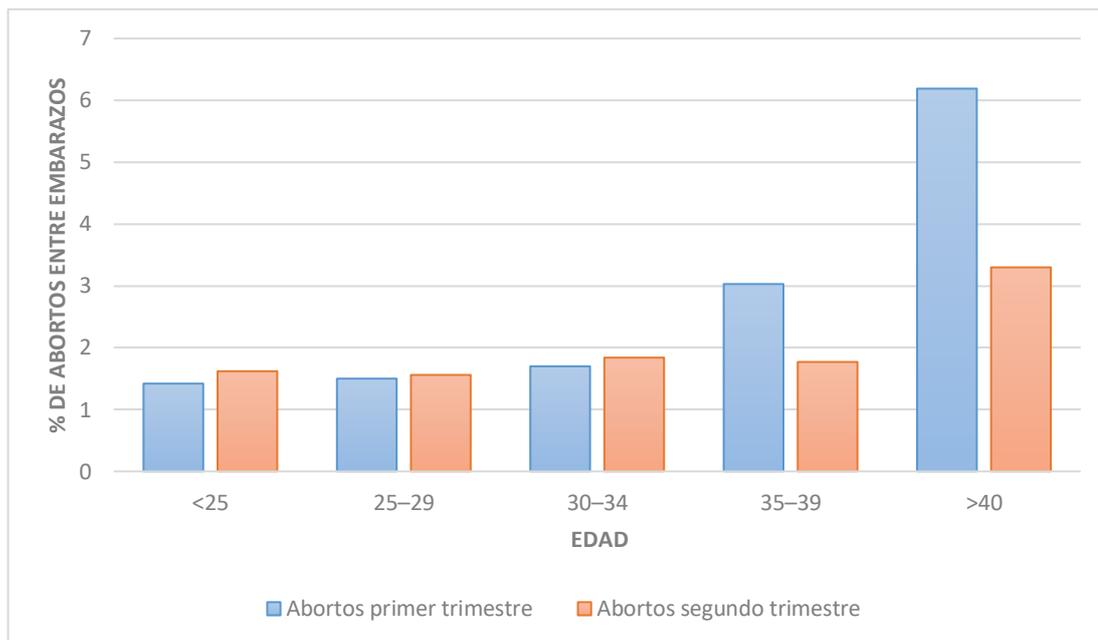


Figura 2. La edad materna como factor de riesgo del aborto espontáneo. La incidencia de aborto se incrementa notablemente a partir de una edad materna de 35 años o superior, sobre todo los abortos del primer trimestre. (Feodor et al., 2014).

1. 3. CORRELACIÓN ENTRE SOP Y ABORTO

La relación del aborto espontáneo con el SOP es controvertida. La mayoría de autores encuentran una mayor incidencia de esta patología en este grupo de población, con una prevalencia entre un 25 y un 73%; sin embargo, otros estudios no han observado esa relación (Callejo et al., 2005).

Dentro de la literatura científica más antigua que halla esta asociación, en 1988 Homburg et al. compararon diferentes técnicas de estimulación ovárica en 54 pacientes con ovarios poliquísticos e indicaron que las altas concentraciones de hormona luteinizante durante la fase folicular tenían un efecto perjudicial en las tasas de concepción y podrían ser el factor causal de la pérdida temprana del embarazo. Posteriormente, Balen et al. (1993) observaron en un grupo de pacientes de fertilización in vitro tasas de aborto del 36% en las que tenían imagen ecográfica de ovario poliquístico y 24% en las que tenían ovarios normales. Después, en 2001,

Wang et al. también obtuvieron tasas de aborto significativamente más altas en las pacientes con SOP comparadas con los controles (25% versus 18%) en FIV. No obstante, estos estudios poseen una gran limitación, no tenían unos criterios diagnósticos de SOP universales bien definidos.

Por otro lado, Norman et al. (2004) concluyó que aún no está plenamente confirmada la asociación entre el aborto y el SOP, y sugiere que esta relación es producida por otros factores independientes como la obesidad y la resistencia a la insulina.

Más recientemente, Yi et al. (2016) realizaron un metaanálisis que estudia el riesgo de aborto en pacientes con y sin SOP, obtuvo una asociación significativa (RR: 2,87; IC del 95%: 1,65 a 4,98; $P < 0,001$). Pero solamente comparó 3 estudios diferentes con una muestra total de 530 pacientes; además, no especifica si esos pacientes se sometían o no a técnicas de fertilización, lo cual es muy importante detallar ya que las pacientes con infertilidad que se someten a FIV tienen más riesgo de aborto per se.

Según Kaur y Gupta (2016), la pérdida espontánea del feto ocurre en el 40% de las mujeres con SOP y la causa subyacente puede incluir obesidad, hiperinsulinemia, insulinoresistencia, hiperandrogenemia, hiperhomocisteinemia, niveles altos de factor 1 inhibidor del activador del plasminógeno, mala recepción endometrial y niveles elevados de hormona luteinizante (Kaur y Gupta, 2016).

Consecuentemente, medidas terapéuticas, como el uso de sensibilizantes a la acción de la insulina, que contribuyen a disminuir los niveles de insulina y por lo tanto de andrógenos, podrían tener un efecto favorable al disminuir la incidencia de aborto en pacientes con SOP (Vivas, 2005).

Sin embargo, las guías de práctica clínica de la European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) y la American Society for Reproductive Medicine (ASRM) no recomiendan el uso de insulinosensibilizadores ni para el tratamiento de la infertilidad relacionada con el SOP ni para la disminución de la tasa de aborto y siguen insistiendo en los cambios de hábitos de vida (descenso de peso y actividad física) como tratamiento de primera línea (ASRM Practice Committee, 2013).

Por otra parte, dada la falta de asociación del SOP con el aborto recurrente, no se considera indicada ninguna investigación en este sentido. (Sociedad Española de Fertilidad, 2019). A su vez, en pacientes con aborto recurrente y SOP, tampoco se recomienda el tratamiento con metformina de rutina para la prevención de abortos, salvo que presenten insulinoresistencia (Grado de evidencia 2C) (ESHRE guideline group on RPL, 2018)

En conclusión, la prevalencia de aborto espontáneo aparece incrementada en mujeres con SOP, pero son necesarias más investigaciones (Centre for Research Excellence in Polycystic Ovary Syndrome (CREPCOS) et al., 2018). La evidencia de esta asociación por el momento es débil, ya que la mayor parte de estudios que analizan esta variable son generalmente retrospectivos y no existen estudios prospectivos con una muestra de pacientes suficiente. Además, en todos los trabajos publicados existen sesgos y factores de confusión que no permiten sacar conclusiones sólidas. Por todo ello, es importante resolver este interrogante y demostrar de una manera consistente y definitiva la asociación entre el SOP y el aborto espontáneo con el fin de diseñar estrategias terapéuticas de cara a evitarlo, como pueden ser cambios en el estilo de vida, el uso de insulinosensibilizantes, etc.

2. HIPÓTESIS

La bibliografía encontrada a cerca de fisiopatología del SOP explica la posible relación de este trastorno metabólico con un incremento de la tasa de aborto, el cual se atribuye a múltiples causas subyacentes. Por ello, nuestra hipótesis es que pudiera existir una asociación entre estas dos entidades.

No obstante, en la literatura científica encontramos numerosas discrepancias, ya que algunos estudios corroboran esta relación, pero en otros no se hallan diferencias significativas entre las tasas de aborto de mujeres con SOP y controles.

El presente metaanálisis pretende demostrar que el diagnóstico SOP influye incrementando las tasas de aborto, ya sea clínico o preclínico, y dependiente o independientemente de técnicas de FIV.

3. OBJETIVOS

Este metaanálisis se propone los siguientes objetivos:

1. Comparar la tasa del aborto utilizando FIV en pacientes con y sin SOP.
2. Analizar la tasa de aborto en reproducción natural en las mujeres con y sin SOP.
3. Estudiar la asociación existente entre el SOP y el riesgo de aborto utilizando FIV.
4. Estudiar la asociación existente entre el SOP y el riesgo de aborto en reproducción natural.
5. Estudiar la asociación existente entre el SOP y la historia previa de aborto.

Para ello se analizarán las siguientes 4 comparaciones poblacionales:

1. Número de abortos entre embarazos obtenidos por FIV: SOP vs. Controles.
 - a. Aborto preclínico
 - b. Aborto temprano (menos de 12 semanas de gestación)
 - c. Aborto avanzado o tardío (de 12 a 28 semanas de gestación)
 - d. Total de abortos: la suma de aborto preclínico, temprano y avanzado más los abortos de menos de 20 semanas de gestación y abortos clínicos espontáneos no especificados.
2. Número de abortos entre pacientes totales sometidas a FIV: SOP vs. Controles.
 - a. Aborto preclínico
 - b. Aborto temprano (menos de 12 semanas de gestación)
 - c. Aborto avanzado o tardío (de 12 a 28 semanas de gestación)
 - d. Total de abortos: la suma de aborto preclínico, temprano y avanzado más los abortos de menos de 20 semanas de gestación y abortos clínicos espontáneos no especificados.
3. Número de abortos entre embarazos mediante reproducción natural: SOP vs. Controles.
4. Número de pacientes con historial de aborto entre pacientes totales evaluadas: SOP vs. Controles.

4. MATERIALES Y MÉTODOS

4.1. BÚSQUEDA DE DATOS Y CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

La búsqueda bibliográfica se ha realizado en Pubmed, Google Scholar y Clinical Key utilizando las palabras clave: “polycystic ovarian syndrome” o “polycystic ovary syndrome” o “polycystic ovarian disease” o “polycystic ovary disease” o “PCOS” o “PCOD” y “miscarriage” o “abortion”, con la restricción del uso de artículos publicados en inglés, francés o español publicados entre el 1 de enero de 2000 y 26 de marzo de 2019, fecha de la última revisión bibliográfica. Para el metaanálisis se ha seguido la metodología PRISMA (Moher et al., 2009) (**Figura 3**).

Para que estuvieran incluidos en el metaanálisis, cada estudio tuvo que cumplir los siguientes criterios:

1. Se consideraba separadamente un grupo de pacientes con SOP.
2. Todos los estudios informaban de la tasa de abortos.
3. Todos los estudios presentaban un grupo control.

Se han excluido del metaanálisis los estudios:

1. Anteriores al año 2000
2. Hechos en animales
3. Revisiones
4. Resúmenes o artículos de conferencia
5. Cartas
6. Informes de casos
7. Estudios en los que se comparaban diferentes técnicas de FIV.
8. Estudios en los que se comparaban grupos con y sin tratamiento con metformina.

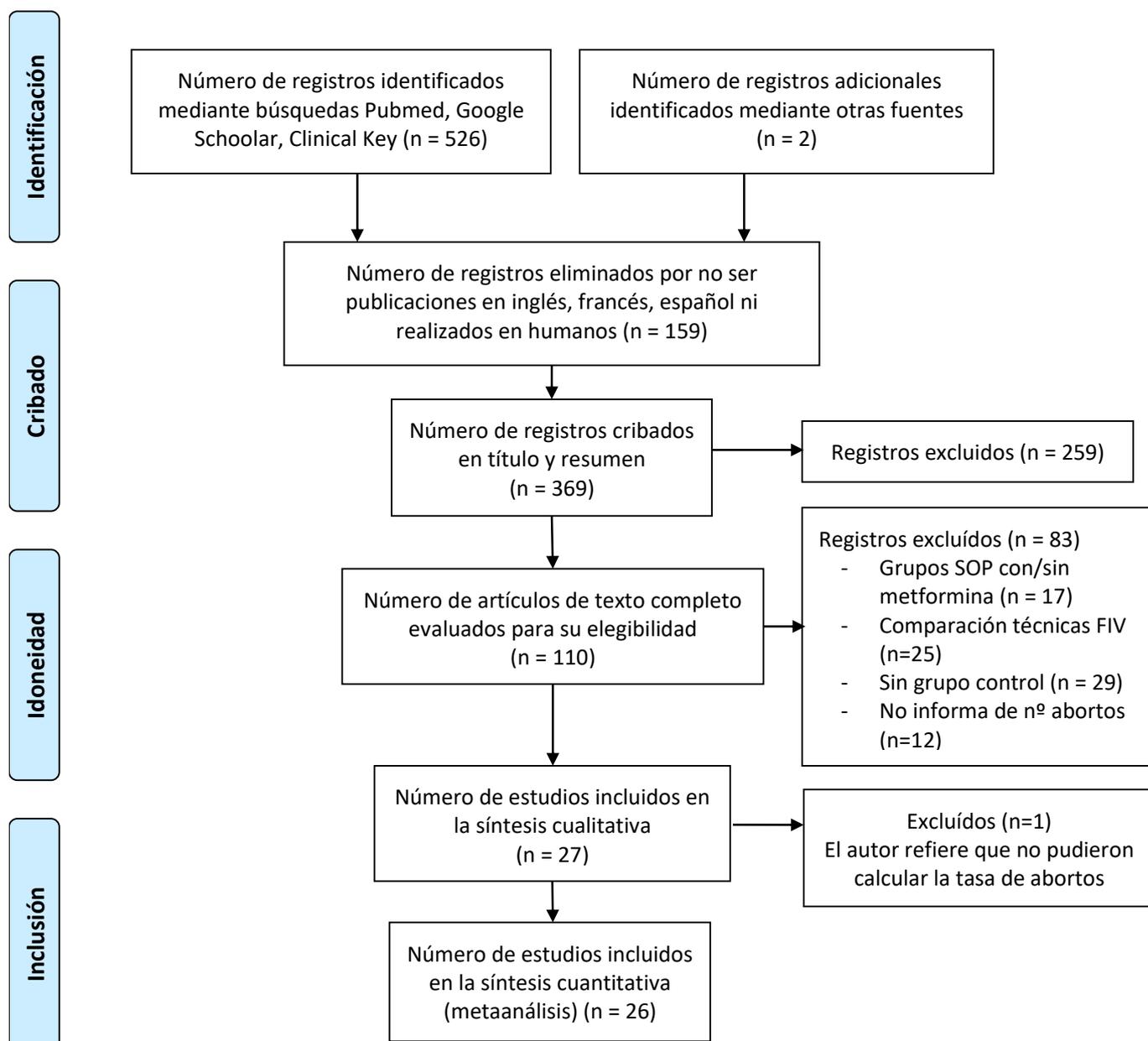


Figura 3. Diagrama de flujo PRISMA del proceso de selección de artículos

Se han encontrado un total de 528 artículos entre el 1 de enero de 2000 y 26 de marzo de 2019, de los cuales han sido excluidos 159 por no estar publicados en inglés, francés o español, ni realizados en humanos. Los 369 artículos restantes fueron cribados por título y resumen, de los cuales se eliminaron 259. Consecuentemente, 110 registros de texto completo fueron evaluados para su

elegibilidad, y se descartaron un total de 83; 17 por ser estudios en los que se dividían a las pacientes con SOP en tratadas y no tratadas con metformina, 25 por compararse diferentes técnicas de FIV, 29 por ser estudios sin grupo control y 12 por no informar del número de abortos. Finalmente, se incluyeron 27 artículos en la síntesis cualitativa, pero se descartó un registro porque el autor no llegó a calcular la tasa de abortos. Por consiguiente, 26 artículos se incluyeron en el metaanálisis de la presente revisión bibliográfica.

4.2. EXTRACCIÓN DE DATOS

De cada artículo se ha extraído la siguiente información (detalles en **Anexo 1**):

- Autores y año de publicación.
- País.
- Diagnóstico de Síndrome de Ovario Poliquístico (SOP) con o sin el empleo de los criterios de Rotterdam.
- Definición de aborto.
- Criterios de inclusión.
- Criterios de exclusión.
- Número total de participantes, divididas en diagnosticados de SOP y controles.
- Concepción dependiente o independiente de FIV y técnica utilizada.
- Tipo de estudio.

