

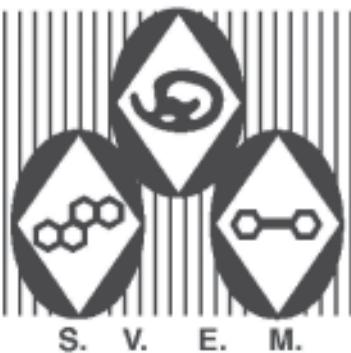
# Revista Venezolana de Endocrinología y Metabolismo

Volumen 5 Número 3: Octubre 2007 ISSN: 1690-3110



S. V. E. M.

Órgano Oficial de la Sociedad  
Venezolana de Endocrinología y Metabolismo



# REVISTA VENEZOLANA DE ENDOCRINOLOGIA Y METABOLISMO

## SOCIEDAD VENEZOLANA DE ENDOCRINOLOGÍA Y METABOLISMO

**Junta Directiva SVEM**  
Período 2006-2008

*Presidente:*  
Dr. Franklin Ablan

*Secretario:*  
Dr. Luis Figueroa Villagrán

*Tesorera:*  
Dra. Anabel Mejías Heredia

*Vocales:*  
Dra. Imperia Brajkovich  
Dra. Gestne Aure

e-mail: svem50@cantv.net  
[www.svem.org](http://www.svem.org)

*Dirección:*  
Colegio Médico del Edo.  
Miranda, Av. El Golf,  
Urb. El Bosque.  
Caracas 1050 - Venezuela  
Telf.: (0212) 731.50.02

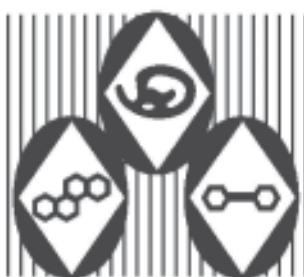
### Propósito

La Revista Venezolana de Endocrinología y Metabolismo (RVEM) es el órgano de divulgación científica de la Sociedad Venezolana de Endocrinología y Metabolismo (SVEM). La RVEM es un vehículo importante para dar a conocer los resultados de las investigaciones que se realizan en el área endocrinológica con el propósito de facilitar el trabajo de los endocrinólogos y especialistas afines, para así mejorar la calidad de vida de la población. La revista es cuatrimestral y pública: editoriales, revisiones, artículos originales, casos clínicos, temas de actualidad (incluye comentarios de menor extensión que los artículos, narraciones de experiencias y acontecimientos nacionales y regionales, informes sobre el estado de proyectos y programas, resultados de reuniones, simposios y conferencias en los que participa la SVEM), instantáneas, que son resúmenes de artículos recién publicados en otras revistas destacadas y cartas dirigidas al editor con la intención de esclarecer, discutir o comentar de manera constructiva las ideas expuestas en la revista.

**Registro:** ISSN: 1690-3110

**Depósito legal:** pp.200202ME1390

La Revista Venezolana de Endocrinología y Metabolismo, está indizada en el Índice de Revistas Venezolanas de Ciencia y Tecnología REVENCYT: RVR034 e incluida en la base de datos IMBIOMED y LATINDEX: Sistema Regional de Información en Línea para Revistas Científicas de América Latina, El Caribe, España y Portugal.



# COMITÉ EDITOR

## REVISTA VENEZOLANA DE ENDOCRINOLOGIA Y METABOLISMO

2006 - 2008

*Editora-Directora*  
M.Sc. Gabriela Arata-Bellabarba

*Editora de Producción*  
Dra. Mariela Paoli de Valeri

*Editores Asociados*  
Dra. Lilia Uzcátegui de S.  
Dra. Elsy Velázquez M.

*Secretaria*  
Lic. Vanessa Villarroel

*Comité Consultivo*  
Dr. Juan G. Álvarez (USA)  
Dr. Manuel Camejo (Vzla.)  
Dr. Diego Dávila S. (Vzla.)  
Dr. Roberto Lanes (Vzla.)  
Dr. Javier Regadera (Esp.)  
Dr. Francisco Rojas (USA)  
Dra. Sonia Tucci (UK)

*Arte Digital*  
MID548 r.l. 0414-748.90.35

*Impresión*  
Editorial Venezolana C.A.

*Editor Emérito*  
Dr. Jesús A. Osuna C.

*Comité de Apoyo*  
Dra. Rita Zambrano (Táchira)  
Dr. Arnaldo Acosta (Falcón)  
Dra. Maryvonne Guzmán (Lara)  
Dra. Isabel Benítez (Trujillo)  
Dra. Belinda Hómez de Delgado (Zulia)  
Dr. Víctor Cedeño (Isla de Margarita)  
Dra. Estrella Simoza (Maracay)  
Dr. Enrico Sabatino (Valencia)  
Dr. Fredy Frontado (Barcelona)  
Dr. Benito Valverde (Maturín)  
Dr. Tomás Toledo (Cumaná)  
Dr. Schwarzenberg Amílcar (Barinas)

*Dirección*  
RVEM, Apartado Postal 522

Fax: (58 274) 271.0436.  
e-mail: rvdeme@gmail.com

*Suscripción*  
La RVEM se envía por suscripción o en calidad de canje. El precio anual de la suscripción es de Bs. 15.000 para los miembros de la SVEM y de Bs. 21.000 para los no miembros. El precio para los demás países es de US \$ 70; no está incluido el gasto del envío.

# CONSENSO VENEZOLANO DE SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO 2007

## REVISTA VENEZOLANA DE ENDOCRINOLOGÍA Y METABOLISMO

Volumen 5 • Número 3 • Octubre 2007

### EDITORAS

Dra. Mariella Bajares de Lilue

Dra. Rita Pizzi

Dra. Elsy Velázquez Maldonado

### CONTENIDO

Prefacio	1	Complicaciones
Prólogo	3	- Síndrome de ovario poliquístico y adolescencia
Introducción		Dra. Nora Maulino, Dra. Dolores Monsalve.
- Evolución Histórica acerca del conocimiento del síndrome de ovario poliquístico		Asistente: Dr. Alexander Mendoza
Dra. María Cristina Angelino de Blanco, Dr. Freddy Febres Balestrini, Dr. Rafael Molina Vilchez. Asistente: Dra. María Luisa Francis Santos.	5	32
- Etiopatogenia del síndrome de ovario poliquístico		- Complicaciones obstétricas y ginecológicas del síndrome de ovario poliquístico
Dra. María Cristina Angelino de Blanco, Dr. Freddy Febres Balestrini, Dr. Rafael Molina Vilchez. Asistente: Dra. María Luisa Francis Santos.	9	Dra. Marisol Fernández.
		Asistente: Dr. Alexander Mendoza
- Diagnóstico clínico del síndrome de ovario poliquístico		- Complicaciones metabólicas del síndrome de ovario poliquístico
Dr. Nelson Velásquez. Asistente: Dra. Mariella Lilue de Sáez	16	Dra. Imperia Brajkovich.
- Diagnóstico bioquímico del síndrome de ovario poliquístico		Asistente: Dr. Alexander Mendoza
Dr. Armando Pérez Monteverde. Asistente: Dra. Mariella Lilue de Sáez	21	41
- Diagnóstico ecográfico del síndrome de ovario poliquístico		- Síndrome de ovario poliquístico y menopausia
Dra. Carmen Rosa Silva. Asistente: Dra. Mariella Lilue de Sáez	28	Dr. Raúl Caminos.
		Asistente: Dr. Alexander Mendoza
		44
		Tratamiento
		- Tratamiento del síndrome de ovario poliquístico
		Dr. Ramfis Nieto, Dra. Elsy Velázquez Maldonado, Dr. Manuel Cabrera, Dra. Indira Centeno, Dr. Franklin Ablan, Dr. Juan Carlos Álvarez, Dr. Francisco González.
		Asistente: Dr. Nilfran Nottola
		47

