

Tratamiento de la pareja infértil

1 de octubre de 2020

[Amanda Kallen, MD](#) , [Sandra Ann Carson, MD](#)

Revisado por pares

Volumen 65 , Número 10

El tratamiento eficaz dependerá del diagnóstico, pero puede variar de simple a muy complejo.

El tratamiento de la infertilidad comienza con la toma de decisiones compartida con la pareja. Además de los riesgos, beneficios y alternativas habituales, el deseo de la pareja de tener un hijo biológico, sus recursos y su cobertura de seguro regirán la terapia posterior.

El diagnóstico preciso de una evaluación básica de infertilidad a menudo resulta en una recomendación terapéutica fácil.

Según su diagnóstico, a una pareja se le puede ofrecer una variedad de tratamientos: a menudo simples, a veces muy complejos. Las pruebas genéticas de parejas o de sus embriones también brindarán oportunidades adicionales en la construcción de familias. Los gametos de donantes, los embriones de donantes y la adopción suelen ser la ruta más rentable para tener un hijo.

Inducción de la ovulación

El citrato de clomifeno es un modulador sintético del receptor de estrógeno. Al bloquear el receptor de estrógeno a nivel del hipotálamo y la pituitaria, se evita la retroalimentación negativa del estrógeno y los pulsos de la hormona liberadora de gonadotropina (GNRH) aumentan la producción de la hormona estimulante del folículo (FSH) y la hormona luteinizante (LH).¹

Estas gonadotropinas elevadas estimulan el desarrollo temprano del folículo, aumentan la producción de estradiol y maduran el ovocito. El clomifeno se administra con mayor frecuencia como una dosis oral diaria durante 5 días en la fase folicular temprana (p. Ej., Comenzando entre el día 3 y el día 5 del ciclo menstrual), comenzando con 50 mg / día.

El citrato de clomifeno aumenta la FSH y la LH; después de la interrupción, las gonadotropinas disminuyen y permiten que regrese la retroalimentación estrogénica normal de un folículo en desarrollo. Por tanto, cuando el ovocito está maduro, el ovario desencadena un pico de LH o se puede administrar un desencadenante de la hormona gonadotropina coriónica humana (HcG) exógena y se produce la ovulación.

Potential Concurrent and/or Long-term Health Risks Associated With Common Causes of Infertility	
Table	
Cause of infertility	Risks
Polycystic ovary syndrome	<ul style="list-style-type: none"> ■ Obesity ■ Insulin resistance/type 2 diabetes ■ Dyslipidemia ■ Metabolic syndrome ■ Obstructive sleep apnea ■ Nonalcoholic steatohepatitis ■ Depression/anxiety ■ Endometrial hyperplasia/endometrial cancer
Abnormal uterine bleeding	<ul style="list-style-type: none"> ■ Hypothyroidism/hyperthyroidism ■ Hyperprolactinemia ■ Hypogonadotropic/hypergonadotropic hypogonadism ■ Coagulopathies
Structural uterine anomalies	<ul style="list-style-type: none"> ■ Uterine fibroids ■ Uterine polyps ■ Endometrial hyperplasia/endometrial cancer ■ Renal/skeletal abnormalities (Mullerian anomalies)
Premature ovarian insufficiency	<ul style="list-style-type: none"> ■ Osteoporosis ■ Cardiovascular disease ■ Urogenital atrophy/sexual dysfunction ■ Depression/anxiety ■ Adrenal insufficiency ■ Hypothyroidism ■ Karyotypic abnormalities ■ Fragile X premutation carrier
Endometriosis	<ul style="list-style-type: none"> ■ Pelvic pain; dyspareunia ■ Heavy menstrual bleeding
Male factor	<ul style="list-style-type: none"> ■ Hypogonadotropic/hypergonadotropic hypogonadism ■ Chromosomal abnormalities (Klinefelter syndrome; Y chromosome microdeletion) ■ Retrograde ejaculation ■ Ejaculatory duct obstruction/congenital absence of the vas deferens ■ Varicocele

Los efectos adversos (EA) del citrato de clomifeno incluyen sofocos, moco cervical espesado, sequedad vaginal, escotomas, "pesadez" pélvica y dolores de cabeza. ¹ La hiperestimulación de los ovarios es rara. Debido a que el citrato de clomifeno puede causar un moco cervical espeso, a menudo se usa en combinación con inseminación intrauterina, especialmente en el tratamiento de la infertilidad inexplicable. ²

Los inhibidores de la aromatasa actúan de manera similar al citrato de clomifeno, aunque por un mecanismo diferente.