4.3. ANALISIS ESTADÍSTICO

Se ha realizado un metaanálisis de efectos fijos de Mantel-Haenszel, usando el riesgo relativo (RR) como estimador de la asociación y el intervalo de confianza del 95% (IC) para cada variable en las 4 combinaciones de datos. Además, para todas las variables se ha obtenido el forest plot, mostrando los resultados en RR e IC para cada uno de los estudios. La estimación de la heterogeneidad se ha analizado mediante el test de Chi al cuadrado y la variabilidad mediante la I^2 , es decir, la variación del RR atribuible a la heterogeneidad.

Los análisis estadísticos se han realizado utilizando el programa Stata 15.1.

5. RESULTADOS

5.1. CARACTERISTICAS DE LOS ESTUDIOS

Se han analizado 26 estudios, con una muestra total de 125.080 pacientes estudiadas. Por una parte, en 19 artículos se estudiaban a mujeres en tratamiento con FIV, el tamaño de la muestra asciende a 64.655 mujeres procedentes de diferentes países (China, EEUU, Reino Unido, Canadá, Túnez, Corea del Sur, Pakistán, Irán). Por otra parte, en los otros 7 estudios no se recurría a técnicas de fertilización y se evaluaron 60.425 mujeres sin tratamiento de fertilidad procedentes de Italia, China, Reino Unido, Australia y Suecia.

Se evaluaron un total de 31.912 pacientes con SOP, de las cuales 21.424 se sometieron a técnicas de FIV. La muestra control total contaba con 93.168 mujeres, de las cuales 43.231 se sometieron a FIV.

Respecto al tipo de estudios incluidos en el presente análisis, 2 son estudios transversales y cuentan con un total de 8.880 participantes (7,1%), 20 son retrospectivos, con una muestra de 114.141 (91,2%) y 4 prospectivos, con 2.059 integrantes (1,6%).

En la mayoría de los estudios, el diagnóstico de SOP se realizó mediante la presencia de un mínimo de 2 de los 3 criterios de Rotterdam 2003. Las 2 excepciones fueron: Wang et al. (2001) con una muestra total de 1.027 mujeres, que para el diagnóstico precisaba de los siguientes hallazgos: elevación de testosterona $> 2.5\text{nmol/L}$ o elevación de androstenediona, sumado a una baja concentración de globulina fijadora de hormonas sexuales y la visualización de ovarios poliquísticos por ecografía; y Joham et al. (2014), que como criterio utilizó la respuesta afirmativa en una encuesta realizada a 8.594 mujeres ante la pregunta de si habían sido diagnosticadas o tratadas de SOP.

Respecto al diagnóstico y la definición de aborto, existe mucha variabilidad entre los estudios:

- Aborto preclínico: solamente 2 estudios analizan esta variable y la definen como elevación de $\beta\text{-hCG}$ sin actividad cardíaca fetal o visualización de saco gestacional. (De una muestra total de 597 pacientes se reportaron 117 abortos preclínicos).

- Aborto espontáneo temprano: 6 estudios lo notifican y lo definen como el aborto acontecido antes de la semana 12 (inclusive) de gestación una vez identificado el embarazo. (De una muestra total de 3.666 pacientes se reportaron 302 abortos tempranos).
- Aborto tardío o avanzado: 3 estudios estudian esta variable y coinciden en incluir en esta categoría los abortos después de la semana 12 de gestación. (De una muestra total de 876 pacientes se reportaron 16 abortos tardíos).
- Aborto espontáneo: En 4 estudios se define el aborto como aquel que ha ocurrido antes de la semana 20.
- Pérdida fetal de menos de 28 semanas, que se reporta en 1 artículo.
- Aborto espontáneo sin especificar: 13 artículos no indican la edad gestacional a la que se produce el aborto.
- Aborto referido: 1 estudio utiliza como variable la respuesta afirmativa a haber padecido un aborto en una encuesta poblacional, sin comprobación clínica.

Por otro lado, también se hallaba heterogeneidad entre los estudios en relación con la edad de los participantes. Por ello, hemos considerado adecuado referenciar la edad media y la muestra estudiada de cada registro dividiéndolos en tres grupos: los que realizan técnicas de FIV (**Tabla 2A**), los que refieren embarazos por reproducción natural (**Tabla 2B**) y los que informan de historias previas de aborto de un total de mujeres evaluadas (**Tabla 2C**). No obstante, en algunos de ellos no estaba disponible la media de edad (ND = No Disponible).

Tabla 2A. Media de edad de los 19 artículos en los que se practica FIV.

Autor y año	Edad media de pacientes con SOP	Muestra de pacientes con SOP	Edad media de pacientes controles	Muestra de pacientes controles
Rehman et al., 2018	32.42 ± 4.45	221	31.34 ± 4.63	65
Huang et al., 2018	ND	89	ND	249
Luo et al., 2017	30.3 ± 3.1	67	30.5 ± 4.3	201
Wang et al., 2016	ND	238	ND	1223
Sterling et al., 2016	ND	173	ND	911
Hwang et al., 2016	33.5 ± 2.7.	307	33.8 ± 2	364
Lin et al., 2016	28	49	29	196
Liu et al., 2014	30.4 ± 3.6	564	30.8±3.9	7494
Zhang et al., 2014	29.60±0.32	63	29.88 ±0.51	48
Khrouf et al., 2010	31.45 ± 3.6	95	32.16 ± 3.4	189
Kdous et al., 2009	31.45 ± 3.6	95	32.16 ± 3.4	175

Sahu et al., 2008	31.82 ± 4.29	51	31.88 ± 4.23	104
Li et al., 2018	30.4 ± 3.6	2231	30.6 ± 3.8	2231
Li et al., 2014	33	104	33	576
Huang et al., 2014	29.8 ± 3.7	128	30.0 ± 3.3	128
Okohue et al., 2013	30.24 ± 3.99	33	30.65 ± 2.68	4
Kalra et al., 2013	33.5±4.4	16416	35.5±4.3	27870
Han et al., 2011	31.2±2.7	336	32.5±2.8	1003
Nejad et al., 2011	29.5±0.3	164	30.09±0.3	161

Tabla 2B. Media de edad de los 3 artículos que refieren embarazos mediante reproducción natural.

Autor y año	Edad media de pacientes con SOP	Muestra de pacientes con SOP	Edad media de pacientes controles	Muestra de pacientes controles
Palomba et al., 2010	30	93	30	69
Wang et al., 2016	31.5 ± 4.1	80	30.6 ± 3.8	98
Rees et al., 2016	27.3± 6.4	6861	27.3 ±6.4	15214

Tabla 2C. Media de edad de los 4 artículos que informan de historias previas de aborto.

Autor y año	Edad media de pacientes con SOP	Muestra de pacientes con SOP	Edad media de pacientes controles	Muestra de pacientes controles
Hart y Doherty, 2015	ND	2566	ND	25660
Joham et al., 2014	30.5±0.1	478	30.6±0.02	8116
Klevedal y Turkmen, 2017	ND	37	ND	126
Wang et al., 2001	31.4 ± 3.8	373	32.7 ± 4.3	654

En los 19 estudios con tratamiento de FIV los controles son pacientes con problemas de infertilidad, bien debido al factor tubárico (8), por infertilidad masculina (1) o por ambas (2). Un estudio incluía solamente a pacientes (con y sin SOP) con traslocaciones cromosómicas que se sometían a diagnóstico genético preimplantacional (PGD). Los 7 estudios restantes no concretaban la causa de infertilidad. Gran parte de los estudios poseen como criterios de exclusión las enfermedades metabólicas y endocrinas (Cushing, diabetes, hipertensión, función tiroidea anormal), anormalidades del aparato reproductor, miomas y endometriosis. Además, también se rechazaban aquellas mujeres que padecían tanto SOP como problemas de fertilidad debido al factor tubárico, o aquellas que no se pudo confirmar clínicamente el estatus de SOP. (Detalles en **Anexo 1**).

Respecto a la técnica de estimulación ovárica utilizada, 8 registros utilizaban el protocolo GnRH agonista largo (administración de la hormona desde la mitad de la fase lútea el ciclo previo), 5 aplicaban tanto el protocolo GnRH largo como el corto (también llamado “flaire up”, administración de la hormona en la fase folicular entre el primer día y el tercero del ciclo) según el tipo de paciente, 2 artículos referían utilizar protocolos GnRH tanto agonistas como antagonistas, 1 registro empleaba el protocolo agonista largo y el antagonista y 3 estudios no especificaban la técnica IVF utilizada. (Detalles en **Anexo 1**). Por último, en cuanto al empleo de metformina, Okohue et al. (2013) dio tratamiento a todas las mujeres con SOP antes de comenzar el ciclo de FIV y Liu et al. (2014) administró dosis bajas de metformina a algunos de sus pacientes con SOP, pero no podemos especificar cuántos; por el contrario, Li et al. (2014) utilizó como criterio de exclusión el tratamiento con metformina.

En los otros 7 estudios independientes de FIV se comparaban mujeres con SOP con mujeres aparentemente sanas, excepto en dos artículos: Wang et al. (2016) utilizó como criterio de inclusión mujeres embarazadas con incompetencia cervical tanto con SOP como controles y Wang et al. (2001) incluyó a pacientes iban a someterse a reproducción asistida y se informó de sus abortos previos. Por otro lado, conviene mencionar que los datos del estudio de Joham et al. (2014) fueron obtenidos mediante una encuesta poblacional, sin comprobar clínicamente el diagnóstico de SOP ni la historia previa de aborto. (Ver más detalles en **Anexo 1**).

5.2. TASA DE EMBARAZO Y ABORTO EN FIV

Dentro del grupo de FIV, se reportaron 26.849 embarazos de las 64.655 pacientes tratadas (tasa de embarazo total= 41,5%). De las pacientes 21.424 con SOP se obtuvieron 9.557 embarazos (tasa de embarazo grupo SOP = 45%) y de los 43.231 controles se embarazaron 17.292 (tasa de embarazo grupo control = 40%). El número de abortos totales utilizando FIV fue 4.252, es decir, un 15,8% de los embarazos terminaron en aborto. 1.737 abortos tuvieron lugar en pacientes con SOP (tasa de aborto de grupo SOP= 18,1%) y 2.515 en el grupo control (tasa de aborto de grupo control = 14,5%) (**Tabla 1**).

Además, se decidió clasificar los abortos dependiendo del momento de la gestación en el que tuvo lugar la pérdida fetal y hallar su incidencia por separado en el grupo

con SOP y el grupo control (**Tabla 1**). Desgraciadamente, debido a la alta heterogeneidad de los estudios y de la referencia gestacional de aborto que incluían en sus análisis, solamente examinamos el aborto preclínico, temprano y avanzado de forma independiente. Consecuentemente, en la tasa total de abortos se describen estos tres anteriores sumados a los abortos de menos de 20 semanas y los abortos clínicos espontáneos sin especificar la edad gestacional.

Tabla 1. Tasa de aborto preclínico, temprano, avanzado y total por embarazo en FIV. Se comparan el grupo de pacientes con SOP y controles. La tasa de aborto es superior en todos los casos en el grupo con SOP. El total de abortos incluye todos los abortos referidos en los 19 estudios analizados.

FIV	Tasa de aborto	
	SOP	Controles
Aborto preclínico	43,5% (81/186)	17,2% (36/209)
Aborto temprano	22,2% (77/346)	16,25% (225/1.384)
Aborto avanzado	4,9% (6/126)	3,1% (10/320)
Total	18,1% (1.737/9.557)	14,5% (2.515/17.292)

5.3. TASA DE ABORTO EN REPRODUCCION NATURAL

En cuanto al grupo que no se sometió a tratamiento de fertilidad, realizamos dos análisis diferentes. Por un lado, se analizaron 3 estudios con una muestra de 22.415 mujeres embarazadas de forma espontánea, obteniéndose 2.642 abortos (tasa de aborto = 11.8%). 7.034 embarazos eran pacientes con SOP y 15.381 controles, de los que se obtuvieron 1.110 y 1.532 abortos respectivamente (tasa de aborto SOP = 15,8%) (tasa de aborto grupo control = 10%).

Por otro lado, mediante la revisión de 4 registros distintos a los anteriores se analizó una muestra de 38.010 mujeres, de las cuales se notificó cuántas habían sufrido algún aborto a lo largo de su vida y otros datos de su historia clínica. Se hallaron un total de 3.557 historias previas de aborto (tasa de aborto total = 9,36%). De las cuales 3.454

eran mujeres con SOP y 34.556 sin SOP, obteniéndose respectivamente 526 y 3.031 historias de aborto. (tasa de aborto de grupo SOP = 15,2%) (tasa de aborto grupo control = 8.8%).

5.4. ASOCIACIÓN ENTRE ABORTO Y SOP UTILIZANDO FIV.

5.4.1. Total de abortos obtenidos por embarazo empleando FIV.

Para este metaanálisis se incluyeron 19 artículos con una muestra total de 26.849 embarazos obtenidos por técnicas de fertilización, siendo 9.557 embarazos de pacientes con SOP y 17.292 de controles.

En todos los estudios, el diagnóstico de SOP se realizó siguiendo los criterios de Rotterdam de 2003. Los controles no eran pacientes sanas, sino que poseían infertilidad debido al factor tubárico (Wang et al., 2016, Sterling et al., 2016, Hwang et al., 2016, Li et al., 2018, Huang et al., 2014, Okohue et al., 2013, Kalra et al., 2013 y Han et al., 2011), a causa masculina (Sahu et al., 2008) o a ambas (Lin et al., 2016 y Zhang et al., 2014). En el estudio de Luo et al., 2017, todas las participantes, tanto con SOP como controles, se sometían a FIV para diagnóstico preimplantacional debido a anomalías de cromosomas no sexuales. Por último, los otros 7 artículos restantes no referían la causa de la infertilidad de los controles (Rehman et al., 2018, Huang et al., 2018, Liu et al., 2014, Khrouf et al., 2010, Kdous et al., 2009, Li et al., 2014 y Nejad et al., 2011).

Como se dijo anteriormente, la definición de aborto variaba considerablemente de unos estudios o a otros. En este análisis se reportaron un total de 4.252 abortos, de los cuales 117 eran abortos preclínicos (Rehman et al., 2018 y Huang et al., 2018), 302 tempranos (Huang et al., 2018, Luo et al., 2017, Wang et al., 2016, Sterling et al., 2016, Lin et al., 2016 y Kdous et al., 2009), 16 abortos tardíos o avanzados (Huang et al., 2018, Luo et al., 2017 y Kdous et al., 2009), 3.386 eran abortos sucedidos antes de la semana 20 de gestación (Hwang et al., 2016, Li et al., 2018 y Kalra et al., 2013) y 431 se definían como aborto clínico espontáneo sin especificar el momento de la gestación (Zhang et al., 2014, Khrouf et al., 2010, Sahu et al., 2008, Li et al., 2014, Huang et al., 2014, Okohue et al., 2013, Han et al., 2011 y Nejad et al., 2011).

Se ha realizado un metaanálisis mediante el método de efectos fijos de Mantel-Haenszel, usando el riesgo relativo (RR) como estimador de la asociación entre el SOP y el aborto, con un intervalo de confianza del 95% (IC) (**Tabla 3**) y su correspondiente Forest Plot (**Figura 4**).

Tabla 3. Resultados de metaanálisis de estudios en función de los abortos totales obtenidos por embarazo empleando FIV. Se comparó el grupo SOP con grupo control. Los resultados son estadísticamente significativos, mostrando una asociación positiva entre el aborto y el SOP.