---

- Tratamiento del síndrome del ovario poliquístico. Cambio de estilo de vida: nutrición y ejercicio Dr. Ramfis Nieto. Asistente: Dr. Nilfran Nottola	48	- Tratamiento del síndrome de ovario poliquístico. Antiandrógenos Dr. Franklin Ablan. Asistente: Dr. Nilfran Nottola	64
- Tratamiento del síndrome de ovario poliquístico. Sensibilizadores de insulina Dra. Elsy Velázquez Maldonado. Asistente: Dr. Nilfran Nottola	53	- Tratamiento del síndrome de ovario poliquístico. Inductores de la ovulación Dr. Juan Carlos Álvarez. Asistente: Dr. Nilfran Nottola	67
- Tratamiento del síndrome de ovario poliquístico. Anticonceptivos orales Dr. Manuel Cabrera, Dra. Indira Centeno. Asistente: Dr. Nilfran Nottola	59	- Tratamiento del síndrome de ovario poliquístico. Manejo dermatológico Dr. Francisco González. Asistente: Dr. Nilfran Nottola	72
		Vademécum	77
		Instrucciones a los autores	78

---

## PREFACIO

Dra. Mariella Bajares de Lilue, Dra. Rita Pizzi, Dra. Eisy Velázquez Maldonado

El Síndrome de Ovario Poliquístico (SOP) es la endocrinopatía más frecuente en la edad reproductiva, con una prevalencia estimada de un 4 % a un 8 %. Desde su descripción original en 1935, por Stein y Leventhal (oligomenorrea, infertilidad y ovarios aumentados de volumen), han transcurrido más de siete décadas durante las cuales hemos visto un gran avance en el conocimiento de los mecanismos intrínsecos que explican la fisiopatología de este desorden; particularmente importante, ha sido el reconocimiento de un estado de resistencia a la insulina e hiperinsulinismo compensatorio secundario como uno de los mecanismos subyacentes de la disfunción ovulatoria, hiperandrogenismo, infertilidad y anomalías metabólicas como la dislipidemia y trastornos de la tolerancia a la glucosa. El SOP está asociado a un mayor riesgo para desarrollar diabetes mellitus tipo 2 (DM-2), hipertensión, enfermedad cardiovascular arterioesclerótica y carcinoma de endometrio. Más recientemente, también se considera que el SOP podría ser una expresión temprana del síndrome metabólico, el cual se asocia con un mayor riesgo para el desarrollo de DM-2 y enfermedad cardiovascular. Por lo expuesto anteriormente, se hace necesario establecer un diagnóstico apropiado que permita identificar tempranamente esta patología, para iniciar las medidas

preventivas y terapéuticas que permitan garantizar a la mujer un estado de salud en todas las etapas de su vida. Para lograr este objetivo, en el año 2003 se publica el primer consenso internacional sobre los criterios clínicos del SOP, el cual fue realizado en Rotterdam (Holanda) y auspiciado por la Sociedad Europea de Reproducción Humana y Embriología y la Asociación Americana de Medicina Reproductiva. Si bien este consenso ha permitido establecer más objetivamente el diagnóstico de SOP, no aplica adecuadamente para condiciones especiales como es la mujer adolescente, posmenopáusica o bajo tratamiento con anticonceptivos orales.

Hemos visto con preocupación que en nuestro país no existen criterios uniformes para el diagnóstico y tratamiento del SOP y muchas pacientes o están sub-diagnosticadas o siguen tratamientos innecesarios, por tanto, surge la necesidad de establecer lineamientos para el diagnóstico y tratamiento correcto que permita garantizar mejores condiciones de salud para las pacientes y evitar las complicaciones crónicas asociadas con esta enfermedad. Para lograr este propósito, se propuso la realización del primer Consenso Venezolano sobre SOP, el cual es producto de la participación multidisciplinaria con representación de diversos médicos especialistas involucrados en la

atención de este grupo de pacientes. A todos ellos queremos expresar nuestro más sincero agradecimiento, porque su participación enriqueció el desarrollo de este consenso, al aportar sus conocimientos y experiencias.

Es de justicia agradecer a la empresa farmacéutica Bayer Schering Pharma el amplio y desinteresado apoyo logístico brindado para la realización de este consenso; de ellos obtuvimos siempre la mejor disposición y

compromiso para con este proyecto dedicado al estricto cuidado de la salud de la mujer en las diferentes etapas de su vida.

Esperamos que la información científica presentada sea de gran ayuda para conseguir el objetivo, el cual no es otro que una atención médica mucho más efectiva de estas mujeres, lo cual se traduce en una mejor condición de salud y por ende, una mejor calidad de vida.

## PRÓLOGO

Dr. Rafael Molina Vilchez

Ante todo y a riesgo de pasar por carente de toda originalidad, creo que al recibir una invitación para escribir un prólogo se debe agradecer el gesto; para el cual, en buena consideración, deben tenernos quienes se encargan de la edición e invitan; en el presente caso, tres respetables profesoras: dos de Endocrinología Ginecológica y una de Endocrinología General, por demás destacadas y reconocidas. Para ellas mi agradecimiento y, de nuevo, la expresión de mi sincera amistad y admiración.

En materia de publicación médica, como en todo, hay tendencias, novedades y modas. Hoy están a la orden del día los "Consensos" y las "Declaraciones de Posición"; cuestiones muy necesarias ante la multiplicidad de opiniones a las cuales se enfrenta el ocupado clínico que apenas tiene tiempo para tratar de introducirse en ese laberinto que es la biblio-hemerografía actual sobre ciertos temas; un laberinto digno de Borges, y digno de bibliotecas como aquella que el visionario y genial invidente imaginó en Babilonia, y la que Umberto Eco colocó en "El Nombre de la Rosa". Los "Consensos" son utilísimos, puesto que se hace prácticamente imposible estar "al día" en muchos temas. El tiempo libre muchas veces no alcanza para una suficiente y deseable información, aunque el médico se resignara a actualizarse sólo en uno o dos de estos. Y el "Síndrome de Ovarios Poliquísticos" es uno de esos temas. Antes de

escribir estas líneas, al solicitar la búsqueda de artículos sobre el tema en el portal de "PubMed", en inglés, se encontraron 329 páginas que reúnen 6 796 referencias; las cuales se hacen 1 257 cuando se añade "resistencia a la insulina" y 606 cuando se añade "genética". Parece demasiado. De allí el enorme servicio que presta la publicación de algo que es el resultante, el comprimido, el "ultrafiltrado" de las lecturas y las discusiones de un grupo de conocedores del tema (desde luego, llamo conocedores a los demás participantes, no puedo referirme a lo poco que yo pueda aportar), quienes además de saber y de información tienen suficiente experiencia. A esto se suma, que tales discusiones son coordinadas, guiadas por profesionales de la estatura de las editoras de esta publicación.