Estos medicamentos bloquean la aromatasa, la enzima que convierte los andrógenos en estrógenos; el estrógeno disminuye a niveles menopáusicos. La baja concentración de estrógeno da como resultado un aumento de los pulsos de GNRH y estimula la liberación de gonadotropinas de la pituitaria.

Los inhibidores de la aromatasa se administran por vía oral, comenzando con 2,5 mg por día desde el día 3 al 8 del ciclo. Los EA incluyen sofocos, sequedad vaginal, náuseas, dolores musculares y dolores de cabeza. Los datos de los metanálisis, los estudios de registro y los estudios de cohortes retrospectivos no parecen sugerir un mayor riesgo de defectos de nacimiento con el citrato de clomifeno o el letrozol.³⁻¹⁰

Las pacientes tratadas con citrato de clomifeno o inhibidores de la aromatasa pueden usar un kit de predicción de la ovulación para medir el pico de LH y programar su coito en consecuencia. La ovulación ocurre un promedio de 7 días después de la interrupción del citrato de clomifeno y aproximadamente de 34 a 40 horas después de la detección del pico de LH.

Por lo tanto, los pacientes pueden comenzar a analizar su orina con un kit de predicción de la ovulación el día 11 de su ciclo y tener relaciones sexuales el día del aumento repentino y el día siguiente. Tanto el citrato de clomifeno como los inhibidores de la aromatasa tienen una tasa de embarazos múltiples de menos del 10%, la mayoría de los cuales son embarazos gemelares, 11 en comparación con el 3% de la población general.

Las gonadotropinas (LH y FSH) estimulan directamente los folículos ováricos y se han utilizado en el tratamiento de la anovulación relacionada con el hipogonadismo eugonadotrópico (p. Ej., Síndrome de ovario poliquístico), cuando fallan el citrato de clomifeno o los inhibidores de la aromatasa, así como en mujeres con hipogonadismo hipogonadotrópico que lo harán típicamente no responden al clomifeno o letrozol.

Las concentraciones de estrógeno se estimulan a concentraciones mucho más altas que las fisiológicas y, por lo tanto, inhiben el pico de LH ovulatorio natural; por lo tanto, el pico de LH debe administrarse de forma exógena y se realiza mediante el tratamiento con HcG, que tiene actividad de LH.

La administración de gonadotropina debe realizarse solo bajo la supervisión de un endocrinólogo reproductivo. La administración debe controlarse mediante mediciones frecuentes de estradiol y ecografía de los ovarios.¹² Las tasas de embarazo múltiple pueden superar el 25% por ciclo con tasas de embarazo múltiple de orden superior del 3% al 5%.

Otra consecuencia grave del tratamiento con gonadotropinas es el síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO), que produce ascitis, derrame pleural, hiponatremia, edema pulmonar^{13, 14} y depleción vascular, con la consiguiente hemoconcentración que conduce a una disminución de la perfusión renal y embolia pulmonar.

En vista de la alta tasa de embarazo múltiple, así como la necesidad de un control estricto y cancelación del ciclo,⁵ la terapia con gonadotropina para la anovulación relacionada con hipogonadismo eugonadotrópico, generalmente no es aconsejada.

Es importante señalar que una vez que una paciente está ovulando, tiene las mismas posibilidades de concebir que las pacientes fértiles de edad similar, a *menos* que esté presente otro factor de infertilidad.

Por lo tanto, después de 4 a 6 ciclos ovulatorios sin embarazo en una paciente anovulatoria, la paciente debe ser evaluada en busca de otras causas de infertilidad, si aún no se ha completado un estudio.¹⁵

Inseminación intrauterina

La inseminación intrauterina (IIU) se usa en el tratamiento de la infertilidad leve por factor masculino, la infertilidad por factor cervical y, junto con la estimulación ovárica, en el tratamiento de la infertilidad inexplicable. Esto requiere dilución en serie de la eyaculación,¹⁶ centrifugación, y la reconstitución con medios de comunicación.