Autor y año	RR	IC 95%		Peso
Rehman et al., 2018	1.375	0.922	2.049	1.38
Huang et al., 2018	1.238	0.755	2.030	1.09
Luo et al., 2017	2.260	1.059	4.824	0.33
Wang et al., 2016	2.604	1.834	3.697	1.23
Sterling et al., 2016	0.772	0.511	1.166	2.19
Hwang et al., 2016	0.763	0.291	2.000	0.49
Lin et al., 2016	1.540	0.392	6.047	0.15
Liu et al., 2014	1.172	0.722	1.902	1.45
Zhang et al., 2014	2.500	0.530	11.786	0.11
Khrouf et al., 2010	2.800	0.760	10.318	0.14
Kdous et al., 2009	1.400	0.732	2.678	0.54
Sahu et al., 2008	1.583	0.925	2.709	0.65
Li et al., 2018	1.894	1.596	2.247	8.96
Li et al., 2014	1.997	1.176	3.392	0.60
Huang et al., 2014	1.560	0.416	5.846	0.18
Okohue et al., 2013	0.960	0.313	2.948	0.25
Kalra et al., 2013	0.954	0.891	1.021	77.38
Han et al., 2011	0.897	0.604	1.331	2.32
Nejad et al., 2011	0.723	0.312	1.678	0.57
M-H pooled RR	1.086	1.026	1.150	100.00

Este metaanálisis (**Tabla 3, Figura 4**) muestra una asociación estadísticamente significativa entre el aborto y el síndrome de ovario poliquístico con un RR total de 1,086 con un IC entre 1,026 y 1,150, es decir, las pacientes con SOP tienen un 8% más de riesgo de sufrir un aborto que los controles. Este RR de aborto oscila desde 0,72 [IC 0,312-1,678] en el estudio de Nejad et al. (2011) a 2,8 [IC 0,760-10,318] en el de Khrouf et al. (2010).

No obstante, existe una gran heterogeneidad de los datos ($\text{Chi}^2=99,98$) y la variación del RR que se atribuye a esa heterogeneidad (I^2) es del 82%, con una $p=0,004$. Esto es debido a que los criterios de inclusión y exclusión, así como la definición de aborto es muy variable de unos estudios a otros.

Además, también hay gran diferencia respecto al peso de cada estudio del metaanálisis. Como vemos en la **Figura 4**, Kalra et al. (2013) posee un 77,38% del peso total, ya que cuenta con una muestra de 16.955 pacientes embarazadas y 2.894 abortos. El segundo estudio con más peso es el de Li et al. (2018) con una muestra de 2.596 embarazos y 476 abortos.

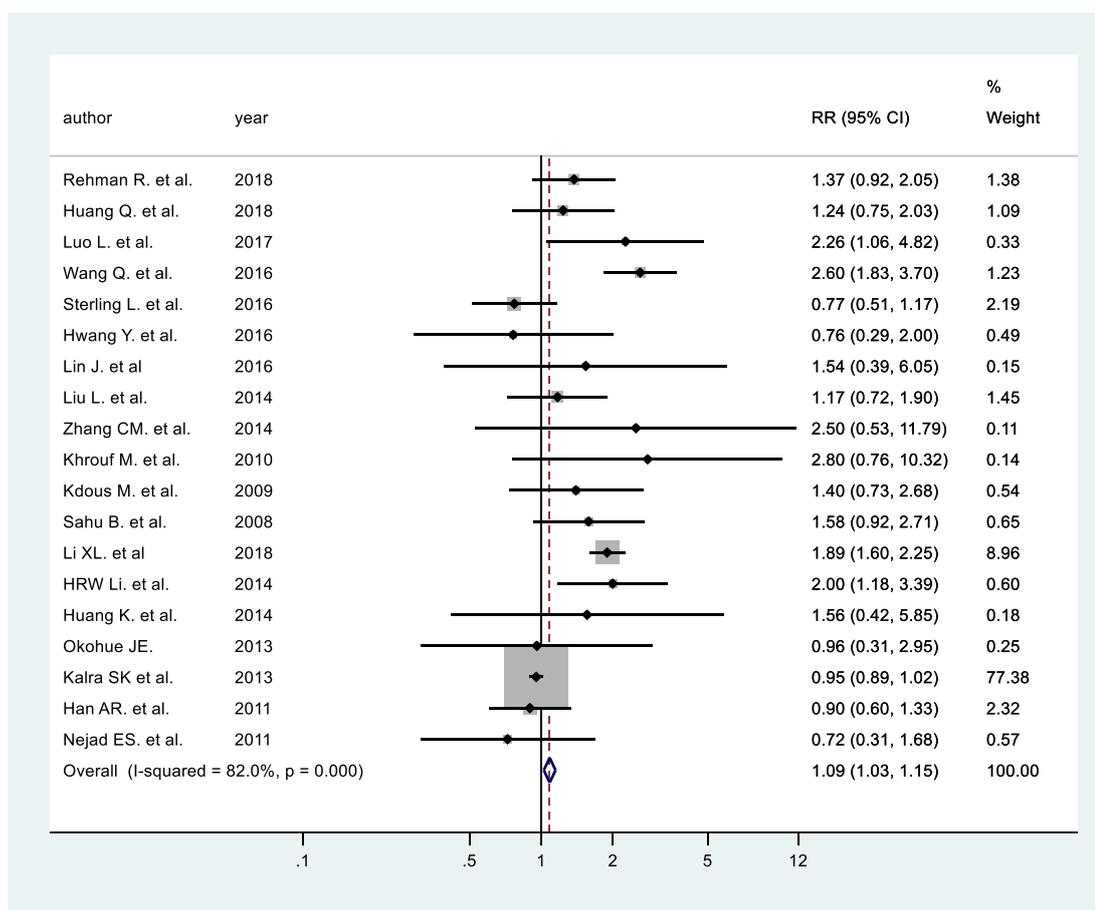


Figura 4. Forest Plot en función de los abortos totales obtenidos por embarazo empleando FIV. Se comparó el grupo SOP con grupo control. Los resultados son estadísticamente significativos, mostrando una asociación positiva entre el aborto y el SOP.

5.4.2. Abortos preclínicos obtenidos por embarazo empleando FIV.

En nuestro análisis, la variable “aborto preclínico” posee datos numéricos obtenidos solamente de 2 estudios (Rehman et al., 2018 y Huang et al., 2018) con una muestra total de 395 embarazos y 117 abortos referidos.

Rehman et al. (2018) define el aborto preclínico como una β -hCG >25 mIU/ml sin actividad cardíaca fetal en ecografía transvaginal, y Huang et al. (2018) como una elevación de HCG sin actividad cardíaca fetal.

De nuevo, se ha realizado un metaanálisis de efectos fijos, usando el riesgo relativo (RR) como estimador de la asociación entre el SOP y el aborto preclínico, con un intervalo de confianza del 95% (IC) (**Tabla 4**) y su correspondiente Forest Plot (**Figura 5**).

Tabla 4. Resultados de metaanálisis de estudios en función de los abortos preclínicos obtenidos por embarazo empleando FIV. Se comparó el grupo SOP con grupo control. Los resultados son estadísticamente significativos, mostrando una asociación positiva entre el aborto y el SOP.

Autor y año	RR	IC 95%	Peso
Rehman et al., 2018	1.375	0.922 2.049	71.17
Huang et al., 2018	1.701	0.878 3.296	28.83
M-H pooled RR	1.469	1.042 2.070	100.00

Este metaanálisis (**Tabla 4, Figura 5**) muestra una asociación estadísticamente significativa entre el aborto preclínico y el síndrome de ovario poliquístico con un RR total de 1,469 con un IC entre 1,042 y 2,070, es decir, las pacientes con SOP tienen un 47% más de riesgo de sufrir un aborto preclínico que los controles. Además, la heterogeneidad era mínima ($\text{Chi}^2=0,3$) y la variabilidad del 0%, con una $p=0,028$. Como vemos en la **Figura 5**, el 71,1% del peso del metaanálisis correspondía al estudio de Rehman et al. (2018) con 86 abortos reportados.

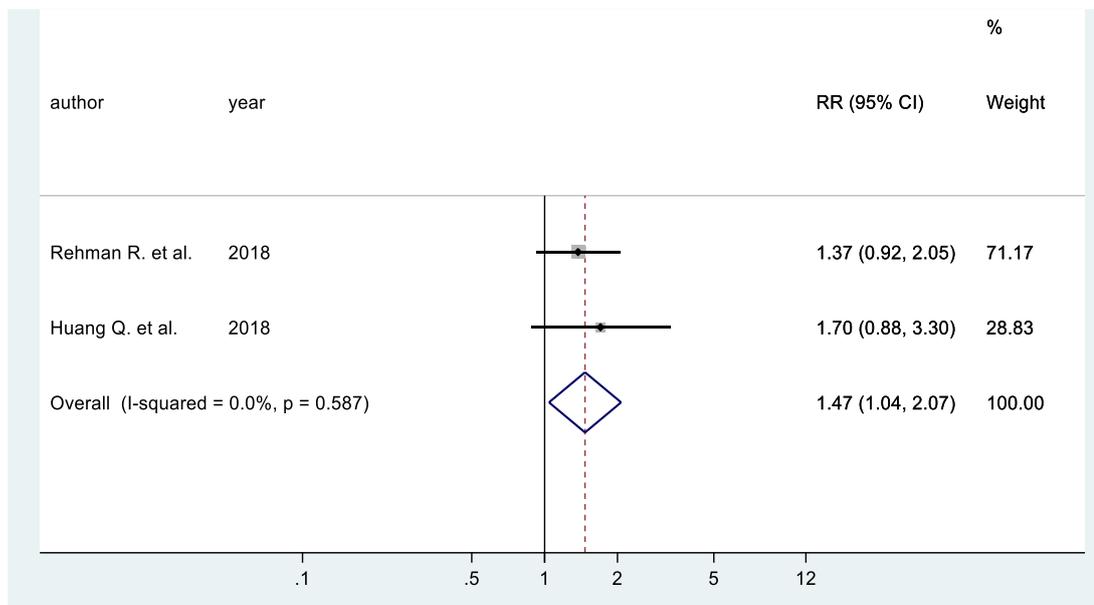


Figura 5. Forest Plot en función de los abortos preclínicos obtenidos por embarazo empleando FIV. Se comparó el grupo SOP con grupo control. Los resultados son estadísticamente significativos, mostrando una asociación positiva entre el aborto y el SOP.

5.4.3. Abortos tempranos obtenidos por embarazo empleando FIV.

Para el presente análisis se han empleado 6 artículos en los que se reportan un total de 1.730 embarazos y 302 abortos tempranos que se describen por unanimidad como aquel aborto sucedido antes de la semana 12 (inclusive) de gestación una vez hemos detectado actividad cardíaca fetal.

Al igual que en el caso anterior, se ha realizado un metaanálisis de efectos fijos, usando el riesgo relativo (RR) como estimador de la asociación entre el SOP y el aborto temprano, con un intervalo de confianza del 95% (IC) (**Tabla 5**) y su correspondiente Forest Plot (**Figura 6**).

Tabla 5. Resultados de metaanálisis de estudios en función de los abortos tempranos obtenidos por embarazo empleando FIV. Se comparó el grupo SOP con grupo control. Los resultados son estadísticamente significativos, mostrando una asociación positiva entre el aborto y el SOP.

Autor y año	RR	IC 95%	Peso
Huang et al., 2018	0.539	0.161 1.797	9.55
Luo et al., 2017	2.671	1.209 5.902	6.06
Wang et al., 2016	2.604	1.834 3.697	26.79
Sterling et al., 2016	0.772	0.511 1.166	47.44
Lin et al., 2016	1.540	0.392 6.047	3.30
Kdous et al., 2009	1.600	0.651 3.934	6.86
M-H pooled RR	1.438	1.144 1.807	100.00

Este metaanálisis (**Tabla 5, Figura 6**) muestra una asociación estadísticamente significativa entre el aborto temprano y el síndrome de ovario poliquístico con un RR total de 1,423 con un IC entre 1,144 y 1,807, es decir, las pacientes con SOP tienen un 44% más de riesgo de sufrir un aborto temprano que los controles.

Este RR de aborto oscila desde 0,539 [IC 0,161-1,797] en el estudio de Huang et al. (2018) a 2,67 [IC 1,209-5,902] en el de Luo et al. (2017). Además, obtuvimos una heterogeneidad de $\text{Chi}^2 = 24,71$, y la variación del RR que se atribuye a esa heterogeneidad (I^2) es del 79,8%, con una $p=0,002$.

Respecto al peso de cada estudio del metaanálisis, como vemos en la **Figura 6**, Sterling et al. (2016) posee un 47,44% del peso total, ya que cuenta 131 abortos. El segundo estudio con más peso es el de Wang et al. (2016) con un 26,8% del peso y 110 abortos.

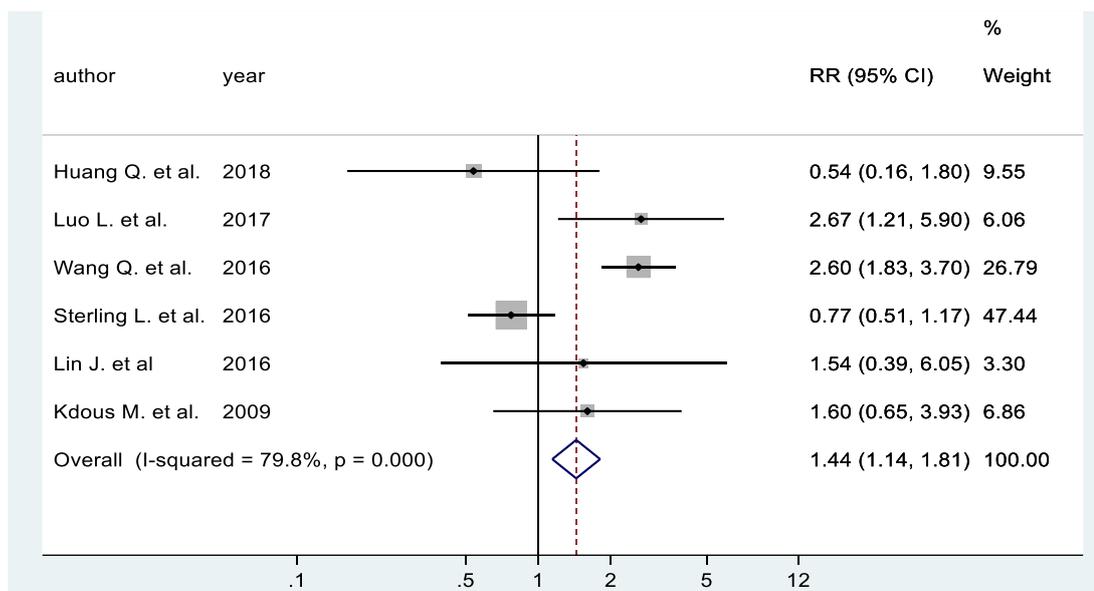


Figura 6. Forest Plot en función de los abortos tempranos obtenidos por embarazo empleando FIV. Se comparó el grupo SOP con grupo control. Los resultados son estadísticamente significativos, mostrando una asociación positiva entre el aborto y el SOP.

5.4.4. Abortos tardíos obtenidos por embarazo empleando FIV.

Este metaanálisis engloba 3 artículos solamente, en los que se informan de 446 embarazos y 16 abortos tardíos o avanzados que en los 3 registros se definen como la pérdida fetal que tiene lugar desde la semana 13 de gestación hasta la 28 inclusive.

En este caso también se ha realizado un metaanálisis de efectos fijos, usando el riesgo relativo (RR) como estimador de la asociación entre el SOP y el aborto tardío, con un intervalo de confianza del 95% (IC) (**Tabla 6**) y su correspondiente Forest Plot (**Figura 7**).

Tabla 6. Resultados de metaanálisis de estudios en función de los abortos tardíos obtenidos por embarazo empleando FIV. Se comparó el grupo SOP con grupo control. Los resultados no son estadísticamente significativos.