Por eso están de moda los "Consensos". Son muy actuales. ¿Pero son realmente tan nuevos como a veces nos los presentan?... En esencia, no. Al menos, tienen antecedentes antiguos. En aquella Grecia cuna de la civilización occidental, hubo un Gran Maestro coordinador de "Consensos" y "Declaraciones de Opinión". Ese fue Sócrates, quien acostumbraba reunir amigos, que él tenía por sabios, en torno de ciertos temas y los ponía a discutir las preguntas y los planteamientos que les hacía, para llegar a conclusiones. Sócrates, como Cristo y algunos otros verdaderos Maestros, no escribió nada. Pero Platón, uno de sus

discípulos, afortunadamente se ocupó de escribir para la posteridad los famosos "Diálogos"; con sus argumentaciones, coincidencias y desacuerdos que todavía son dignos de estudio en todo el mundo. Lo que se suele llamar "Diálogos de Platón", son las discusiones y los "Consensos" que coordinó el padre intelectual de Platón: Sócrates; quien por cierto, siendo muy respetuoso del oficio de las comadronas, puesto que era hijo de una de ellas declaró, que su labor era meramente obstétrica; que él era un partero, pero que a diferencia de su madre, su papel era facilitar el parto intelectual, el nacimiento de las ideas y los pensamientos de sus invitados a discutir.

Esa obstétrica tarea es la misma de los coordinadores y editores de los actuales acuerdos en Medicina. El antiguo filósofo trataba de ser preciso, restrictivo en el lenguaje usado en las discusiones. En el diálogo "Cratilo", llegó a opinar que sólo los hacedores de la ley podían ser considerados y respetados como autoridades en el significado de las palabras. En Biología y Medicina, los legisladores no suelen creer y arbitrar el lenguaje; lo hacen los hombres y mujeres de ciencia. Pero está vigente, más que nunca, la precisión requerida por el filósofo. La ciencia habla, debe hablar, en una lengua monosémica, sin ambigüedades ni tendencias metafóricas. Al escribir esto, recuerdo a uno de mis mejores profesores de la Universidad del Zulia: el Dr. Julio Árraga Zuleta, quien admiraba con fervor a Sherrington, un fisiólogo inglés a quien se le debe mucho el progreso en la Fisiología del Sistema Nervioso. Él, nos decía que el inglés, además de investigador y científico, era filósofo y poeta, pero que cuando escribia de Ciencia, de Fisiología, no permitía que ni el filósofo ni el poeta se asomaran por allí. Y éste es uno de los puntos clave en las modernas declaraciones de grupos médicos: primero se hacen coincidencias sobre un glosario, después se trata de coincidir en ideas y se comunican éstas; se trata de hablar un

lenguaje claro y uniforme, porque para uniformar criterios, primero hay que unificar la comprensión de los términos empleados. Sin una lengua monosémica, que huya de las creaciones personales y de pequeños grupos, no se pueden unificar criterios semiológicos, diagnósticos o terapéuticos; ni se logra, con facilidad, el deseado entendimiento del lector.

Después de estas breves reflexiones, paso a reconocer el trabajo de cada uno de los participantes. De no haber sido escogidos con acierto (ellos y ellas, repito), todo hubiera sido más difícil. Gracias a sus conocimientos, a los conocimientos de las coordinadoras-editoras, y a la paciencia, la socrática precisión y estrategia puesta en práctica por éstas, para obtener el mejor resultado, usted, lector, está ahora en el umbral de una lectura rica, nutritiva, útil, actualizada, bien ordenada y escrita con la mayor nitidez o pureza posibles. Cada palabra, cada frase, fue abiertamente discutida en reunión plenaria. Los que allí estuvimos, mucho aprendimos de estas discusiones.

Todos opinamos y a todos se nos hicieron correcciones. Se debatió mucho sobre la posibilidad de simplificar ciertos fragmentos del texto, para hacerlos más fácilmente comprensibles. Se hizo hasta cierto punto. Pero para algunos enunciados se consideró inevitable guardar cierta profundidad o riqueza de información, imprescindible para entender, dentro de la irreductible complejidad que, en algunos puntos, tiene el tema tratado.

Adelante, lector. El vastísimo y expansivo universo intelectual creado sobre el "Síndrome de Ovarios Poliquísticos", se comprime al máximo en las páginas que siguen; se reduce a un "mínimo común", para hacerlo, precisamente, "común", más accesible y más compatible con su disponibilidad de tiempo y de lectura. Es algo que por mucho tiempo se había considerado necesario. Que le sea provechoso, a la vez que disfrutable.

## EVOLUCIÓN HISTÓRICA ACERCA DEL CONOCIMIENTO DEL SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO

Dra. María Cristina Angelino de Blanco, Dr. Freddy Febres Balestrini, Dr. Rafael Molina Vilchez.  
Asistente: Dra. María Luisa Francis Santos

**En el principio fue la morfología ...** En 1721, Vallisneri en Italia, describió una paciente infértil y moderadamente obesa, con ovarios agrandados, blanquecinos y brillantes, que parecían huevos de paloma<sup>(1)</sup>. En Francia, Chereau llamó a ese tipo de ovarios "testículos femeninos"<sup>(2)</sup>. Una serie clínica fue publicada en 1935, cuando Irving Stein y Michael Leventhal describieron la coexistencia de amenorrea y ovarios aumentados de volumen con múltiples quistes foliculares, en un contexto clínico que, además de la anomalía menstrual, incluía infertilidad, hirsutismo y, menos consistentemente, escaso desarrollo mamario y obesidad<sup>(3)</sup>. Publicaron sobre siete pacientes, y destacaron el valor diagnóstico de la neumopelvigráfía, así como los resultados positivos: normalización menstrual en todos y embarazo en dos, logrados con la resección en cuña de la corteza ovárica. Imaginaron que los quistes y la albugínea engrosada impedían la maduración folicular total y el acceso a la superficie; por lo que, un folículo podría romperse dentro de la gónada, hacia un quiste adyacente, lo que explica por esto último, la presencia de cuerpos amarillos. Quitar la corteza de aquellos ovarios grandes, lisos, con blancura de perla, les pareció la respuesta lógica. No imaginaron la magnitud del impacto futuro de sus observaciones; pero sentaron las bases de lo que Joe V. Meigs

llamaría, en 1949, "Síndrome de Stein y Leventhal" (SSL)<sup>(4)</sup> y, con ello, abrieron para la medicina una discusión que no ha concluido 71 años después. El libro de Víctor Benaim Pinto, en el que se destaca el valor diagnóstico de la laparoscopia y se hace la observación del excesivo número de folículos funcionales, es un valioso testimonio de esta etapa<sup>(5)</sup>.