Los espermatozoides lavados y concentrados se colocan en el útero con un catéter de 24 a 36 horas después de un pico de LH endógeno o del desencadenante de ovulación exógeno. Los espermatozoides estarán esperando en la trompa de Falopio para fertilizar el ovocito después de la ovulación.

Para la infertilidad inexplicable en ausencia del factor masculino, la IIU por sí sola no aumenta las tasas de embarazo por encima del manejo expectante; por lo tanto, la IUI debe utilizarse en combinación con el sistema operativo en estos casos.¹⁷

Si existe infertilidad grave por factor masculino (p. Ej., Menos de 4 millones de espermatozoides totales, o la morfología estricta revela menos del 4% de formas normales), la tasa de embarazo con fertilización in vitro (FIV) es más alta que con IIU.¹⁸

Estimulación ovárica

La estimulación ovárica (SG) se puede usar para tratar la infertilidad inexplicable, la infertilidad por factor masculino o el hipogonadismo hipogonadotrópico, y se puede realizar con citrato de clomifeno, inhibidores de la aromatasas o gonadotropinas. La premisa de la SG es permitir la ovulación de 2 o 3 ovocitos y aumentar el cambio estadístico de la concepción que podría ocurrir en cualquier ciclo.

Las tasas de embarazo con SG dependen del diagnóstico, la elección del tratamiento, la viabilidad del espermatozoides y la respuesta ovárica. La SG en combinación con IIU se utiliza principalmente en el tratamiento de la infertilidad inexplicable o la infertilidad por factor masculino; particularmente para la infertilidad inexplicable, ni el clomifeno ni el letrozol son más efectivos que el manejo expectante cuando se combinan con relaciones sexuales programadas solamente.¹⁷ Las tasas de embarazo con OS-IUI dependen del diagnóstico, la viabilidad del espermatozoides y la respuesta ovárica.

Con respecto a la SG con gonadotropinas, el Fast Track and Standard Treatment Trial asignó al azar a mujeres menores de 40 años con infertilidad inexplicable al tratamiento con clomifeno-IIU seguido, si no tiene éxito, de (1) gonadotropinas-IIU o (2) FIV; Los resultados mostraron que el tiempo de embarazo fue significativamente más corto en el grupo de clomifeno a FIV.¹⁹

Por lo tanto, en la mayoría de los casos, generalmente se recomienda que los ensayos fallidos de SG con medicamentos orales sean seguidos por FIV en lugar de gonadotropinas. Además, los embarazos múltiples, así como el SHO, representan consecuencias graves de la SG con gonadotropinas, y no se recomienda su uso para tratar la infertilidad inexplicable.¹⁷

Medicamentos para la fertilidad y cáncer

Las mujeres infértiles pueden tener un mayor riesgo de cáncer invasivo de ovario, endometrio y mama, pero los medicamentos para la fertilidad no parecen aumentar este riesgo de manera significativa.^{20,21}

Los estudios de cohortes pequeños sugieren que los medicamentos para la infertilidad pueden aumentar ligeramente el riesgo de cáncer de ovario limítrofe en mujeres infértiles tratadas con

medicamentos para la infertilidad, pero el riesgo absoluto es pequeño. Sin embargo, parece que este riesgo no ocurre a menos que se administre clomifeno durante un tiempo prolongado, y no se ha demostrado con inhibidores de la aromatasas.²²

Fertilización in vitro

La fertilización in vitro (FIV) utilizada inicialmente para el tratamiento de la infertilidad por factor tubárico en 1978, se ha extendido para tratar una variedad de causas de infertilidad; La FIV también es utilizada por personas no infecciosas que buscan preservar la fertilidad.

De hecho, la FIV permite que las mujeres sin ovocitos o útero y los hombres sin espermatozoides en la eyaculación tengan un hijo biológico. La FIV está indicada en casos de oligospermia o azoospermia severa, factor tubárico no tratado o infertilidad en mujeres de 40 años o más, y también se puede utilizar en mujeres con endometriosis, anovulación o infertilidad inexplicable cuando la inducción de la ovulación y la IIU no han tenido éxito. La FIV también se utiliza cuando se planifica el cribado genético de embriones.

Los protocolos de FIV varían según la indicación, la edad del paciente, el historial de tratamiento y otras consideraciones.