Autor y año	RR	IC 95%	Peso
Huang et al., 2018	1.796	0.307 10.493	23.27
Luo et al., 2017	0.640	0.031 13.017	17.05
Kdous et al., 2009	1.120	0.328 3.826	59.68
M-H pooled RR	1.195	0.463 3.084	100.00

Este metaanálisis (**Tabla 6, Figura 7**) no muestra una asociación estadísticamente significativa entre el aborto tardío y el síndrome de ovario poliquístico, ya que el RR total es de 1,195 con un IC entre 0,463 y 3,084, el cual contiene al 1 por lo que no podemos asumir que padecer SOP incrementa el riesgo de aborto tardío. El RR oscila desde 0,64 [IC 0,031- 13,017] en el estudio de Luo et al. (2017) a 1,796 [IC 0,307- 10,493] en el de Huang et al. (2018). Asimismo, obtuvimos una heterogeneidad de $\text{Chi}^2=0,38$, y la variación del RR que se atribuye a esa heterogeneidad (I^2) es del 0%, con una p no significativa de 0,712. Respecto al peso de cada estudio del metaanálisis, como vemos en la **Figura 7** Kdous et al. (2009) posee un 59,68% del peso total reportando 9 abortos.

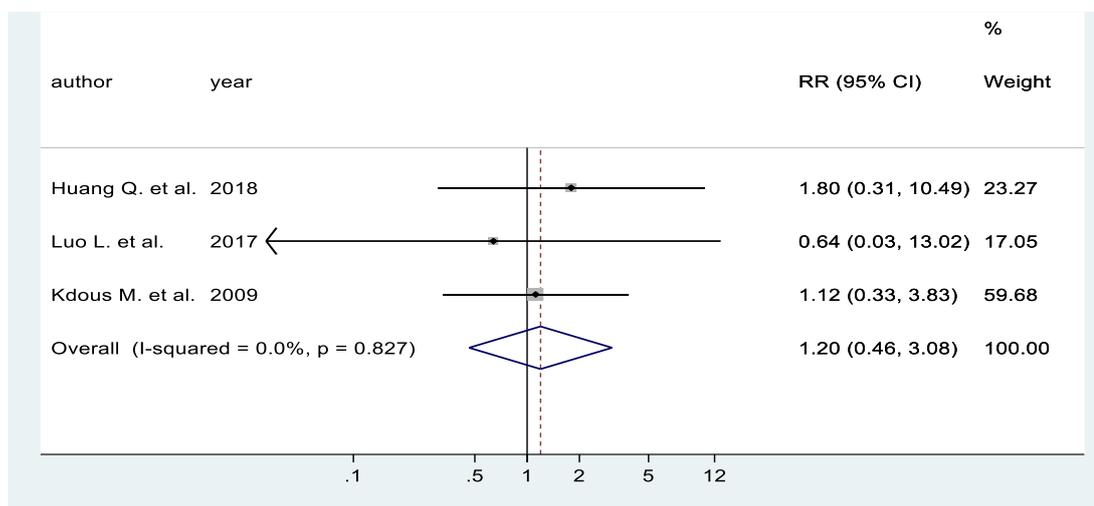


Figura 7. Forest Plot en función de los abortos tardíos obtenidos por embarazo empleando FIV. Se comparó el grupo SOP con grupo control. Los resultados no son estadísticamente significativos.

5.4.5. Total de abortos obtenidos por paciente sometidos a FIV.

Por otro lado, realizamos otro metaanálisis que mostrase la asociación entre el aborto y el SOP a partir de todas las pacientes totales que se sometieron a FIV, en contraposición con los 4 metaanálisis anteriores que evaluaban el aborto y el SOP a partir de los embarazos obtenidos. Para este análisis también se incluyeron 19

artículos, con una muestra total de 64.655 pacientes que se sometieron a técnicas de fertilización, siendo 21.424 pacientes con SOP y 43.231 controles.

Al igual que en los anteriores, se ha realizado un metaanálisis de efectos fijos, usando el riesgo relativo (RR) como estimador de la asociación entre el SOP y el aborto tardío, con un intervalo de confianza del 95% (IC) (**Tabla 7**) y su correspondiente Forest Plot (**Figura 8**).

Tabla 7. Resultados de metaanálisis de estudios en función de los abortos totales obtenidos por embarazo empleando FIV. Se comparó el grupo SOP con grupo control. Los resultados son estadísticamente significativos, mostrando una asociación positiva entre el aborto y el SOP.

Autor y año	RR	IC 95%	Peso
Rehman et al., 2018	1.194	0.759 1.878	1.55
Huang et al., 2018	1.285	0.764 2.164	1.15
Luo et al., 2017	2.077	0.930 4.639	0.38
Wang et al., 2016	2.398	1.646 3.494	1.44
Sterling et al., 2016	0.893	0.565 1.413	2.11
Hwang et al., 2016	0.922	0.347 2.447	0.49
Lin et al., 2016	2.400	0.594 9.700	0.12
Liu et al., 2014	1.306	0.799 2.133	1.43
Zhang et al., 2014	1.905	0.386 9.399	0.13
Khrouf et al., 2010	3.979	1.017 15.562	0.12
Kdous et al., 2009	1.842	0.861 3.940	0.50
Sahu et al., 2008	2.175	1.171 4.042	0.58
Li et al., 2018	1.817	1.520 2.171	9.97
Li et al., 2014	1.946	1.072 3.533	0.67
Huang et al., 2014	2.000	0.511 7.824	0.18
Okohue et al., 2013	1.042	0.303 3.581	0.26
Kalra et al., 2013	1.132	1.054 1.217	75.91
Han et al., 2011	0.947	0.620 1.446	2.43
Nejad et al., 2011	0.785	0.318 1.939	0.60
M-H pooled RR	1.237	1.164 1.315	100.00

Este metaanálisis (**Tabla 7, Figura 8**) muestra una asociación estadísticamente significativa entre el aborto y el síndrome de ovario poliquístico con un RR total de 1,237 con un IC entre 1,164 y 1,315, es decir, las pacientes con SOP tienen un 23% más de riesgo de sufrir un aborto que los controles. Este RR de aborto oscila desde

0,78 [IC 0,318-1,939] en el estudio de Nejad et al. (2011) a 3,98 [IC 1,017-15,562] en el de Khrouf et al. (2010).

El análisis de la heterogeneidad de los datos es $\text{Chi}^2 = 52,97$ y la variación del RR que se atribuye a esa heterogeneidad (I^2) es del 66%, con una $p=0,000$.

Además, hay gran diferencia respecto al peso de cada estudio del metaanálisis. Como vemos en la **Figura 8**, Kalra et al. (2013) posee un 75,91% del peso total, ya que cuenta con una muestra de 44.286 pacientes totales y 2.894 abortos. El segundo estudio con más peso es el de Li et al. (2018) con una muestra de 4.462 embarazos y 476 abortos.

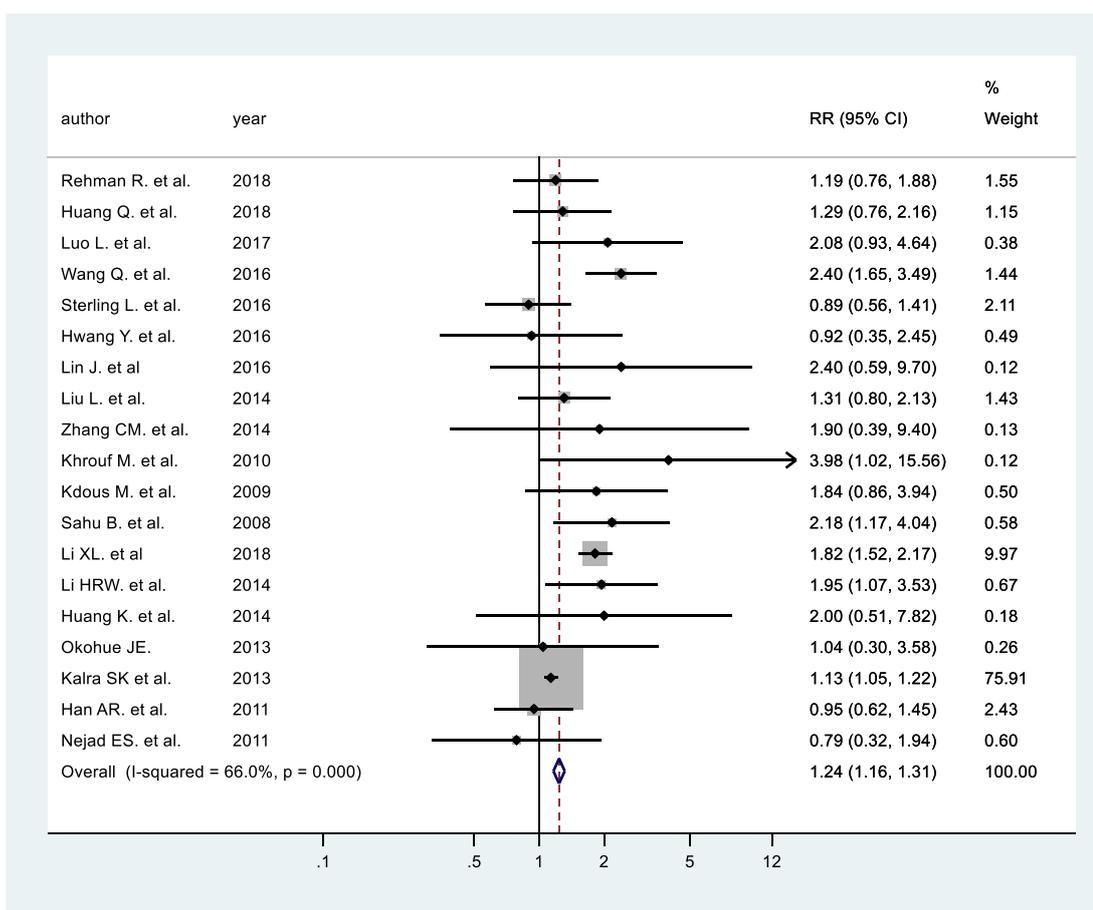


Figura 8. Forest Plot en función de los abortos totales obtenidos por pacientes totales sometidos a FIV. Se comparó el grupo SOP con grupo control. Los resultados son estadísticamente significativos, mostrando una asociación positiva entre el aborto y el SOP.

5.4.6. Abortos preclínicos obtenidos por paciente sometidos a FIV.

Al igual que en los abortos preclínicos obtenido por embarazos, en los obtenidos por pacientes totales solamente de 2 estudios (Rehman et al., 2018 y Huang et al., 2018) con una muestra total de 597 pacientes y 117 abortos referidos.

Rehman et al. (2018) define el aborto preclínico como una β -hCG >25 mIU/ml sin actividad cardíaca fetal en ecografía transvaginal, y Huang et al. (2018) como una elevación de HCG sin actividad cardíaca fetal.

De nuevo, se ha realizado un metaanálisis de efectos fijos, usando el riesgo relativo (RR) como estimador de la asociación entre el SOP y el aborto preclínico, con un intervalo de confianza del 95% (IC) (**Tabla 8**) y su correspondiente Forest Plot (**Figura 9**).

Tabla 8. Resultados de metaanálisis de estudios en función de los abortos preclínicos obtenidos por embarazo empleando FIV. Se comparó el grupo SOP con grupo control. Los resultados son estadísticamente significativos, mostrando una asociación positiva entre el aborto y el SOP.

Autor y año	RR	IC 95%	Peso
Rehman et al., 2018	1.194	0.759 1.878	77.62
Huang et al., 2018	2.537	1.302 4.942	22.38
M-H pooled RR	1.494	1.033 2.162	100.00

Este metaanálisis (**Tabla 8, Figura 9**) muestra una asociación estadísticamente significativa entre el aborto preclínico y el síndrome de ovario poliquístico con un RR total de 1,494 con un IC entre 1,033 y 2,162, es decir, las pacientes con SOP tienen un 50% más de riesgo de sufrir un aborto preclínico que los controles. La heterogeneidad es de $\text{Chi}^2=3,36$ y la variabilidad del 70,3% con una $p=0,033$.

Asimismo, como vemos en la **Figura 9**, el 77,6% del peso del metaanálisis correspondía al estudio de Rehman et al. (2018) con 86 abortos reportados.

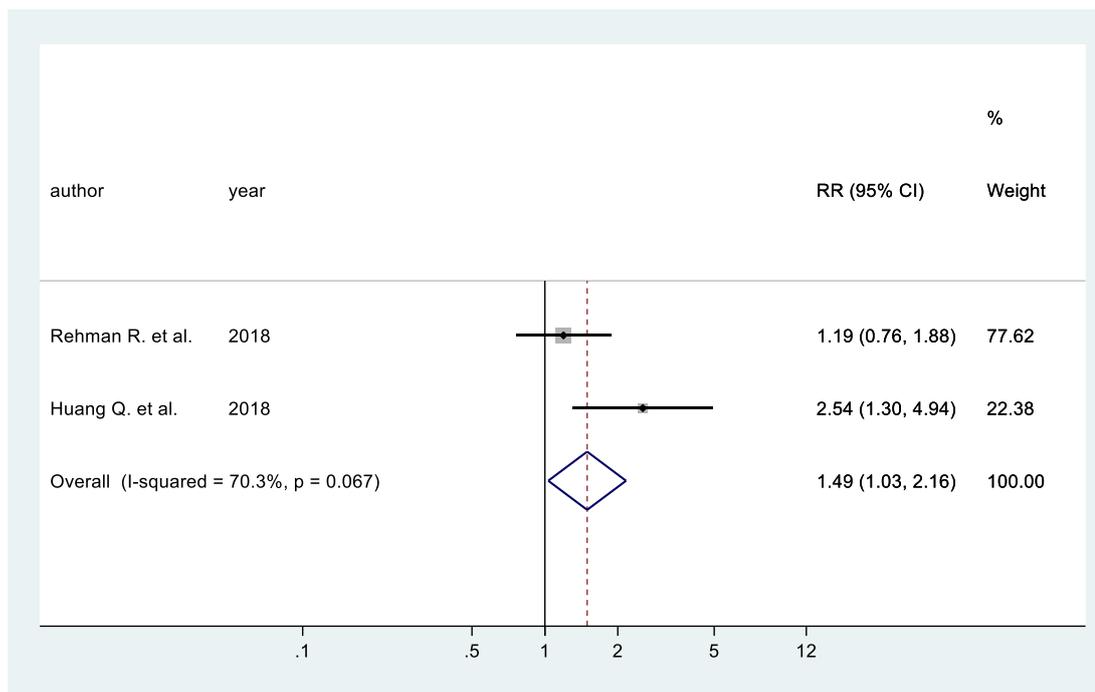


Figura 9. Forest Plot en función de los abortos preclínicos obtenidos por pacientes sometidos a FIV. Se comparó el grupo SOP con grupo control. Los resultados son estadísticamente significativos, mostrando una asociación positiva entre el aborto y el SOP.

5.4.7. Abortos tempranos obtenidos por paciente sometidos a FIV.

Para el presente análisis se han empleado 6 artículos en los que se reportan un total de 3.666 pacientes sometidas a técnicas de fertilización y 302 abortos tempranos que se describen por unanimidad como aquel aborto sucedido antes de la semana 12 (inclusive) de gestación una vez hemos detectado actividad cardíaca fetal.

De nuevo, se ha realizado un metaanálisis de efectos fijos, usando el riesgo relativo (RR) como estimador de la asociación entre el SOP y el aborto temprano, con un intervalo de confianza del 95% (IC) (**Tabla 9**) y su correspondiente Forest Plot (**Figura 10**).

Tabla 9. Resultados de metaanálisis de estudios en función de los abortos tempranos obtenidos por pacientes sometidas a FIV. Se comparó el grupo SOP con grupo control. Los resultados son estadísticamente significativos, mostrando una asociación positiva entre el aborto y el SOP.