**Después, la bioquímica: andrógenos y enzimas.** En las décadas subsiguientes, se trató de llegar a una definición, lo que resultó imposible. Revisiones de lo publicado como SSL llegaron a caracterizarlo por la variabilidad, y a citar a Alfred Netter, el epónimo de la sinequa endometrial por tuberculosis, quien lo llamó "síndrome fugitivo", con límites más imprecisos que los del Sahara o el Sudán<sup>(6,7)</sup>. Pero comenzó a delinearse una entidad endocrino-bioquímica, con producción elevada de andrógenos y anomalías en la síntesis de esteroides en los ovarios, en la cual, los trabajos de dos equipos: el de Axelrod y Goldzieher y, el de Mahesh y Greenblatt<sup>(8-11)</sup>, describieron dos deficiencias enzimáticas específicas de grado variable: la de aromatización de los andrógenos, esteroides C19, para formar estrógenos; y la del sistema de 3 $\beta$ -ol-deshidrogenasa, que convierte moléculas  $\Delta$ 5-3 $\beta$ -ol en  $\Delta$ 4-3-ceto. La deficiencia de aromatasa, se pensaba, era supe-

rable: el folículo llegaría a su secreción normal de estrógenos recurriendo a una mayor síntesis y, en consecuencia, a una sobreproducción de andrógenos. Los aparentes defectos en la esteroidogénesis hicieron pensar pronto en la heredabilidad del síndrome, en su genética; y, en 1961, apareció una alternativa médica-endocrina a la cirugía como terapia de la infertilidad: el citrato de clomifeno<sup>(12)</sup>.

**Gonadotropinas y GnRH.** Samuel Yen y col., en 1970, demostraron una función "inapropiada" de gonadotropinas. Hallaron que las pacientes con Síndrome de Ovarios Poliquísticos (SOP) tienen, en fase folicular, una secreción baja constante de FSH, mientras que la de LH es elevada; y que la LH responde al efecto negativo de la infusión de 17 $\beta$ -estradiol, más no la FSH<sup>(13)</sup>. Más tarde, encontraron una hipersensibilidad en la respuesta de pulsos de LH ante el estímulo de la hormona liberadora, GnRH<sup>(14,15)</sup>. Con ello, se atribuyó papel de importancia a la disfunción de gonadotropinas en la fisiopatología del SOP: más LH, más síntesis de andrógenos en la teca y necesidad de aumentar la aromatización.

**Más allá del hiperandrogenismo: la resistencia a la insulina (RI).** En 1980, GA Burghen y col. aportan un importante giro al tema, al señalar la relación entre SOP, hiperandrogenismo e hiperinsulinemia, y sugieren que esta última puede ser etiológica<sup>(16)</sup>. Se revalorizó, entonces, la publicación en francés que, en 1921, habían lanzado EC Achard y J Thiers en torno de "la diabetes de la mujer con barba"; la asociación de "virilismo pilar" e "insuficiencia glicolítica"<sup>(17)</sup>; y se volvió la mirada a la coexistencia de hipersulinemia, androgenismo y góndadas aumentadas de tamaño. A síndromes como el del *leprechaun*, el duendecillo malo de Irlanda, el Rabson-Mendenhall, el de la diabetes lipoatrófica y los

tipos A y B, se añadió el SOP<sup>(18)</sup>. La RI, el síndrome metabólico, pasó a llenar un vacío en la explicación de una proporción de casos de SOP<sup>(19,20)</sup>, aun en pacientes sin sobrepeso<sup>(21,22)</sup>; mas no en todos. Autores como Barbieri, en 1986, demostraron la función gonadotrófica o cagonadotrófica de la insulina y el IGF-1 sobre el estroma ovárico *in vitro*<sup>(23,24)</sup>. Otros, como Dunaif, Lobo, Chang, Givens, Legro, Nestler y Glueck, han contribuido a organizar el *corpus* teórico sobre el tema, para concluir que la RI está en la base fisiopatológica de muchos SOP. Baillargeon y Nestler, en 2006, se cuestionan, además, sobre el posible rol de la hipersensibilidad del ovario a las señales de insulina<sup>(25)</sup>. Y el nuevo enfoque terapéutico surgió con las venezolanas Ely Velázquez y Soaira Mendoza, y sus colaboradores, en 1994, en la Universidad de Los Andes, al demostrar que, en pacientes con SOP, la metformina puede, además de disminuir la RI, llevar a la ovulación y el embarazo<sup>(26,27)</sup>. Hasta entonces, la inducción de ovulación con citrato de clomifeno, introducida por Greenblatt, en 1961, resultaba en un aceptable porcentaje de embarazos, pero con una tasa alta de pérdidas y sin producir cambios duraderos en la fisiopatología. Al mantener el tratamiento con la biguanida durante el embarazo, Glueck ha logrado disminuir sustancialmente la tasa de abortos en el primer trimestre, la de diabetes gestacional e hipertensión inducida por el embarazo<sup>(28,29)</sup>.

La presencia de RI como parte del síndrome metabólico en SOP, llevó al entendimiento de que éste representa una condición de alto riesgo metabólico y cardiovascular<sup>(30)</sup>; explica observaciones como las de Dahlgren y col. sobre la condición clínica de pacientes a quienes, décadas antes, se había practicado la resección cuneiforme de ovarios<sup>(31,32)</sup>. Richard Legro publicó, en 2003, una excelente revisión sobre la relación SOP-eventos cardiovasculares<sup>(33)</sup>.

**Herencia y genes.** Ahora es tiempo de las bases genéticas y moleculares de la enfermedad. Los estudios de testosterona en hermanas de pacientes con SOP muestran que hay grupos familiares de hiperandrogenismo y que éste es un rasgo genético dominante<sup>(34,35)</sup>, describiéndose posteriormente algunos loci cromosómicos relacionados con las alteraciones de la esteroidogénesis. Aún quedan muchas preguntas por ser respondidas acerca de este síndrome, sobre cuya definición y criterios diagnósticos, se sigue discutiendo.