Un ciclo de FIV típico implica, en primer lugar, la inducción de la ovulación para estimular múltiples folículos ováricos, seguida de la aspiración de ovocitos con una aguja guiada por ecografía transvaginal. Los ovocitos recolectados se fertilizan in vitro mezclándolos con espermatozoides (FIV) o inyectando espermatozoides seleccionados directamente en el citoplasma del ovocito (inyección intracitoplasmática de espermatozoides).

Los embriones se cultivan en condiciones cuidadosamente controladas, optimizando la concentración de oxígeno, los medios de cultivo de embriones y otras modificaciones para promover el desarrollo de embriones de alta calidad.

Luego, los embriones se transfieren al útero a través de un catéter bajo guía ecográfica. En el caso de infertilidad grave por factor masculino, también se puede realizar la extracción de espermatozoides del epidídimo o del testículo. Los embriones no transferidos pueden criopreservarse para transferirlos en un ciclo posterior (transferencia de embriones congelados).

La prueba genética de preimplantación (PGT) es un procedimiento en el que se pueden realizar biopsias y pruebas de embriones cultivados para seleccionar los embriones más apropiados para la transferencia.

Antes de la transferencia, PGT se puede utilizar para detectar embriones euploides para la transferencia (PGT-aneuploide [PGT-A]); sin embargo, no se han definido claramente los grupos específicos de pacientes con infertilidad que tienen más probabilidades de beneficiarse de PGT-A. PGT también se puede utilizar para identificar embriones con un trastorno de un solo gen (diagnóstico genético preimplantacional o monogénico de PGT); esto se usaría, por ejemplo, si ambos socios son portadores de la misma condición autosómica recesiva, como la fibrosis quística.

Donante de gametos y subrogación

Se pueden considerar gametos donantes cuando cualquiera de los socios tiene defectos graves en la calidad o cantidad de gametos. Para los hombres, tales situaciones pueden incluir oligospermia severa, azoospermia, falla de fertilización en ciclos previos de FIV, disfunción eyaculatoria u otra infertilidad severa por factores masculinos (es decir, después de quimioterapia gonadotóxica).

Los ovocitos o embriones de donantes se pueden utilizar cuando la reserva de ovocitos de una mujer es baja (es decir, edad reproductiva avanzada o reserva ovárica disminuida) o la calidad de los ovocitos es deficiente, cuando han fallado varios intentos de FIV con sus propios ovocitos o cuando una condición como prematura la insuficiencia ovárica hace que la probabilidad de concebir con sus propios gametos sea extremadamente baja.

Los gametos de donantes también se pueden utilizar cuando alguno de los miembros de la pareja tiene un defecto genético significativo o si hay antecedentes familiares de una condición genética para la cual no se puede determinar el estado de portador.

Las mujeres sin parejas masculinas, parejas del mismo sexo o hombres sin parejas femeninas también pueden utilizar gametos de donantes, ya sea de forma anónima de bancos de gametos de donantes o donantes conocidos.²³

Una *portadora gestacional* (GC) se define como una mujer que lleva un embarazo y no tiene intimidad sexual con los padres genéticos o donantes de gametos.²⁴

Un GC se puede usar cuando una condición médica impide que una mujer tenga un embarazo o cuando tiene una ausencia congénita o quirúrgica del útero. Un GC también puede estar indicado si un embarazo representaría un riesgo significativo para la salud o la vida de una mujer, o si existe una incapacidad biológica para llevar un embarazo, como ocurre con los hombres solteros o las parejas de hombres homosexuales.

Por último, *el trasplante de útero* es una opción emergente para las personas sin útero; actualmente está disponible solo en el contexto de ensayos de investigación clínica.²⁵

Conclusiones

Aunque la adopción legal ha permitido a las parejas formar una familia durante más de un siglo, la tecnología moderna ahora permite una terapia eficaz para la infertilidad en muchos casos, guiada por un diagnóstico preciso y una toma de decisiones compartida.

La evaluación básica de una pareja infértil se ha complementado con una evaluación de los problemas de salud relacionados, ya que nuestro conocimiento ha avanzado para incluir la vigilancia más allá del sistema reproductivo (Tabla).

El médico de atención primaria es vital no solo para iniciar la evaluación, realizar encuestas en busca de problemas de salud relacionados y derivar a la atención especializada, sino también longitudinalmente, para seguir a los pacientes en busca de posibles procesos patológicos provocados por la infertilidad.