Autor y año	RR	IC 95%	Peso
Huang et al., 2018	0.560	0.166 1.887	9.81
Luo et al., 2017	2.455	1.063 5.902	6.83
Wang et al., 2016	2.398	1.646 3.494	30.35
Sterling et al., 2016	0.893	0.565 1.413	44.40
Lin et al., 2016	2.400	0.594 9.700	2.48
Kdous et al., 2009	2.105	0.788 5.629	6.12
M-H pooled RR	1.536	1.198 1.969	100.00

Este metaanálisis (**Tabla 9, Figura 10**) muestra una asociación estadísticamente significativa entre el aborto temprano y el síndrome de ovario poliquístico con un RR de 1,536 con un IC entre 1,198 y 1,969, es decir, las pacientes con SOP tienen un 53% más de riesgo de sufrir un aborto temprano que los controles.

Este RR de aborto oscila desde 0,560 [IC 0,166-1,887] en el estudio de Huang et al. (2018) a 2,455 [IC 1,063-5,902] en el de Luo et al. (2017). Además, obtuvimos una heterogeneidad de $\text{Chi}^2 = 15,40$, y la variación del RR que se atribuye a esa heterogeneidad (I^2) es del 67,5%, con una $p=0,001$.

Respecto al peso de cada estudio del metaanálisis, como vemos en la **Figura 10**, Sterling et al. (2016) posee un 44,40% del peso total, ya que cuenta 131 abortos. El segundo estudio con más peso es el de Wang et al. (2016) con un 30,35% del peso y 110 abortos.

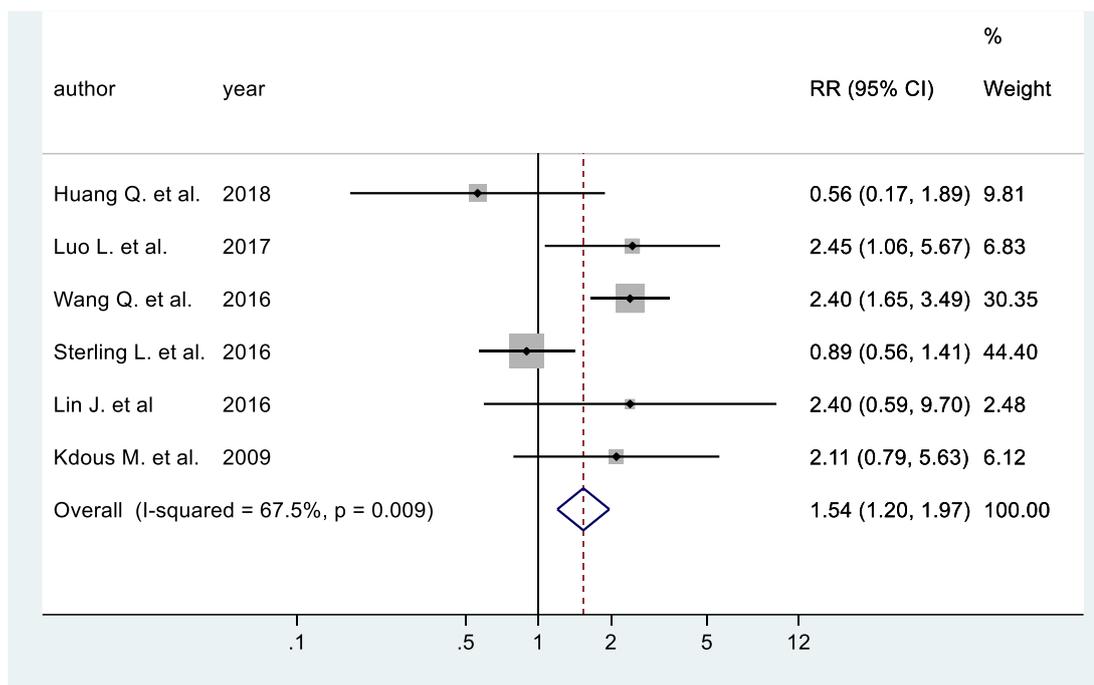


Figura 10. Forest Plot en función de los abortos tempranos obtenidos por pacientes sometidas a FIV. Se comparó el grupo SOP con grupo control. Los resultados son estadísticamente significativos, mostrando una asociación positiva entre el aborto y el SOP.

5.4.8. Abortos tardíos obtenidos por paciente sometidos a FIV.

Este metaanálisis engloba 3 artículos solamente, en los que se informan de 876 pacientes sometidos a FIV y 16 abortos tardíos o avanzados que en los 3 registros se definen como la pérdida fetal desde la semana 13 de gestación hasta la 28 inclusive.

Realizamos un metaanálisis de efectos fijos, usando el riesgo relativo (RR) como estimador de la asociación entre el SOP y el aborto tardío, con un intervalo de confianza del 95% (IC) (**Tabla 10**) y su correspondiente Forest Plot (**Figura 11**).

Tabla 10. Resultados de metaanálisis de estudios en función de los abortos tardíos obtenidos por embarazo empleando FIV. Se comparó el grupo SOP con grupo control. Los resultados no son estadísticamente significativos.

Autor y año	RR	IC 95%	Peso
Huang et al., 2018	1.865	0.317 10.980	24.85

Luo et al., 2017	0.594	0.029	12.222	19.81
Kdous et al., 2009	1.474	0.405	5.358	55.34
M-H pooled RR	1.397	0.527	3.702	100.00

Este metaanálisis (**Tabla 10, Figura 11**) no muestra una asociación estadísticamente significativa entre el aborto tardío y el síndrome de ovario poliquístico, ya que el RR total es de 1,397 con un IC entre 0,527 y 3,702, el cual contiene al 1 por lo que no podemos asumir que padecer SOP incrementa el riesgo de aborto tardío. El RR oscila desde 0,594 [IC 0,029- 12,222] en el estudio de Luo et al. (2017) a 1,865 [IC 0,317- 10,980] en el de Huang et al. (2018). Asimismo, obtuvimos una heterogeneidad de $\text{Chi}^2=0,42$, y la variación del RR que se atribuye a esa heterogeneidad (I^2) es del 0%, con una p no significativa de 0,502. Respecto al peso de cada estudio del metaanálisis, como vemos en la **Figura 11** Kdous et al. (2009) posee un 55,34% del peso total reportando 9 abortos.

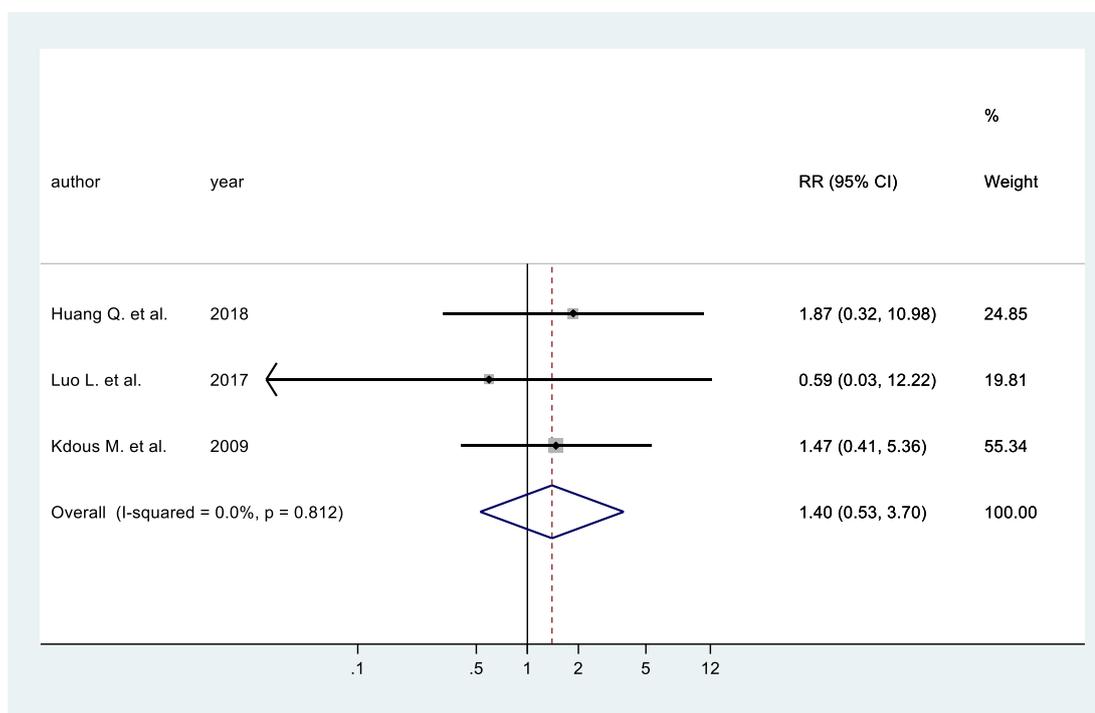


Figura 11. Forest Plot en función de los abortos tardíos obtenidos por pacientes sometidos a FIV. Se comparó el grupo SOP con grupo control. Los resultados no son estadísticamente significativos.

5.5. ASOCIACIÓN ENTRE ABORTO Y SOP EN REPRODUCCIÓN NATURAL.

5.5.1. Total de abortos obtenidos por reproducción natural.

En el presente metaanálisis se incluyen 3 estudios que reportan un total de 22.415 embarazos concebidos por reproducción natural, de los cuales 2.642 fueron abortos. Palomba et al., (2010) define como aborto a la pérdida fetal que tiene lugar antes de la semana 28 gestación. Sin embargo, los otros 2 estudios (Wang et al., 2016 y Rees et al., 2016) lo refieren como aborto clínico espontáneo sin especificar el momento de la gestación en el que tiene lugar. Los controles eran mujeres sanas excepto en el estudio de Wang et al. (2016) que utilizó como criterio de inclusión embarazadas con incompetencia cervical tanto con SOP como controles. En todos los artículos el diagnóstico de SOP se realizó siguiendo los criterios de Rotterdam de 2003.

Nuevamente, realizamos un metaanálisis de efectos fijos, usando el riesgo relativo (RR) como estimador de la asociación entre el SOP y el aborto tardío, con un intervalo de confianza del 95% (IC) (**Tabla 11**) y su correspondiente Forest Plot (**Figura 12**).

Tabla 11. Resultados de metaanálisis de estudios en función de los abortos respecto a los embarazos obtenidos naturalmente. Se comparó el grupo SOP con grupo control. Los resultados son estadísticamente significativos, mostrando una asociación positiva entre el aborto y el SOP.

Autor y año	RR	IC 95%	Peso
Palomba et al., 2010	2.844	1.224 6.606	0.72
Wang et al., 2016	2.042	1.157 3.603	1.41
Rees et al., 2016	1.559	1.449 1.677	97.88
M-H pooled RR	1.575	1.465 1.693	100.00

Este metaanálisis (**Tabla 11, Figura 12**) muestra una asociación estadísticamente significativa entre el aborto y el síndrome de ovario poliquístico con un RR total de 1, 575 con un IC entre 1,465 y 1,693, es decir, las pacientes con SOP tienen un 57% más de riesgo de sufrir un aborto que los controles. Este RR de aborto oscila desde

1,559 [IC 1,449-1,677] en el estudio de Rees et al. (2016) a 2,844 [IC 1,224-6,606] en el de Palomba et al. (2010). Además, obtuvimos una heterogeneidad de $\text{Chi}^2 = 2,77$, y la variación del RR que se atribuye a esa heterogeneidad (I^2) es del 27,8%, con una $p=0,000$. Respecto al peso de cada estudio, como vemos en la **Figura 10**, Rees et al. (2016) posee la gran mayoría del peso del análisis (97,88%), ya que reporta 2.573 abortos.

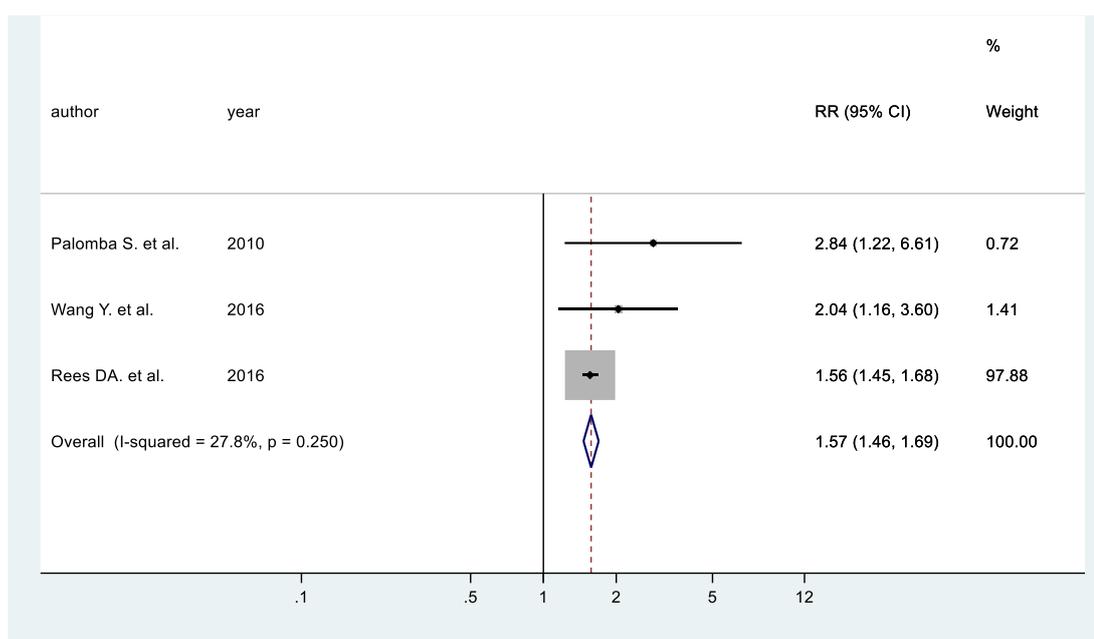


Figura 12. Forest Plot en función de los abortos respecto a los embarazos conseguidos naturalmente. Se comparó el grupo SOP con grupo control. Los resultados son estadísticamente significativos, mostrando una asociación positiva entre el aborto y el SOP.

5.5.2. Total de antecedentes de aborto referidos en un total de mujeres evaluadas.

Mediante el presente metaanálisis, en el que se incluyen 4 artículos, se refieren 3.557 historias de aborto previo en un total de 9.610 mujeres evaluadas.

En cuanto al diagnóstico de SOP, Klevedal y Turkmen (2017) y Hart y Doherty (2015) son los que utilizaron los criterios de Rotterdam de 2003. Wang et al. (2001)

utilizó como criterios la elevación de testosterona $> 2.5\text{nmol/L}$ o elevación de androstenodiona, sumado a una baja concentración de globulina fijadora de hormonas sexuales y la visualización de ovarios poliquísticos por ecografía. Por último, Joham et al. (2014), utilizó como criterio diagnóstico de SOP la respuesta afirmativa en una encuesta realizada a 8.594 mujeres ante la pregunta de si habían sido diagnosticadas o tratadas de SOP.

Respecto al aborto, solamente Wang et al. (2001) indicó que el aborto era de menos de 20 semanas de gestación, el resto de estudios no especificaban el tipo de aborto. Además, las historias previas de aborto que refería Joham et al. (2014) fueron sacadas de una encuesta, sin comprobación clínica de la veracidad de esos datos.

Al igual que en el caso anterior, se ha realizado un metaanálisis de efectos fijos, usando el riesgo relativo (RR) como estimador de la asociación entre el SOP y el aborto temprano, con un intervalo de confianza del 95% (IC) (**Tabla 12**) y su correspondiente Forest Plot (**Figura 13**).

Tabla 12. Resultados de metaanálisis de estudios en función de la historia de aborto previo referido en un total de mujeres evaluadas. Se comparó el grupo SOP con grupo control. Los resultados son estadísticamente significativos, mostrando una asociación positiva entre el aborto y el SOP.