## REFERENCIAS

- Farquhar C. History of polycystic ovary syndrome. En: Kovacs GF, editor: Polycystic Ovary Syndrome. Cambridge: Cambridge University Press. 2000;pp 4-22.
- Chereau A. Mémoires pour servir à l'étude des maladies des ovaires. Paris: Fortin, Masson et Cie. 1884.
- Stein I, Leventhal M. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. Am J Obstet Gynecol. 1935;39:181-91.
- Stein I. Wedge resection of the ovaries: The Stein-Leventhal Syndrome. En: Greenblatt Robert B editor: Ovulation. Stimulation. Suppression. Detection. Filadelfia: JB Lippincott Company;1966.p.150-157.
- Benaïm Pinto V. El Síndrome de Stein-Leventhal. Caracas: Edición Maternidad Concepción Palacios;1964.
- Goldzieher JW, Green JA. The polycystic ovary. Clinical and histological features. J Clin Endocrinol Metab. 1962;22:325-38.
- Goldzieher JW, Axelrod LR. Clinical and biochemical features of polycystic ovarian disease. Fertil Steril. 1963;14:631-40.
- Axelrod LR, Goldzieher JW. The polycystic ovary. III. Steroid biosynthesis in normal and polycystic ovarian tissue. J Clin Endocrinol Metab. 1962;22:431-440.
- Mahesh VB, Greenblatt RB. Steroids secretion in the normal and polycystic ovary. Rec Prog Horm Res. 1964;20:341-94.
- Goldzieher JW. Polycystic ovarian disease. En: Behrman SJ, Kistner RW, editores. Progress in Infertility. Boston: Little Brown & Co;1968.p.351-72.
- Mahesh VB, Toledo SP, Matter E. Hormone levels following wedge resection in polycystic ovary syndrome. Obstet Gynecol. 1978;51:S64-S69.
- Greenblatt RB, Barfield WE, Jungck EC, Ray AW. Induction of ovulation with MRL-41. Preliminary report. JAMA. 1961;178:101-4.
- Yen SSC, Vela P, Rankin J. Inappropriate secretion of follicle-stimulating hormone and luteinizing hormone in polycystic ovarian disease. J Clin Endocrinol Metab. 1970;30:435-42.
- Rebar R, Judd HL, Yen SSC, Vandenberg G, Naftolin F. Characterization of the inappropriate gonadotropin secretion in polycystic ovary syndrome. J Clin Invest. 1976;57:1320-9.
- Arroyo A, Laughlin GA, Morales AJ, Yen SSC. Inappropriate gonadotropin secretion in Polycystic Ovary Syndrome: Influence of Adiposity. J Clin Endocrinol Metab. 1997;82:3728-33.
- Burghen GA, Givens JR, Kitabchi AB. Correlation of hyperandrogenism with hyperinsulinism in polycystic ovarian disease. J Clin Endocrinol Metab. 1980;50:113-6.
- Achard EC, Thiers J. Le virilisme pilaire et son association à l'insuffisance glycotoque (diabète des femmes à barbe). Bull Acad Natl Méd. 1921;86:51-64.
- Dunaif A. Insulin resistance and the Polycystic Ovary Syndrome: Mechanism and implications for pathogenesis. Endocr Rev. 1997;18:774-800.
- Shoupe D, Kumar DD, Lobo RA. Insulin resistance in polycystic ovary syndrome. Am J Obstet Gynecol. 1983;147:588-92.
- Dunaif A, Graf M, Mandell J, Laumas V, Debransky A. Characterization of groups of hyperandrogenic women with acanthosis nigricans, impaired glucose tolerance and/or hyperinsulinemia. J Clin Endocrinol Metab. 1987;65:499-507.
- Chang RJ, Nakamura RM, Judd HL, Kaplan SA. Insulin resistance in nonobese patients with polycystic ovarian disease. J Clin Endocrinol Metab. 1983;57:356-359.
- Dunaif A, Futterweit WW, Segal RR, Debransky A. Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity, in polycystic ovary syndrome. Diabetes. 1989;38:1165-74.
- Barbieri RL, Makris A, Randall RW, Daniels E, Kistner RW, Ryan KJ. Insulin stimulates androgen accumulation in incubations of ovarian stroma obtained from women with hyperandrogenism. J Clin Endocrinol Metab. 1986;62:904-10.
- Poretsky I, Kalin MF. The gonadotropic function of insulin. Endocr Rev. 1987;8:132-141.
- Baillargeon JP, Nestler J. Polycystic ovary syndrome: A syndrome of ovarian hypersensitivity to insulin? J Clin Endocrinol Metab. 2006;91:22-4.
- Velazquez EM, Mendoza SG, Hamer T, Sosa F, Glueck CJ. Metformin therapy in women with polycystic ovary syndrome reduces hyperinsulinemia, insulin resistance, hyperandrogenemia and systolic blood pressure, while facilitating menstrual regularity and pregnancy. Metabolism. 1994;43:647-55.
- Velazquez EM, Acosta A, Mendoza SG. Menstrual cyclicity after metformin therapy in polycystic ovary syndrome. Obstet Gynecol. 1997;90:392-5.
- Glueck CJ, Wang P, Kobayashi S, Phillips H, Sieve-Smith L. Metformin therapy throughout pregnancy reduces the development of gestational diabetes in women with polycystic ovary syndrome. Fertil Steril. 2002;77:520-5.
- Glueck CJ, Wang P, Goldenberg N, Sieve-Smith L. Pregnancy outcomes among women with polycystic ovary syndrome treated with metformin. Hum Reprod. 2002;17:2858-64.
- Wild RA, Painter PC, Coulson PB, Carruth KB, Ranney GB. Lipoprotein lipid concentrations and cardiovascular risk in women with polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 1985;61:946-51.
- Dahlgren E, Johansson S, Lindstedt G, Knutsson F, Oden A, Janson PO. Women with polycystic ovary syndrome wedge resected in 1956 to 1965: a long-term follow-up focusing on natural history and circulating hormones. Fertil Steril. 1992;57:505-13.

32. Dahlgren E, Janson PO, Johansson S, Lapidus L, Oden A. Polycystic ovary syndrome and risk of myocardial infarction; evaluated from a risk factor model based on a prospective study of women. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1992;71:599-604.
33. Legro RS. Polycystic ovary syndrome and cardiovascular disease: A premature association. *Endocr Rev.* 2003;24:302-312.
34. Legro RS, Driscoll D, Strauss III JF, Fox J, Dunaif A. Evidence for a genetic basis of hyperandrogenemia in polycystic ovary syndrome. *Proc Natl Acad Sci. USA* 1998;95: 14956-60.
35. Strauss III JF. Some new thoughts on the pathophysiology and genetics of polycystic ovary syndrome. *Ann NY Acad Sci USA.* 2003;997:42-8.

## ETIOPATOGENIA DEL SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO

Dra. María Cristina Angelino de Blanco, Dr. Freddy Febres Balestrini, Dr. Rafael Molina Vilchez.  
Asistente: Dra. María Luisa Francis Santos

### INTRODUCCIÓN

El síndrome de ovario poliquístico (SOP) es la alteración endocrina más frecuente en la mujer<sup>(1)</sup>. Se presenta entre el 4 % y el 8 % de las mujeres en etapa reproductiva, y se encuentra en más del 30 % de las mujeres con amenorrea secundaria, 75 % con oligomenorrea y 90 % de las mujeres con hirsutismo<sup>(2)</sup>.