Traducción y adaptación: Dra. Patricia Cingolani

Sobre los autores

DR. KALLEN es profesora asistente de Obstetricia, Ginecología y Ciencias Reproductivas en la División de Endocrinología Reproductiva e Infertilidad dentro del Departamento de Obstetricia, Ginecología y Ciencias Reproductivas de la Facultad de Medicina de Yale, Universidad de Yale.

DR. CARSON es profesor de Obstetricia, Ginecología y Ciencias de la Reproducción en el Jefe de División, División de Endocrinología Reproductiva e Infertilidad dentro del Departamento de Obstetricia, Ginecología y Ciencias de la Reproducción de la Facultad de Medicina de Yale, Universidad de Yale.

Referencias

1. Adashi EY. Citrato de clomifeno: mecanismo (s) y sitio (s) de acción - una hipótesis revisada. *Fertil Steril* . 1984; 42 (3): 331-344. doi: 10.1016 / s0015-0282 (16) 48069-6
2. Shirai E, Iizuka R, Notake Y. Citrato de clomifeno y sus efectos sobre la ovulación y el estrógeno. *Fertil Steril* . 1972; 23 (5): 331-338. doi: 10.1016 / s0015-0282 (16) 38943-9
3. Forman R, Gill S, Moretti M, Tulandi T, Koren G, Casper R. Fetal safety of letrozole and clomiphene citrate for ovulation inducción. *J Obstet Gynaecol Can* . 2007; 29 (8): 668-671. doi: 10.1016 / s1701-2163 (16) 32551-8
4. Wen J, Jiang J, Ding C y col. Defectos de nacimiento en niños concebidos mediante fertilización in vitro e inyección intracitoplasmática de espermatozoides: un metaanálisis. *Fertil Steril* . 2012; 97 (6): 1331-1337.e1-4. doi: 10.1016 / j.fertnstert.2012.02.053
5. Davies MJ, Moore VM, Willson KJ, et al. Tecnologías reproductivas y riesgo de defectos de nacimiento. *N Engl J Med* . 2012; 366 (19): 1803-1813. doi: 10.1056 / NEJMoa1008095
6. Sharma S, Ghosh S, Singh S, et al. Malformaciones congénitas en bebés nacidos después de letrozol o clomifeno para el tratamiento de la infertilidad. *PLoS One* . 2014; 9 (10): e108219. doi: 10.1371 / journal.pone.0108219
7. Tulandi T, Martin J, Al-Fadhli R, et al. Malformaciones congénitas entre 911 recién nacidos concebidos después de un tratamiento de infertilidad con letrozol o citrato de clomifeno. *Fertil Steril* . 2006; 85 (6): 1761-1765. doi: 10.1016 / j.fertnstert.2006.03.014
8. Akbari Sene A, Ghorbani S, Ashrafi M. Comparación de los resultados del embarazo y la incidencia de anomalías congénitas fetales en mujeres infértiles tratadas con letrozol y citrato de clomifeno. *J Obstet Gynaecol Res* . 2018; 44 (6): 1036-1041. doi: 10.1111 / jog.13644
9. Yun J, Choi YS, Lee I y col. Comparación de malformaciones congénitas entre bebés nacidos después de la administración de letrozol o citrato de clomifeno para el tratamiento de la infertilidad en una cohorte coreana. *Reprod Toxicol* . 2018; 82: 88-93. doi: 10.1016 / j.reprotox.2018.10.006
10. Tatsumi T, Jwa SC, Kuwahara A, Irahara M, Kubota T, Saito H. No hay mayor riesgo de anomalías congénitas graves o embarazos o resultados neonatales adversos después del uso de letrozol en tecnología de reproducción asistida. *Hum Reprod* . 2017; 32 (1): 125-132. doi: 10.1093 / humrep / dew280
11. Legro RS, Brzyski RG, Diamond MP, et al; Red de Medicina Reproductiva del NICHD. Letrozol versus clomifeno para la infertilidad en el síndrome de ovario poliquístico. *N Engl J Med* . 2014; 371 (2): 119-129. doi: 10.1056 / NEJMoa1313517. La corrección publicada aparece en *N Engl J Med* . 2014; 317 (15): 1465.
12. Delvigne A, Rozenberg S. Epidemiología y prevención del síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO): una revisión. *Actualización de Hum Reprod* . 2002; 8 (6): 559-577. doi: 10.1093 / humupd / 8.6.559
13. Nastri CO, Ferriani RA, Rocha IA, Martins WP. Síndrome de hiperestimulación ovárica: fisiopatología y prevención. *J Assist Reprod Genet* . 2010; 27 (2-3): 121-128. doi: 10.1007 / s10815-010-9387-6
14. Nelson SM. Prevención y manejo del síndrome de hiperestimulación ovárica. *Thromb Res* . 2017; 151 Suppl 1: S61-S64. doi: 10.1016 / S0049-3848 (17) 30070-1
15. Comité de Práctica de la Sociedad Estadounidense de Medicina Reproductiva. Evaluación diagnóstica de la mujer infértil: opinión de un comité. *Fertil Steril* . 2015; 103 (6): e44-e50. doi: 10.1016 / j.fertnstert.2015.03.019
16. Nachtigall RD, Faure N, Glass RH. Inseminación artificial del espermatozoide del marido. *Fertil Steril* . 1979; 32 (2): 141-147. doi: 10.1016 / s0015-0282 (16) 44169-5
17. Comité de Práctica de la Sociedad Estadounidense de Medicina Reproductiva. Tratamientos basados en evidencia para parejas con infertilidad inexplicable: una guía. *Fertil Steril* . 2020; 113 (2): 305-322. doi: 10.1016 / j.fertnstert.2019.10.014
18. Pisarska MD, Casson PR, Cisneros PL, et al. Fertilización después de la fertilización in vitro estándar versus inyección intracitoplasmática de espermatozoides en machos subfértiles utilizando ovocitos hermanos. *Fertil Steril* . 1999; 71 (4): 627-632. doi: 10.1016 / s0015-0282 (98) 00538-x
19. Reindollar RH, Regan MM, Neumann PJ, et al. Un ensayo clínico aleatorizado para evaluar el tratamiento óptimo para la infertilidad inexplicable: el ensayo de vía rápida y tratamiento estándar (FASTT). *Fertil Steril* . 2010; 94 (3): 888-899. doi: 10.1016 / j.fertnstert.2009.04.022