Autor y año	RR	IC 95%	Peso
Hart y Doherty, 2015	1.819	1.615 2.050	52.54
Joham et al., 2014	1.354	1.133 1.618	26.42
Klevedal y Turkmen, 2017	2.179	1.310 3.627	2.09
Wang et al., 2001	1.494	1.215 1.837	18.96
M-H pooled RR	1.642	1.504 1.793	100.00

Este metaanálisis (**Tabla 12, Figura 13**) muestra una asociación estadísticamente significativa entre el aborto y el síndrome de ovario poliquístico con un RR total de 1,642 con un IC entre 1,504 y 1,793, es decir, las pacientes con SOP tienen un 64% más de riesgo de sufrir un aborto que los controles. Este RR de aborto oscila desde 1,354 [IC 1,133-1,618] en el estudio de Hart y Doherty (2015) a 2,179 [IC 1,310-3,627] en el de Klevedal y Turkmen (2017).

Además, obtuvimos una heterogeneidad de $\text{Chi}^2 = 9,34$, y la variación del RR que se atribuye a esa heterogeneidad (I^2) es del 67,9%, con una $p=0,000$. Respecto al peso de cada estudio, como vemos en la **Figura 13**, Hart y Doherty (2015) es el de mayor peso con un 52,54% y reporta 1.858 abortos, seguido por Joham et al. (2014) con un 26,42% y 1.395 abortos.

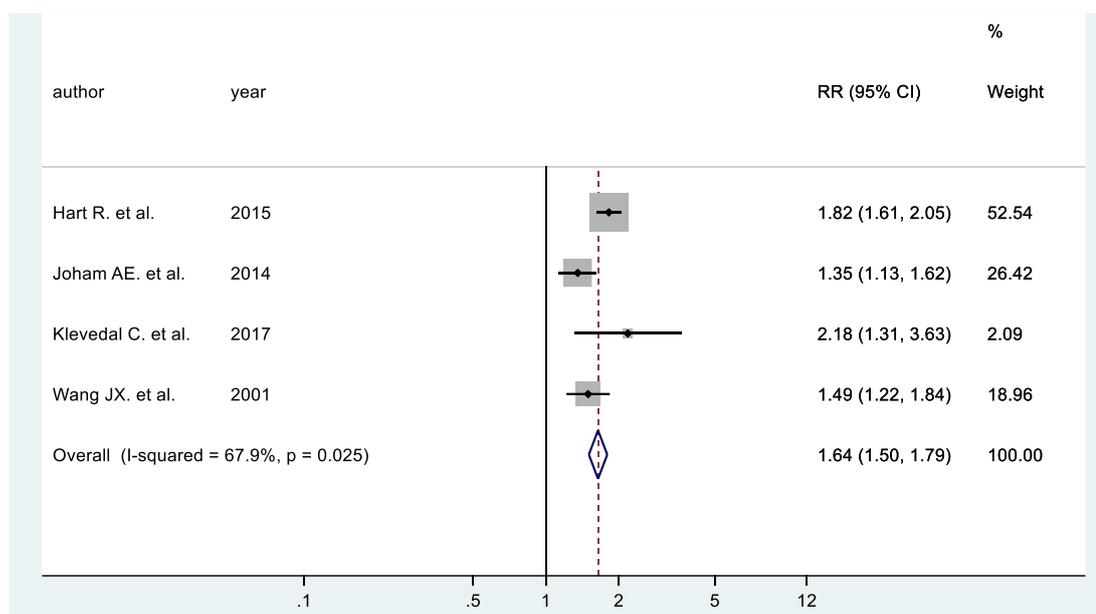


Figura 13. Forest Plot en función del antecedente referido de aborto previo. Se comparó el grupo SOP con grupo control. Los resultados son estadísticamente significativos, mostrando una asociación positiva entre el aborto y el SOP.

Dada la importancia de definir los criterios diagnósticos de SOP de manera universal, hemos realizado un segundo metaanálisis del antecedente referido de aborto previo (**Tabla 13**) con su correspondiente Forest Plot (**Figura 14**) contando únicamente con los 2 estudios que utilizaban los criterios de Rotterdam (Klevedal et al., 2017 y Hart y Doherty, 2015), con una muestra de 28.389 participantes interrogadas y un reporte de 1.899 abortos.

Tabla 13. Resultados de metaanálisis en función del antecedente referido de aborto previo, utilizando solamente los criterios de Rotterdam como diagnóstico de SOP. Se comparó el grupo SOP con grupo control. Los resultados son estadísticamente significativos, mostrando una asociación positiva entre el aborto y el SOP.

Autor y año	RR	IC 95%	Peso
Hart y Doherty, 2015	1.819	1.615 2.050	96.18
Klevedal y Turkemen, 2017	2.179	1.310 3.627	3.82
M-H pooled RR	1.833	1.632 2.059	100.00

Este metaanálisis (**Tabla 13, Figura 14**) muestra una asociación estadísticamente significativa entre el aborto y el síndrome de ovario poliquístico con un RR total de 1,833 con un IC entre 1,632 y 2,059, es decir, las pacientes con SOP tienen un 83% más de riesgo de sufrir un aborto que los controles. Obtuvimos una heterogeneidad de $\text{Chi}^2 = 0,46$, y una variabilidad de $I^2 = 0\%$ con una $p = 0,000$. Respecto al peso de cada estudio, como vemos en la **Figura 13**, Hart y Doherty (2015) posee el 96,18% del peso de este metaanálisis, reportando 1.858 abortos, mientras que Klevedal y Turkmen (2017) solo reportan 41 abortos.

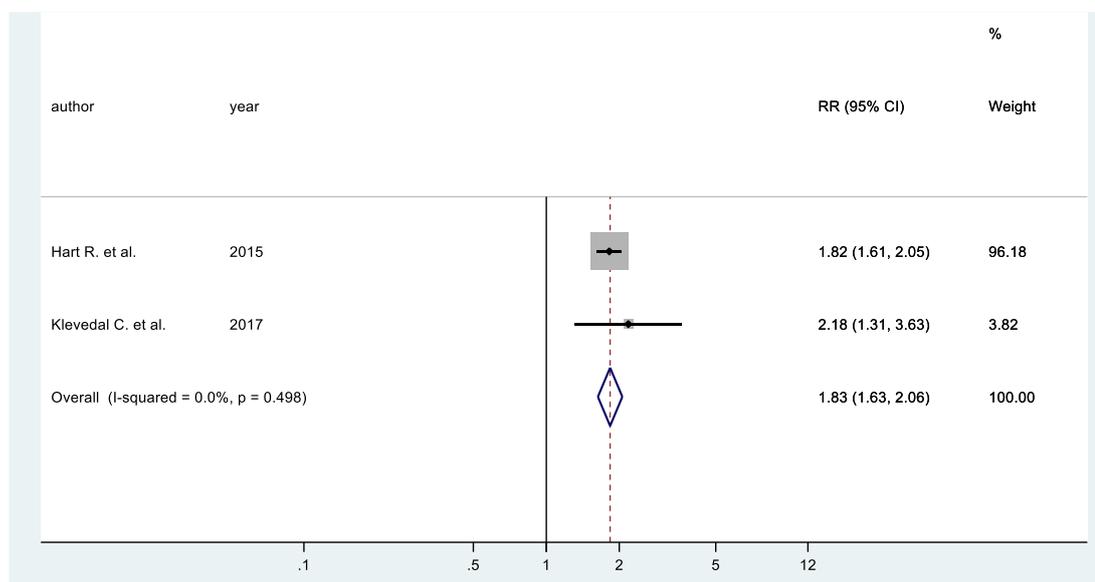


Figura 14. Forest Plot en función del antecedente referido de aborto previo, utilizando solamente los criterios de Rotterdam como diagnóstico de SOP. Se comparó el grupo SOP con grupo control. Los resultados son estadísticamente significativos, mostrando una asociación positiva entre el aborto y el SOP.

6. DISCUSIÓN

El síndrome de ovario poliquístico (SOP) es el trastorno endocrino más común entre las mujeres en edad reproductiva, afectado al 5-10% de las mismas. (Bellver et al., 2018). Además, esta patología constituye la principal causa de infertilidad debido a la oligoovulación o anovulación crónica que sufren, por lo que suelen requerir técnicas de fecundación in vitro para lograr quedarse embarazadas (FIV) (Palomba et al., 2018) (Rajashekar et al., 2008).

Según Wild (2002), la interacción de la resistencia a la insulina, el hiperandrogenismo y la obesidad que pueden sufrir estas pacientes, pueden ocasionar un mayor riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares, abortos y complicaciones en el embarazo.

La incidencia de abortos espontáneos en la mujer se sitúa entre el 10 y 18% de los embarazos (Bouquet, 2012). Sin embargo, la mayoría de autores encuentran una mayor incidencia en las mujeres con síndrome de ovario poliquístico, con una prevalencia de aborto entre un 25 y un 73%; no obstante, otros estudios no han observado esa relación (Callejo et al., 2005).

Según las recomendaciones del Centre for Research Excellence in Polycystic Ovary Syndrome (CREPCOS et al., 2018), la prevalencia de aborto espontáneo aparece incrementada en mujeres con SOP, pero son necesarias más investigaciones. Por otra parte, dada la falta de asociación del SOP con el aborto recurrente, no se considera indicada ninguna investigación en este sentido. (Sociedad Española de Fertilidad, 2019).

Los 26 artículos incluidos en el presente estudio muestran una gran heterogeneidad metodológica, ya que se analizan diferentes grupos étnicos, en distintas localizaciones mundiales, utilizan protocolos diferentes de FIV y referencias de aborto distintas (preclínico, temprano, tardío, de < de 20 semanas, edad gestacional sin especificar, autorreferencia de historia previa de aborto sin comprobación clínica, etc.).

La bibliografía encontrada a cerca de fisiopatología del SOP explica la posible relación de este trastorno metabólico con un incremento de la tasa de aborto, el cual

se atribuye a múltiples causas subyacentes. No obstante, en la literatura científica encontramos numerosas discrepancias, ya que algunos estudios corroboran esta relación, pero en otros no se hallan diferencias significativas entre las tasas de aborto de mujeres con SOP y controles.

Por esta razón, hemos realizado numerosos análisis y comparaciones de los abortos en mujeres con síndrome de ovario poliquístico y en mujeres sin esta patología, tanto a nivel global como por diferentes subgrupos para intentar disminuir esta heterogeneidad al máximo.

Centrándonos en los abortos obtenidos por embarazo mediante el empleo de técnicas de FIV, incluimos 19 registros de los cuales solamente 4 mostraron una asociación significativa entre el aborto y el SOP por embarazo (Luo et al., 2017, Wang et al., 2016, Li et al., 2018 y Li et al., 2014) pero el RR total sí que mostró una asociación significativa (RR = 1,09, IC95% 1,03-1,15). Respecto a los abortos obtenidos por pacientes sometidas a FIV, fueron 6 de 19 los que mostraron un aumento del riesgo de aborto en SOP (Wang et al., 2016, Krouf et al., 2010, Sahu et al., 2008, Li et al., 2014, Li et al., 2018 y Kalra et al., 2013) pero nuevamente el RR total sí que mostró asociación estadísticamente significativa (RR = 1,24, IC95% 1,16-1,31).

Kalra et al. (2013) cuenta con una gran cohorte de 44.286 pacientes, 27.870 con SOP y 16.416 controles con infertilidad debido al factor tubárico. Concluye que el embarazo clínico (42,5% vs. 35,8%; OR, 1,32; IC 95%, 1,27-1,38) y las tasas de nacimientos vivos aumentaron en mujeres con SOP (34,8% vs. 29,1%; OR, 1,30; IC 95%, 1,24-1,35). Por otro lado, la tasa de aborto espontáneo fue del 16,6% vs. 17,4% ($p < 0,001$), es decir, superior en el grupo control, lo cual va en contra de nuestra hipótesis. Sin embargo, este resultado puede estar condicionado por la edad de las participantes del estudio de Kalra et al. (2013), ya que las mujeres con SOP eran más jóvenes que las mujeres con infertilidad por factor tubárico (33,5 vs. 35,5 años; $P < .001$), y, en consecuencia, hubo una mayor proporción de mujeres menores de 35 años en el grupo de PCOS (63,5% vs. 44,0%; $P < .001$).

Sin embargo, a pesar de que Kalra et al. (2013) supone el 77,38% del peso de nuestro metaanálisis sobre el riesgo de aborto por embarazo y el 75,91% del peso sobre el riesgo de aborto por paciente sometido a FIV, el resultado fue estadísticamente

significativo mostrando una asociación positiva entre el aborto espontáneo y el SOP tanto por embarazo (RR = 1,09, IC95% 1,03-1,15, I2 = 82%, p=0,004) como por paciente (RR = 1,24, IC95% 1,16-1,31, I2 = 66%, p =0,000).

En el análisis del subgrupo del aborto preclínico, los dos estudios incluidos (Rehman et al., 2018 y Huang et al., 2018) no mostraban significación de forma independiente pero sí cuando los analizamos conjuntamente tanto por embarazo (RR=1,47, IC95% 1,04-2,07) como por paciente (RR=1,49, IC95% 1,03-2,16).

Por otro lado, Sterling et al. (2016) no encuentra significación estadística en cuanto al aborto temprano y el SOP por paciente sometido a FIV, con un RR de 0,88 (IC95% 0,56–1,41), al igual que Huang Q et al. (2018) con un RR de 0,56 (IC95% 0,17-1,89). Sin embargo, a pesar de que estos artículos poseen en nuestro metaanálisis un 44,4% y 9,8% del peso respectivamente, sí que encontramos una asociación significativa con un RR total de 1,54 (IC95% 1,20-1,97).

En el aborto avanzado no encontramos ningún tipo de asociación con el SOP mediante los tres estudios evaluados (Huang et al., 2016, Luo et al.,2017 y Kdous et al., 2009), que no mostraron significación ni independiente ni conjuntamente, ni por embarazo (RR=1,2 IC95% 0,46-3,08) ni por pacientes sometidos a FIV (RR=1,4 IC95%0,83-3,70).

Dada la controversia y actualidad del tema que nos atañe, recientemente Sha et al. (2019) han efectuado un estudio que a la fecha de la conclusión del presente TFG aún no había sido publicado, en el que se realiza un metaanálisis de 30 artículos para examinar las complicaciones y resultados del embarazo entre pacientes con SOP y pacientes con otras causas de infertilidad que se someten a FIV, concluyendo que las mujeres con SOP tuvieron mayor riesgo de aborto espontáneo, embarazo ectópico, síndrome de hiperestimulación ovárica, diabetes gestacional, hipertensión inducida por el embarazo, parto prematuro y feto grande para la edad gestacional. Concretamente, 22 estudios analizaban el aborto espontáneo involuntario, observándose una mayor tasa del mismo en pacientes con SOP en comparación con pacientes sin SOP (OR = 1,37, IC95% 1,01-1,86, I2 = 59,6%, p<0,01). Después del análisis de subgrupos, se observó una tasa de aborto involuntario significativamente mayor en pacientes con SOP comparándolos con el grupo control que incluía todos

los factores de infertilidad (OR = 1,73, IC95% 1,15-2,61, = 2,6%), mientras que no se muestra una significación entre pacientes con SOP y sin SOP con infertilidad debido al factor tubárico. Este estudio proporciona una actualización de la evidencia de que, a pesar de lograr mayores tasas de embarazo, las pacientes con SOP poseen un alto riesgo de resultados adversos relacionados con el embarazo (Sha et al., 2019).