### TENDENCIA FAMILIAR

Es mucho más frecuente en familiares de pacientes con SOP que en la población general. De 93 pacientes con SOP, 35 % de las madres premenopáusicas y 40 % de las hermanas estaban afectadas, lo cual es significativamente mayor que el 4 % y el 8 % observado en la población general<sup>(3)</sup>. En otro estudio, el 22 % de las hermanas de 80 pacientes estudiadas tenían el síndrome y un 24 % adicional de hermanas, tenía hiperandrogenismo con menstruaciones normales<sup>(4)</sup>. Los hermanos de las pacientes han mostrado tendencia a la calvicie y niveles elevados de sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEA-S), hormona de predominio suprarrenal<sup>(5)</sup>. La resistencia a la insulina (RI) es también una condición familiar, 69 % de los hermanos de pacientes con SOP tienen hiperinsulinemia<sup>(6)</sup>, lo cual sugiere una disfunción genética de las células  $\beta$  y de los

tejidos periféricos<sup>(7)</sup>.

La transmisión hereditaria más común parece deberse a un patrón genético regulatorio dominante con penetración incompleta. Se ha sugerido que la amplia heterogeneidad fenotípica observada en mujeres con SOP, incluso dentro de una misma familia, se debe a que éste es un síndrome metabólico complejo, multifactorial, producido por la interacción de variantes genómicas predisponentes y protectoras, las cuales son influidas y expresadas por múltiples factores ambientales.

### GENES CANDIDATOS

Se está haciendo un gran esfuerzo para identificar los genes que pueden influir en las diferentes expresiones del SOP<sup>(8)</sup>. La influencia genética parece ser, principalmente, expresada en 4 áreas: 1) Biosíntesis y acción de esteroides, 2) Acción de gonadotropinas, 3) Regulación del metabolismo energético y del peso, 4) Acción de la insulina.

Recientemente, se han involucrado también genes relacionados con enfermedad cardiovascular, inflamación crónica, hipercoagulabilidad sanguínea y presión arterial. Sin embargo, no todos estos estudios han sido lo suficientemente consistentes.

La etiopatogenia de este desorden no ha sido esclarecida completamente, por lo cual, se han propuesto ciertas teorías:

#### ALTERACIONES NEUROENDOCRINAS

Las mujeres con SOP tienen un aumento de la frecuencia y la amplitud de pulsos de LH, con un incremento tanto en su bioactividad como en su producción diaria, similar a lo observado en la fase preovulatoria del ciclo menstrual normal. Esta alteración secretoria de LH en mujeres con SOP es consecuencia de un incremento anormal de la frecuencia de pulsos de GnRH por el generador de pulsos hipotalámico. Este incremento de la frecuencia de GnRH favorece una mayor producción hipofisaria de LH sobre FSH. El desbalance a favor de un aumento de LH estimula la producción ovárica de andrógenos por la teca y el estroma glandular<sup>(9,10)</sup> por estimular las enzimas intraováricas involucradas en la producción de testosterona y sus precursores. La anormalidad resultante de la esteroidogénesis ovárica influye en el generador de pulsos, lo que condiciona un patrón acelerado en la secreción de GnRH y un aumento de la secreción de LH sobre FSH, lo cual, crea un círculo vicioso que perpetúa el hiperandrogenismo ovárico y, por tanto, la anovulación y las demás manifestaciones clínicas de este síndrome. Estudios en niñas con historia familiar de SOP, al entrar a la pubertad, sugieren que la secreción alterada de GnRH puede ser un defecto primario por el cual, el patrón pulsátil puberal normal de LH de inicio durante la noche se presenta desde las horas de la tarde, lo que indica con ello, una disrupción temprana del generador de pulsos hipotalámicos<sup>(11,12)</sup>.

Durante la fase lútea del ciclo menstrual normal, el incremento de la progesterona y estradiol produce un enlentecimiento fisiológico del patrón pulsátil de GnRH y, por tanto, de LH. Este enlentecimiento no se produce en pacientes con SOP, probablemente debido a una disminución de la sensibilidad hipotálamo-

hipofisaria a la progesterona<sup>(13)</sup>. Esta insensibilidad hipotalámica parece estar mediada por los andrógenos circulantes y es restituida por el uso de antiandrógenos como la flutamida<sup>(14)</sup>. Se ha postulado que estas alteraciones neuroendocrinas, se relacionan con una disminución del tono dopaminérgico<sup>(15)</sup>; de hecho, aproximadamente el 17 % de pacientes con SOP, muestran una hiperprolactinemia moderada. Sin embargo, el uso de agonistas dopaminérgicos no mejora las alteraciones neuroendocrinas del SOP.

Hasta el momento, no se ha identificado en forma clara un defecto primario hipotalámico que explique las anormalidades neuroendocrinas observadas en el SOP. Parece que estas alteraciones pudieran ser secundarias a un ambiente hormonal anormal. Se dice que la aromatización periférica de androstenediona determina un aumento crónico de la producción periférica de estrona, lo cual puede ser responsable del incremento de la LH observada en el SOP<sup>(16)</sup>. Sin embargo, la administración exógena de estrona o de bloqueantes de la aromatización como la testolactona, no reducen la frecuencia del pulso de LH ni su incrementada secreción basal.

Es posible que la hiperandrogenemia por sí misma, tenga un papel importante en las manifestaciones neuroendocrinas del SOP. Las niñas con adrenarquia precoz e hiperplasia adrenal congénita, presentan, en la etapa reproductiva, aumento de LH y mayor riesgo de desarrollar SOP<sup>(17,18)</sup>. Esta hiperandrogenización cerebral temprana pudiera disminuir la sensibilidad del generador de pulsos hipotalámico a las hormonas esteroideas circulantes, lo que justifica, en parte, las manifestaciones neuroendocrinas. Por tanto, la exposición prenatal a un exceso de andrógenos durante la vida intrauterina, programa y diferencia los tejidos blanco en la etapa fetal<sup>(19)</sup>, lo cual implica que hay una ventana crítica durante el desarrollo fetal que puede modificar la susceptibilidad

genética a presentar la enfermedad en la etapa reproductiva. Cualquier causa de hiperandrogenismo fetal incrementa el riesgo de adrenarquia prematura<sup>(17)</sup>, obesidad<sup>(20)</sup>, hiperinsulinismo<sup>(21)</sup> y ovarios poliquísticos<sup>(22,23)</sup>.

Las manifestaciones clínicas del hiperandrogenismo en personas susceptibles genéticamente, pueden manifestarse y empeorar con cambios ambientales, como con el sobrepeso, la obesidad, el hiperinsulinismo, la vida sedentaria, la mala alimentación etc. También el control del sobrepeso, una buena alimentación y el incremento de la actividad física, parece ser el mejor tratamiento para revertir la expresión clínica y las complicaciones del SOP.