20. Diergaard B, Kurta ML. Uso de medicamentos para la fertilidad y riesgo de cáncer de ovario. *Curr Opin Obstet Gynecol* . 2014; 26 (3): 125-129. doi: 10.1097 / GCO.0000000000000060
21. Rizzuto I, Behrens RF, Smith LA. Riesgo de cáncer de ovario en mujeres tratadas con fármacos estimulantes de ovario para la infertilidad. *Cochrane Database Syst Rev* . 2013; 2013 (8): CD008215. doi: 10.1002 / 14651858.CD008215.pub2
22. Brinton LA, Moghissi KS, Scoccia B, Westhoff CL, Lamb EJ. Inducción de la ovulación y riesgo de cáncer. *Fertil Steril* . 2005; 83 (2): 261-274; cuestionario 525-526. doi: 10.1016 / j.fertnstert.2004.09.016
23. Comité de Práctica de la Sociedad Estadounidense de Medicina Reproductiva; Comité de Práctica de la Sociedad de Tecnología de Reproducción Asistida. Recomendaciones para la donación de gametos y embriones: opinión de un comité. *Fertil Steril* . 2013; 99 (1): 47-62. doi: 10.1016 / j.fertnstert.2012.09.037
24. Comité de Práctica de la Sociedad Estadounidense de Medicina Reproductiva y Comité de Práctica de la Sociedad de Tecnología de Reproducción Asistida. Recomendaciones para las prácticas que utilizan portadoras gestacionales: una opinión del comité. *Fertil Steril* . 2017; 107 (2): e3-e10. doi: 10.1016 / j.fertnstert.2016.11.007
25. Brännström M, Dahm Kähler P, Greite R, Mölne J, Díaz-García C, Tullius SG. Trasplante de útero: un campo en rápida expansión. *Trasplante* . 2018; 102 (4): 569-577. doi: 10.1097 / TP.0000000000002035

Fuente: <https://www.contemporaryobgyn.net/view/treatment-of-the-infertile-couple>