Los resultados obtenidos mediante la presente revisión sistemática de la literatura y metaanálisis refuerzan el estudio de Sha et al. (2019) confirmando la premisa de que el riesgo de sufrir un aborto espontáneo es mayor en pacientes con SOP que se someten a técnicas de FIV en comparación con pacientes no SOP con diferentes causas de infertilidad (RR = 1,24, IC95% 1,16-1,31, I2 = 66%, p = 0,000). No obstante, nuestro análisis del aborto es mucho más exhaustivo y profundiza más en este concepto analizando el riesgo de aborto en las diferentes etapas de la gestación, con un resultado significativo para el aborto preclínico (RR = 1,49, IC95% 1,03-2,16, I2 = 70,3%) y temprano (RR = 1,54, IC95% 1,20-1,97, I2 = 67,5%) en la comparación de pacientes con y sin SOP que se someten a técnicas de FIV.

Por otra parte, también se estudia el riesgo de aborto de embarazos obtenidos mediante reproducción natural, mostrando nuevamente un aumento significativo del mismo en pacientes con SOP (RR = 1,57, IC95% 1,46-1,69, I2 = 27,8%). Por último, también hemos analizado la diferencia entre el historial previo de abortos en mujeres con y sin SOP, reportándose también un incremento significativo de los abortos previos en el grupo a estudio (RR = 1,64, IC95% 1,50-1,79, I2 = 67,9%).

Asimismo, a diferencia del estudio de Sha et al. (2019), consideramos la necesidad de aplicar unos criterios diagnósticos comunes y universales para todas las pacientes con SOP incluidas en el análisis para así obtener resultados con suficiente validez. Por ello, todos nuestros estudios seguían los criterios de Rotterdam 2003 a excepción de 2 registros que se incluían en este último grupo de historial previo de aborto, los cuales fueron suprimidos en un segundo metaanálisis en el que igualmente se obtuvo un aumento significativo de los abortos previos en las mujeres con SOP (RR = 1,83, IC95% 1,53-2,05, I2 = 0%).

Por último, como limitaciones de este estudio, hay que mencionar que no pudimos realizar un metaanálisis del aborto en base a la edad, lo cual hubiera sido de

considerable interés teniendo en cuenta que, según dijo Simpson en 2007, la edad materna se considera un factor de riesgo de aborto debido al aumento de los errores en la meiosis que producen anomalías cromosómicas del feto, las cuales están involucradas en aproximadamente la mitad de los abortos espontáneos. No obstante, debe recalarse que la edad media fue muy similar en la población con y sin SOP.

7. CONCLUSIONES

1. En las gestaciones obtenidas mediante FIV, el SOP incrementa el riesgo de aborto, con un RR de 1,09 (IC95% 1,03-1,15) para el aborto por embarazo y un RR de 1,24 (IC95% 1,16-1,31) para el aborto por paciente que se somete a fertilización.
2. El SOP aumenta el riesgo de sufrir un aborto preclínico en FIV, con un RR de 1,47 (IC95% 1,04-2,07) para el aborto preclínico por embarazo y un RR de 1,49 (IC95% 1,03-2,16) para el aborto preclínico por paciente que se somete a fertilización.
3. El SOP incrementa el riesgo de aborto temprano mediante técnicas de FIV, con un RR de 1,44 (IC95% 1,14-1,81) para el aborto temprano por embarazo y un RR de 1,54 (IC95% 1,20-1,97) para el aborto temprano por paciente que se somete a fertilización.
4. El SOP no aumenta el riesgo de aborto tardío o avanzado mediante técnicas de FIV, ni para el aborto tardío por embarazo ni para el aborto tardío por paciente que se somete a fertilización.
5. Padecer SOP incrementa el riesgo de sufrir un aborto en reproducción natural (RR = 1,57, IC95% 1,46-1,69).
6. Las mujeres con SOP tienen un riesgo aumentado de haber tenido un aborto previo (RR = 1,64, IC95% 1,50-1,79).
7. El conocimiento del mencionado riesgo de aborto asociado al SOP debiera propiciar el desarrollo de intervenciones encaminadas a una eventual reversión del dicho riesgo, bien mediante estrategias de cambio de estilo de vida o de intervención terapéutica, sea a nivel preconcepcional o una vez ya instaurado el embarazo.

8. BIBLIOGRAFIA

1. ASRM Practice Committee. (2013). Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss: a committee opinion. *Fertil Steril*, 99, 63.
2. Baek, K.H., Lee, E.J., y Kim, Y.S. (2007). Recurrent pregnancy loss: the key potential mechanisms. *Trends Mol Med*, 13, 10-7.
3. Balen, A.H., Laven, J.S., Tan, S.L., y Dewailly, D. (2003). Ultrasound assessment of the polycystic ovary: international consensus definitions. *Hum Reprod Update*, 9, 505-14.
4. Balen A.H., Tan S.L., MacDougall J., y Jacobs, H.S. (1993). Miscarriage rates following in vitro fertilization are increased in women with polycystic ovaries and reduced by pituitary desensitization with busserelin. *Hum Reprod*, 8, 959-964.
5. Bellver, J., Rodríguez-Taberner, L., Robles, A., Muñoz, E., Martínez, F., Landeras, J., García-Velasco, J., Fontes, J., Álvarez, M., Álvarez, C., y Acevedo, B. (2018). Polycystic ovary syndrome throughout a woman's life. *J Assist Reprod Genet*, 35, 25-39.
6. Bhattacharya, S. (2015). Modifiable risk factors for miscarriage identified. *Evid Based Nurs*, 18, 72.
7. Bouquet, R.I. (2012). Aborto espontáneo. *Liber*, 18, 53-58.
8. Callejo, J., González, S., Salvador, C., y Lailla, J.M. (2005). Capítulo 4: Clínica. En Checa, M.A., Espinós, J.J., y Matorras, R. (eds.), *Síndrome del ovario poliquístico* (pp.59-70). Madrid: Médica Panamericana.
9. Centre for Research Excellence in Polycystic Ovary Syndrome (CREPCOS), European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) and American Society of Reproductive Medicine (ASRM). (2018). International evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. Recuperado de https://www.monash.edu/__data/assets/pdf_file/0004/1412644/PCOS_Evidence-Based-Guidelines_20181009.pdf

10. Ehrman, D.A. (2005). Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med*, 352, 1223-36.
11. ESHRE guideline group on RPL. (2018). ESHRE guideline: recurrent pregnancy loss. *Hum Reprod Open*, recuperado de <https://academic.oup.com/hropen/article/2018/2/hoy004/4963604>
12. Feodor, S., Andersen, P.K., Strandberg-Larsen, K., y Nybo, A.M. (2014). Risk factors for miscarriage from a prevention perspective: a nationwide follow-up study. *BJOG*, 12, 1375-84.
13. Galtier-Dereure, F., Boegner, C., y Bringer, J. (2000). Obesity and pregnancy: complications and cost. *Am J Clin Nutr*, 71, 1242S-8S.
14. Han, A.R., Kim, H.O., Cha, S.W., Park, C.W., Kim, J.Y., Yang, K.M., Song, I.O., Koong, M.K., y Kang, I.S. (2011). Adverse pregnancy outcomes with assisted reproductive technology in non-obese women with polycystic ovary syndrome: a case-control study. *Clin Exp Reprod Med*, 38, 103-8.
15. Hart, R. y Doherty, D.A. The Potential Implications of a PCOS Diagnosis on a Woman's Long-Term Health Using Data Linkage. *J Clin Endocrinol Metabol*, 100, 911-19.
16. Homburg, R., Armar, N.A., Eshel, A., Adams, J., y Jacobs, H.S. (1988). Influence of serum luteinising hormone concentrations on ovulation, conception, and early pregnancy loss in polycystic ovary syndrome. *BMJ*, 297, 1024-6.
17. Huang, K., Liao, X., Dong, X., y Zhang, H. (2014). Effect of overweight/obesity on IVF-ET outcomes in chinese patients with polycystic ovary syndrome. *Int J Clin Exper Med*, 7, 5872-6.
18. Huang, Q., Niu, Y., Xu, L., Chen, B., Zhang, Y., Song, L.J., Jing, X., Wei, B., y Ma, T. (2018). Relationship between a low ratio of serum estradiol to follicle number and fertility treatment outcomes: A retrospective cohort study of 516 cases. *Medicine (Baltimore)*, 97, e12017.
19. Hwang, Y., Cha, S., Song, I., Yang, K., Min, E., y Kim, H. (2016). Fertility of patients with polycystic ovary syndrome undergoing in vitro fertilization by age. *Int J Gynecol Obstet*, 135, 91-5.

20. Jauniaux, E., Farquharson, R.G., Christiansen, O.B., y Exalto, N. (2006). Evidence-based guidelines for the investigation and medical treatment of recurrent miscarriage. *Hum Reprod*, 21, 2216–22.
21. Joham, A.E., Boyle, J.A., Ranasinha, S., Zoungas, S., y Teede, H.J. (2014). Contraception use and pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome: data from the Australian Longitudinal Study on Women's Health. *Hum Reprod*, 29, 802–8.
22. Kalra, S.K., Ratcliffe, S.J., y Dokras, A. (2013). Is the fertile window extended in women with polycystic ovary syndrome? Utilizing the Society for Assisted Reproductive Technology registry to assess the impact of reproductive aging on live-birth rate. *Fertil Steril*, 100, 208-13.
23. Kaur, R. y Gupta, K. (2016). Endocrine dysfunction and recurrent spontaneous abortion: An overview. *Int J Appl Basic Res Med*, 6, 79-83.
24. Kdous, M., Chaker, A., Zhioua, A., y Zhioua F. (2009). Oocyte and embryo quality and outcome of ICSI cycles in patients with polycystic ovary syndrome (PCOS) versus normo-ovulatory. *J Gynecol Obstet Biol Reprod*, 38, 133-43.
25. Khrouf, M., Kdous, M., Bouyahia, M., Chaker, A., Zhioua, F., y Zhioua, A. Clinicals and biological aspects of ICSI cycles on patients with polycystic ovary syndrome (2010). *Tunis Med*, 88, 152-7.
26. Klevedal, C. y Turkmen, S. (2017). Fetal-maternal outcomes and complications in pregnant women with polycystic ovary síndrome. *Minerva Ginecol*, 69, 141-9.
27. Legro, R.S., Castracane, V.D., y Kauffman, R.P. (2004). Detecting insulin resistance in polycystic ovary syndrome: purposes and pitfalls. *Obstet Gynecol Surv*, 59, 141-154.
28. Li, H.W., Lee, V.C., Lau, E.Y., Yeung, W.S., Ho, P.C., y Ng, E.H. (2014). Cumulative live-birth rate in women with polycystic ovary syndrome or isolated polycystic ovaries undergoing in-vitro fertilisation treatment. *J Assist Reprod Genet*, 31, 205.

29. Li, X.L., Huang, R., Fang, C., Wang, Y.F., y Liang, X.Y. (2018). Logistic Regression Analysis of Risk Factors Associated with Spontaneous Abortion after In Vitro Fertilization/Intracytoplasmic Sperm Injection-Embryo Transfer in Polycystic Ovary Syndrome Patients. *Reprod Dev Med*, 2, 105-110.
30. Lin, J., Wang, P., Zhao, J., Xiao, S., Yu, R., Jin, C., y Zhu, R. (2016), Outcomes of in vitro fertilization cycles among patients with polycystic ovary syndrome following ovarian puncture for in vitro maturation. *Int J Gynecol Obstet*, 135: 319-323.
31. Liu, L., Tong, X., Jiang, L., Li, T.C., Zhou, F., y Zhang, S. (2014). A comparison of the miscarriage rate between women with and without polycystic ovarian syndrome undergoing IVF treatment, *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 176, 178-182.
32. Luo, L., Gu, F., Jie, H., Ding, C., Zhao, Q., Wang, Q., Y Zhou, C. (2017). Early miscarriage rate in lean polycystic ovary syndrome women after euploid embryo transfer – a matched-pair study. *Reprod Biomed Online*, 35, 576-582.
33. Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J., Altman, D.G., y PRISMA Group. (2009). Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Plos Med*, 6, e1000097, recuperado de <http://prismastatement.org/PRISMAStatement/PRISMAStatement>
34. Nejad, E.S., Saedi, T., Saedi, S., Rashidi, B.H., Nekoo, Z.A., y Jahangiri, N. (2011). Comparison of in vitro fertilisation success in patients with polycystic ovary syndrome and tubal factor. *Gynecol Endocrinol*, 27, 117-20.
35. Norman, R.J., Wang, J.X., y Haya, W. (2004). Should we continue or stop insulin sensitizing drugs during pregnancy? *Curr Opin Obstet Gynecol*, 16, 245-50.
36. Nybo-Andersen, A.M., Wohlfahrt, J., Christens, P., Olsen, J., y Melbye, M. (2000). Maternal age and fetal loss: population based register linkage study. *BMJ*, 320, 1708–1712.

37. Okohue, J.E., Onuh, S.O., y Ikimalo, J.I. (2013). Comparison of IVF/ICSI outcome in patients with polycystic ovarian syndrome or tubal factor infertility. *Niger J Clin Pract.* 16, 207-10.
38. Palomba, S., Falbo, A., Daolio, J., Battaglia, F.A., y Sala, G.B. (2018). Pregnancy complications in infertile patients with polycystic ovary syndrome: updated evidence. *Minerva Ginecol*, 70, 754-760.
39. Palomba, S., Falbo, A., Russo, T., Tolino, A., Orio, F., y Zullo, F. (2010). Pregnancy in women with polycystic ovary syndrome: the effect of different phenotypes and features on obstetric and neonatal outcomes. *Fertil Steril*, 94, 1805-11.
40. Qin, J.Z., Pang, L.H., Li, M.J., Fan, X.J., Huang, R.D., y Chen, H.Y. (2013). Obstetric complications in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biol Endocrinol*, 11, 56.
41. Rajashekar, L., Krishna, D., y Patil, M. (2008). Polycystic ovaries and infertility: our experience. *J Hum Reprod Sci*, 1, 65–72.
42. Rees, D. A., Jenkins-Jones, S., y Morgan, C. L. (2016). Contemporary Reproductive Outcomes for Patients with Polycystic Ovary Syndrome: A Retrospective Observational Study. *J Clin Endocrinol Metab*, 101, 1664–1672.
43. Rehman, R., Mehmood, M., Ali, R., Shaharyar, S., y Alam, F. (2018). Influence of body mass index and polycystic ovarian syndrome on ICSI/IVF treatment outcomes: A study conducted in Pakistani women. *Int J Reprod Biomed*, 16, 529–534.
44. Sahu, B., Ozturk, O., Ranierrri, M., y Serhal, P. (2008). Comparison of oocyte quality and intracytoplasmic sperm injection outcome in women with isolated polycystic ovaries or polycystic ovarian syndrome. *Arch Gynecol Obstet*, 277, 239-44.
45. Schroeder, B.M. (2003). ACOG releases guidelines on diagnosis and management of polycystic ovary syndrome. *Am Fam Physician*, 67, 1619-20.
46. Sha, T., Wang, X., Cheng, W., y Yan, Y. (2019). A meta-analysis of pregnancy-related outcomes and complications in women with polycystic ovary syndrome

- undergoing in vitro fertilization. *Reprod Biomed Online*, recuperado de [https://www.rbmojournal.com/article/S1472-6483\(19\)30338-4/fulltext](https://www.rbmojournal.com/article/S1472-6483(19)30338-4/fulltext)
47. Silva, C.R. y Lilue, M. (2007). Diagnóstico ecográfico de ovario poliquístico. *Rev Venez Endocrinol Metab*, 5, 28-31.
 48. Simpson, J.L. (2007). Causes of fetal wastage. *Clin Obstet Gynecol*. 2007, 50, 10-30.
 49. Sociedad Española de fertilidad (SEF). (2019). Recomendaciones para el manejo del aborto recurrente. Recuperado de <https://www.sefertilidad.net/docs/recomendacionesAR.pdf>
 50. Sterling, L., Liu, J., Okun, N., Sakhuja, A., Sierra S., y Greenblatt, E. (2016). Pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome undergoing in vitro fertilization. *Fertil Steril*, 105, 791-797.
 51. The Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group (ESHRE/ASRM). (2004). Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*, 81, 19-25.
 52. Vivas, C.A. (2005). Síndrome de ovario poliquístico, endometrio y riesgo de aborto. *Rev Colomb Obstet Ginecol*, 56, 303-309.
 53. Wang, J.X., Davies, M.J., y Norman, R.J. (2001). Polycystic ovarian syndrome and the risk of spontaneous abortion following assisted reproductive technology treatment. *Hum Reprod*, 16, 2606-9.
 54. Wang, Q., Luo, L., Lei, Q., Lin, M., Huang, X., Chen, M., Zeng, Y., y Zhou, C. (2016). Low aneuploidy rate in early pregnancy loss abortuses from patients with polycystic ovary syndrome, *Reprod Biomed Online*, 33, 85-92.
 55. Wang, Y., Gu, X., Tao, L., y Zhao, Y. (2016). Co-morbidity of cervical incompetence with polycystic ovarian syndrome (PCOS) negatively impacts prognosis: A retrospective analysis of 178 patients. *BMC Pregnancy Childbirth*, 16, 308.