#### HIPERANDROGENISMO

El hiperandrogenismo y la anovulación crónica son características típicas del SOP. Las anomalías intrínsecas de la esteroidogénesis ovárica son genéticamente controladas y parecen ser anomalías primarias. Por estudios *in vitro* se demuestra, que generaciones de células cultivadas de la teca de mujeres con SOP, aun sin la influencia del medio hormonal, producen cantidades excesivas de andrógenos<sup>(24,25)</sup>. En vivo, también existe una respuesta esteroidogénica exagerada del ovario a la estimulación con gonadotropinas<sup>(26,27)</sup>. Al igual que la LH, la insulina estimula la producción de andrógenos en el ovario<sup>(28,29)</sup> y la glándula suprarrenal, es decir, a través del estímulo de sus receptores propios o en combinación con LH en el ovario o ACTH en la suprarrenal<sup>(4,5)</sup>; además, reduce la síntesis hepática de la proteína transportadora de hormonas esteroideas (SHBG), lo cual incrementa la fracción de andrógenos libres circulantes, especialmente, la testosterona libre, que es el andrógeno circulante de mayor actividad biológica.

Una observación importante es que los ovarios de las pacientes con SOP contienen de 2 a 3 veces el número normal de folículos antrales (2-5 mm)<sup>(30)</sup>. Estos folículos, aparente-

mente, detienen su crecimiento y desarrollo cuando llegan a 4-7 mm de diámetro<sup>(31)</sup>, y aportan un número mayor de tecas esteroidogénicamente activas en la producción de andrógenos ováricos. Probablemente, la mejoría clínica que se observa después de los 35 años, se deba a la disminución natural de la reserva y del número de folículos antrales.

A diferencia del hallazgo de Febres y col., en ovarios de ratas hipofisectomizadas, en el que demostraron un importante efecto atresiante de los andrógenos sobre los folículos antrales, especialmente, de la testosterona<sup>(32,33)</sup>, en ovarios de primates, el tratamiento con testosterona aumenta significativamente el número de folículos pre-antrales y antrales menores de 1 mm de diámetro, y promueve la proliferación de células de la granulosa y de la teca e inhiben la apoptosis<sup>(34,35)</sup>. Adicionalmente, la testosterona aumenta la respuesta folicular a la FSH<sup>(36)</sup>, estimula la biosíntesis de estrógenos e incrementa los receptores para los factores de crecimiento insulínico I y II (IGF I e IGF II)<sup>(34)</sup>. Todos estos estudios conducen a pensar que, en monos y humanos, los andrógenos no inducen atresia y más bien son tróficos sobre el desarrollo folicular en la etapa dependiente de hormonas.

Se ha observado que el paso limitante del ovario y la suprarrenal para la síntesis de hormonas esteroideas, es la conversión de colesterol a pregnenolona por la enzima clivadora de la cadena lateral del colesterol (P450scc) y la P450c17 con actividad de 17 α-hidroxilasa y 17-20 liasa. Una disrupción intrínseca del metabolismo esteroideo de la teca ha sido demostrada en pacientes con SOP; cultivos primarios de células tecales provenientes de ovarios poliquísticos producen más testosterona, dehidroepiandrosterona (DHEA), progesterona, 17 α-hidroxiprogesterona y androstenediona que células tecales provenientes de ovarios normales, y doblan la capacidad esteroidogénica aun en múltiples

generaciones de cultivos. Se ha demostrado que existe una mayor actividad de 3 $\beta$ -hidroxiesteroidedeshidrogenasa ( $\Delta$  5 a  $\Delta$  4 esteroides), 17 $\alpha$ -hidroxilasa/17 $\alpha$ -lilasa en ovario y adrenal, disminución de CYP-19 (aromatasa) en células granulosas, incremento de 17 $\beta$ -hidroxiesteroidedeshidrogenasa tipo III (androstenediona, testosterona) y 5  $\alpha$ -reductasa (testosterona, dihidrotestosterona). Estudios con "Northern blot" han mostrado que CYP17 y CYP11A (P450 ARN mensajero de la enzima clivadora de la cadena lateral del colesterol) es también más abundante<sup>(36)</sup>.

Las células granulosas de pacientes con SOP producen más inhibina A, la cual potencia la acción de la LH en cultivos de células tecales sobre la producción de andrógenos<sup>(34)</sup>. La hormona antimülleriana (AMH), producida en mayor cantidad por células granulosas de ovarios poliquísticos también está relacionada por su acción paracrina sobre el hiperandrogenismo ovárico<sup>(34)</sup> y, probablemente, interfiera con la aromatización de andrógenos inducida por FSH, lo que contribuye con la detención del desarrollo folicular observado en estas pacientes.

Se ha descrito adrenarquia exagerada en niñas con riesgo de SOP<sup>(37)</sup>. El hiperandrogenismo de origen suprarrenal es un hallazgo común en mujeres con SOP. El origen de las alteraciones esteroidogénicas de la suprarrenal no está totalmente explicado; sin embargo, se ha encontrado una hiperactividad del P450-C17, al igual que en el tejido ovárico de mujeres con SOP<sup>(26)</sup>. El aumento de IGF-1, insulina o ambos, amplifica la acción de la ACTH sobre el P450-C17, y potencia la biosíntesis de andrógenos<sup>(28)</sup>. Factores extra-adrenales, como  $\beta$ -endorfinas, prolactina, hormona de crecimiento o factores intra-adrenales, como incremento del flujo sanguíneo y citocinas, pudieran ejercer control diferencial sobre la secreción de cortisol y andrógenos en la suprarrenal<sup>(37)</sup>. Un aumento en el aclaramiento del cortisol por hiperactividad

de la 11 $\beta$ -hidroxi-esteroide-deshidrogenasa con disminución de éste e incremento de la cortisona, condicionaría un incremento de ACTH, con la mayor producción de andrógenos<sup>(38)</sup>. El incremento de la 5  $\alpha$ -reductasa del cortisol podría tener un efecto similar.

## HIPERINSULINISMO

La cuantificación de insulina, la relación glucosa/insulina en ayunas<sup>(39)</sup>, el área bajo la curva de la insulina y glucosa durante la prueba de tolerancia a la glucosa oral, la prueba rápida de tolerancia glucosada intravenosa con el uso del modelo mínimo de Bergman<sup>(40)</sup> y el clamp euglucémico hiperinsulinémico de DeFronzo<sup>(41)</sup>, evidencian una disminución significativa y sustancial de la sensibilidad periférica a la insulina en la mayoría de mujeres con SOP. Esta disminución de la sensibilidad de un 30 % a un 40 % es de una magnitud similar a la observada en la diabetes tipo 2<sup>(21)</sup>. Existe una elevada prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 en pacientes con SOP; constituyen un grupo de alto riesgo, 5-10 veces mayor que el de la población general. Por eso, se plantea que la intervención temprana puede prevenir la progresión definitiva hacia esa enfermedad. El sobrepeso y la obesidad, la distribución corporal de la grasa, la masa muscular, la falta de ejercicio y el tipo de alimentación, tienen un efecto independiente adicional sobre la sensibilidad a la insulina.