56. Wild, R.A. (2002). Long-term health consequences of PCOS. *Hum Reprod Update*, 8, 231–241.
57. Xita, N., Georgiou, I., y Tsatsoulis, A. (2002). The genetic basis of polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol*, 147, 717-25.
58. Yu, H.F., Chen, H.S., Rao, D.P., y Gong, J. (2016). Association between polycystic ovary syndrome and the risk of pregnancy complications: A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*, 95, e4863.
59. Zhang, C.M., Zhao, Y., Li, R., Yu, Y., Yan, L.Y., Li, L., Liu, N.N., Liu, P., y Qiao, J. (2014). Metabolic heterogeneity of follicular amino acids in polycystic ovary syndrome is affected by obesity and related to pregnancy outcome. *BMC Pregnancy Childbirth*, 14, 11.
60. Zhou, H., Liu, Y., Liu, L., Zhang, M., Chen, X., y Qi, Y. (2016). Maternal pre-pregnancy risk factors for miscarriage from a prevention perspective: a cohort study in China. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 206, 57-63.

Anexo 1. Características de los artículos incluidos en el presente metaanálisis,

Autor y año	País	Diagnóstico de SOP	Diagnóstico de aborto	Criterios de inclusión	Criterios de exclusión	Tamaño de la muestra	Técnica	Tipo de estudio
Rehman et al., 2018	Pakistán	Criterios de Rotterdam 2003	Aborto preclínico: β -hCG >25 mIU/ml sin actividad cardíaca fetal en ecografía transvaginal.	Pacientes sometidas a FIV. Edad ente 20 y 40 años. Mujeres con infertilidad primaria durante un mínimo de 2 años y cavidad uterina normal vista por ecografía, histeroscopia o histerosalpingografía	Enfermedades metabólicas (diabetes, hipertensión, síndrome metabólico). Patologías pélvicas (hidrosálpinx, miomas). Presencia de endometriosis de estadio IV o miomectomía en el pasado.	286 (SOP: 221. Controles:65)	FIV. Protocolo GnRH agonista largo.	Transversal
Huang et al., 2018	China	Criterios de Rotterdam 2003	Aborto preclínico: Elevación de HCG sin actividad cardíaca fetal. Aborto temprano:< 12 semanas de gestación Aborto tardío: Entre 12-28 semanas de gestación.	Pacientes sometidas a FIV. Edad entre 20 y 44 años. Mujeres con infertilidad de entre 1 y 20 años de evolución.	Mujeres con úteros sin función reproductiva, enfermedades psiquiátricas o seguimiento incompleto.	338 (SOP: 89. Controles: 249)	FIV. Protocolo GnRH agonista largo.	Cohortes retrospectivo
Luo et al., 2017	China	Criterios de Rotterdam 2003	Aborto temprano: < 12 semanas de gestación Aborto tardío: Entre 13-28 semanas de gestación.	Pacientes sometidas a FIV. Media de edad = 32,5 años. Las participantes o sus parejas tenían una traslocación cromosómica y se sometieron a PGD.	Traslocaciones de cromosomas sexuales. Pacientes con endometriosis, adhesiones intrauterinas o endometrio fino, malformaciones uterinas o función tiroidea anormal.	268 (SOP: 67. Controles: 201)	FIV. Protocolos GnRH agonista largo y corto.	Retrospectivo
Wang et al., 2016	China	Criterios de Rotterdam 2003	Aborto espontáneo temprano	Pacientes sometidas a FIV. Edad no disponible. Los controles eran mujeres con infertilidad debido al factor tubárico.	Pacientes con cariotipos anormales, antecedentes de aborto espontáneo, endometriosis, adenomiosis, anomalías endometriales, malformaciones del aparato reproductor o alguna enfermedad endocrina.	1461 (SOP:238. Controles: 1223)	FIV. Protocolos GnRH agonista largo y corto.	Cohortes prospectivo
Sterling et al., 2016	Canadá	Criterios de Rotterdam 2003	Aborto espontáneo temprano	Pacientes sometidas a FIV. Edad no disponible. Los controles eran mujeres con	Pacientes con embarazo múltiple, comorbilidades médicas (lupus, enfermedad renal, malignidad,	1084 (SOP:173.	FIV. No se especifica la técnica empleada.	Cohortes retrospectivo

				infertilidad debido al factor tubárico.	hipotiroidismo no controlado), fumadoras, consumidoras de alcohol o drogas.	Controles: 911)		
Hwang et al., 2016	Corea del Sur.	Criterios de Rotterdam 2003	Ausencia de latido fetal antes de la semana 20 de gestación.	Pacientes sometidas a FIV. Edad entre 30 y 42 años. Intento de embarazo durante al menos 2 años. Los controles eran mujeres con infertilidad por factor tubárico.	Infertilidad masculina, presencia de alguna enfermedad endocrina (tiroidea, diabetes, síndrome de Cushing, deficiencia de 21-hidroxilasa, tumor secretor de andrógenos, hiperprolactinemia)	671 (SOP: 307 Controles: 364)	FIV. 3 protocolos: GnRH antagonista, GnRH agonista largo o GnRH agonista corto.	Retrospectivo
Lin et al., 2016	China	Criterios de Rotterdam 2003	Aborto espontáneo temprano	Pacientes sometidas a FIV. Edad SOP: 26-32,5 años. Edad controles: 27-31 años. Los controles fueron diagnosticados de infertilidad debido al factor tubárico o factor masculino.	Pacientes con anomalías uterinas, endometriosis, adenomiosis, hipotiroidismo, hiperprolactinemia o que hayan sido sometidas a cirugía ovárica	245 (SOP: 49 Controles: 196)	FIV. Protocolo GnRH agonista.	Retrospectivo
Liu et al., 2014	China	Criterios de Rotterdam 2003	Aborto clínico: Embarazo que no progresa después de haber detectado un saco gestacional intrauterino mediante ecografía pélvica.	Pacientes sometidas a FIV. Los controles eran pacientes sin SOP que se sometían a fecundación in vitro.	Ningún participante fue intervenido de drilling o diatermia ovárica antes de someterse a FIV.	8058 (SOP:564. Controles: 7494)	FIV. Protocolos GnRH agonista largo y corto.	Cohortes retrospectivo
Zhang et al., 2014	China	Criterios de Rotterdam 2003	Aborto espontáneo no especificado	Pacientes sometidos a FIV. Edad media: SOP: 29.60±0.32 Controles: 29.88 ±0.51 En el grupo control se incluyen pacientes con infertilidad por oclusión tubárica y por azoospermia masculina.	Mujeres expuestas a otro tratamiento hormonal durante los tres meses anteriores.	111 (SOP:63. Controles:48)	FIV. Protocolo GnRH agonista largo.	Cohortes prospectivo
Khrouf et al., 2010	Túnez	Criterios de Rotterdam 2003	Aborto espontáneo no especificado	Pacientes sometidos a FIV. Edad media: SOP: 31.45 ± 3.6 Controles: 32.16 ± 3.4	No referido.	284 (SOP:95 Controles:189)	FIV. Protocolo GnRH agonista largo.	Retrospectivo

Kdous et al., 2009	Túnez	Criterios de Rotterdam 2003	Aborto temprano: < 12 semanas de gestación Aborto tardío:> 12 semanas de gestación	Pacientes sometidos a FIV. Edad media: SOP: 31.45 ± 3.6 Controles: 32.16 ± 3.4	No ser el primer ciclo de FIV.	270 (SOP:95 Controles:175)	FIV. Protocolo GnRH agonista largo.	Retrospectivo
Sahu et al., 2008	Reino Unido	Criterios de Rotterdam 2003	Aborto espontáneo no especificado.	Pacientes sometidos a FIV. Edad menor de 40 años. Todos los pacientes tenían infertilidad masculina.	Concentración de FSH > 10 IU/l en fase folicular temprana.	155 (SOP:51 Controles:104)	FIV. Protocolo GnRH agonista.	Retrospectivo
Li et al., 2018	China	Criterios de Rotterdam 2003	Aborto espontáneo de menos de 20 semanas	Pacientes sometidos a FIV. Edad SOP: 30-36 años. Edad controles: 31-35 años. Los controles tenían infertilidad debido al factor tubárico.	Anormalidad cromosómica en alguno de los padres. Enfermedades del Sistema inmunitario. Antecedente de repetidas transferencias fallidas. Anormalidades del tracto genital.	4462 (SOP: 2231 Controles: 2231)	FIV: Protocolo GnRH agonista largo en pacientes con reserva ovárica normal. GnRH antagonista en recuento folicular ≥15.	Cohortes retrospectivo
Li. et al., 2014	China	Criterios de Rotterdam 2003	Aborto espontáneo no especificado.	Pacientes sometidos a FIV. Edad media: SOP: 30.4 ± 3.6 Controles:30.6 ± 3.8	No se dio metformina a ninguna paciente.	680 (SOP:104 Controles:576)	FIV. Protocolo GnRH agonista largo.	Cohortes retrospectivo
Huang et al., 2014	China	Criterios de Rotterdam 2003	Aborto espontáneo no especificado.	Pacientes sometidos a FIV. Edad media: SOP: 29.8 ± 3.7 Controles: 30.0 ± 3.3	Donaciones de óvulos o esperma, maduración in vitro, diagnóstico genético preimplantacional, transferencia de embriones congelados, aspiración testicular de esperma, transferencia de blastocito, pacientes con endometriosis o enfermedades metabólicas que conduzcan a una elevación del IMC o diabetes.	256 (SOP:128. Controles:128)	FIV. Protocolo GnRH agonista largo.	Cohortes retrospectivo
Okohue et al., 2013	Nigeria	Criterios de Rotterdam 2003	Aborto espontáneo no especificado.	Pacientes sometidos a FIV. Edad media: SOP: 30.24 ± 3.99 Controles: 30.65 ± 2.68 Los controles tenían infertilidad debido al factor	Aquellos con infertilidad debido al componente masculino o pacientes que presentaban tanto SOP como factor tubárico.	76 (SOP:33. Controles:43)	FIV. Protocolo no especificado.	Retrospectivo.

				tubárico. Todas las pacientes con SOP recibieron metformina antes de someterse a FIV.				
Kalra et al., 2013	EE. UU.	Criterios de Rotterdam 2003	Pérdida de embarazo previa a las 20 semanas de gestación.	Pacientes sometidas a FIV. Edad SOP: 19,7-50 años. Edad controles: 19,3-50,4. Los controles tenían infertilidad debido al factor tubárico.	Ciclos con óvulos donados, diagnósticos múltiples, transferencia de embriones congelados y combinación de transferencia de embriones frescos y congelados.	44286 (SOP:16416 Controles: 27870)	FIV. Protocolo no especificado.	Cohortes retrospectivo.
Han et al., 2011	Corea del sur	Criterios de Rotterdam 2003	Aborto espontáneo no especificado.	Pacientes sometidas a FIV. Media de edad: SOP: 31.2±2.7. Controles: 32.5±2.8. Los controles tenían infertilidad debido al factor tubárico y al menos una trompa obstruida.	Mujeres con doble diagnóstico de SOP e infertilidad por factor tubárico.	1339 (SOP:336 Controles: 1003)	FIV. Protocolo GnRH agonista y antagonista.	Retrospectivo
Nejad et al., 2011	Iran	Criterios de Rotterdam 2003	Aborto espontáneo no especificado.	Pacientes sometidas FIV. Edad entre 22 y 35 años, IMC entre 19 y 30. Pacientes con infertilidad primaria sin enfermedad sistémica y mujeres que no han respondido al tratamiento médico previo o inseminación intrauterina.	Pacientes con defectos tubáricos debido a endometriosis.	325 (SOP:164 Controles:161)	FIV. Protocolo GnRH agonista largo.	Cohortes prospectivo
Palomba et al., 2010	Italia	Criterios de Rotterdam 2003	Aborto espontáneo no especificado.	Primigestas que se quedaron embarazadas espontáneamente. Rango de edad: 19-35 años. Se comparan mujeres con SOP vs. mujeres sanas como controles.	IMC mayor de 30. Embarazos múltiples, edad gestacional mayor a 7 semanas. Presencia de enfermedades médicas mayores, alguna enfermedad orgánica pélvica, uso de alguna hormona o antidiabético en los 6 meses previos, fumadoras, consumidoras de alcohol o drogas.	162 (SOP:93 Controles:69)	Ninguna	Cohortes prospectivo.

Wang et al., 2016	China	Criterios de Rotterdam 2003	Pérdida fetal antes de la semana 28 de gestación.	Embarazos de mujeres entre 21 y 40 años con incompetencia cervical.	Displasia o malformación del aparato reproductivo. Infección. Embarazo múltiple. Antecedente de conización o incompetencia cervical.	178 (SOP:80 Controles:98)	Ninguna	Retrospectivo.
Rees et al., 2016	Reino Unido	Criterios de Rotterdam 2003	Aborto espontáneo no especificado.	Mujeres con SOP y mujeres sanas que tuvieron un hijo. Edad entre 15 y 44 años.	Mujeres fuera del rango de edad y con IMC no válido (no especifica cual).	22075 (SOP:6861 Controles:15214)	Ninguna	Cohortes retrospectivo.
Hart et al., 2015	Australia	Criterios de Rotterdam 2003	Aborto espontáneo no especificado.	Edad mayor de 15 años. Mujeres con SOP fueron comparadas con mujeres sanas.	No referido	28226 (SOP:2566 Controles:25660)	Ninguna	Cohortes retrospectivo.
Joham et al., 2014	Australia	Referir padecer SOP	Referir historia previa de aborto	Mujeres encuestadas residentes en Australia nacidas entre 1973 y 1978 (edades 18-23 años).	No referido	8594 (SOP:478 Controles:8116)	Ninguna	Transversal
Klevedal et al., 2017	Suecia	Criterios de Rotterdam 2003	Poseer historia previa de aborto.	Mujeres con SOP y mujeres sanas que dieron a luz en el hospital donde se hizo el estudio. Edad no referida.	No referido	163 (SOP:37 Controles:126)	Ninguna	Retrospectivo
Wang et al., 2001	Australia	Elevación de testosterona > 2.5 nmol/L o de androstenodiona con baja concentración de globulina fijadora de hormonas sexuales y ovarios poliquísticos vistos por ecografía.	Poseer historia previa de aborto, definido como aquel de menos de 20 semanas de gestación.	Pacientes que fueron a FIV fueron preguntados por sus abortos previos. Media de edad: SOP: 31.4 ± 3.8 Controles: 32.7 ± 4.3	Pacientes de los cuales no se pudo confirmar su estatus de SOP o IMC.	1027 (SOP:373 Controles:654)	Ninguna	Cohortes retrospectivo.