Muchas de estas pacientes pueden, además, mostrar un deterioro de la primera fase de la secreción de insulina durante la curva de tolerancia glucosada, la cual se relaciona con el grado de resistencia a esta hormona. La hiperinsulinemia asociada al SOP es el resultado de un aumento en la secreción de esta hormona y de una disminución en su aclaramiento secundario a una extracción hepática disminuida<sup>(42)</sup>. Esta última, es consecuencia del incremento de la actividad lipolítica de la grasa intra-abdominal y la elevación de los ácidos grasos libres<sup>(42,43)</sup>.

Además, los ácidos grasos libres participan en la resistencia a la insulina en músculo e hígado e interfieren también con la secreción pancreática de insulina por las células beta<sup>(44)</sup>. Se ha postulado que el incremento de la lipólisis en la grasa visceral, se debe a una dis regulación de estos adipocitos por un aumento selectivo en la función de un complejo formado por la proteíncinasa A (PKA) y la lipasa sensible a hormona (HSL), y se observa un aumento de la lipólisis visceral inducido por catecolaminas mayor del doble, cuando se comparan con mujeres normales<sup>(45)</sup>. Todo esto contribuye al aumento de riesgo cardiovascular, 3:1 en estas pacientes, como consecuencia de la disfunción endotelial. Los adipocitos de pacientes obesas y no obesas con SOP muestran una reducción significativa en la utilización de glucosa inducida por insulina tanto *in vitro* como *in vivo*, lo que altera la curva dosis respuesta en la estimulación del transporte de glucosa<sup>(46)</sup>. Dunaif y colaboradores<sup>(47)</sup>, encontraron en cultivo de fibroblastos y en músculo esquelético de mujeres con SOP que, a pesar de que el número y la afinidad por el receptor de insulina era normal, existía un defecto post receptor caracterizado por una excesiva autofosforilación de los residuos de serina de la subunidad beta del receptor de insulina en el 50% de los fibroblastos en cultivo, lo que altera la fosforilación normal de los residuos de tirosina de la subunidad beta y, por tanto, la actividad de la tirosincinasa. Este defecto también se pudo detectar *in vivo*.

Respuestas anormales a la insulina, en tejidos aislados de mujeres con SOP, sugieren la presencia de defectos celulares intrínsecos: nivel bajo del sustrato del receptor a la insulina I (IRS-1) asociado a la actividad del fosfatidilinositol-3-cinasa (PI3K)<sup>(9,21,48,49)</sup> y niveles elevados del sustrato del receptor a la insulina II (IRS-II) han sido observados en miocitos de mujeres con SOP. También en adipocitos, la captación de glucosa estimulada por la insulina es, relativamente, menor<sup>(21,22,48)</sup>, con una sensibili-

lidad deficiente a la insulina y una disminución de la cantidad de transportador de glucosa 4 (GLUT-4) por célula. Estos defectos parecen ser causados por la expresión anormal de genes que codifican la acción de la insulina en diferentes tejidos.

Como se indicó anteriormente, la insulina junto a la LH y otros factores juega importante papel en la fisiopatología del SOP. Además, existe un número mayor de tecas funcionales y estas células sobre-expresan varias proteínas como: receptores a LH e insulina, receptores a lipoproteínas LDL y HDL, proteína reguladora de la esteroidogénesis aguda (STAR) y las enzimas clivadoras de la cadena lateral del colesterol (P450scc), 3 β-hidroxiesteroide-deshidrogenasa (3β-HSD) y citocromo P450c17 (CYP-17). Todas estas moléculas contribuyen a hiperactividad androgénica de los ovarios. Es posible que la insulina pueda activar la esteroidogénesis por otras vías alternas<sup>(29,49)</sup>, como la LH estimulando AMP cíclico que luego activa PI3K; por acción sobre la membrana celular e independientemente de la autofosforilación de la subunidad β de la tirosincinasa, por la vía de generación de inositolglicano como segundo mensajero, o por la vía la Protein Cinasa Mitógeno activada (MAPK). Esta última vía no ha sido validada.

Sobre las células de la granulosa, se ha sugerido que la LH es sinérgica con la hipertinsulinemia y contribuye con la anovulación crónica del SOP. Además, en ovarios poliquísticos, la insulina permite que la LH actúe prematuramente sobre las células granulosas de folículos menores de 8 mm; e induce una luteinización temprana, mientras que normalmente, la LH actúa sobre folículos mayores de 10 mm<sup>(50)</sup>.

## CONCLUSIONES

- En la etiopatogenia del SOP, hay factores genéticos, protectores y predisponentes, que

- se asocian a múltiples factores ambientales.
- Las alteraciones neuroendocrinas incluyen: A) Incremento de la amplitud y la frecuencia de generación de los pulsos hipofisarios de LH, y de la bioactividad de esta hormona; B) Disminución de la sensibilidad hipotálamo-hipofisaria a la LH, lo que, aparentemente, es debido al hiperandrogenismo.
  - El hiperandrogenismo es la consecuencia de un mayor número de folículos antrales funcionales, con alteraciones intrínsecas en la actividad esteroidogénica y una sensibilidad aumentada a la LH, la insulina y el IGF-1, asociada, además, al incremento de la fracción libre de testosterona circulante, consecuencia de la disminución de la producción hepática de SHBG.
  - La hiperinsulinemia es un factor primario en el síndrome, programado genéticamente, pero modificable por factores ambientales, que contribuye de forma clara con todo su espectro fisiopatológico.
  - La influencia de los factores ambientales contribuye a la expresión clínica del síndrome, a pesar de las bases genéticas de éste.
  - Es importante, la detección precoz del síndrome, para establecer intervenciones preventivas de complicaciones, como la diabetes mellitus, enfermedad cardiovascular, hiperplasia y cáncer endometrial y, en embarazadas, el aumento en la tasa de abortos en el primer trimestre, de pre-eclampsia-eclampsia, diabetes gestacional, y restricción de crecimiento intrauterino.
  - El médico debe informar a su paciente sobre el riesgo elevado de transmisión hereditaria para ella y sus familiares.

## REFERENCIAS

1. Chang R. A practical approach to the diagnosis of polycystic ovary syndrome. Am J Obstet Gynecol. 2004;191: 713-717.
2. Adams J, Polson DW, Franks S. Prevalence of polycystic ovaries in women with anovulation and idiopathic hirsutism. Br Med J. 1986;293: 355-359.
3. Kahsar-Miller MD, Nixon C, Boots LR, Go RC, Azziz R. Prevalence of polycystic ovary syndrome (PCOS) in first-degree relatives of patients with PCOS. Fertil Steril. 2001;75:53-8.
4. Legro RS, Driscoll D, Strauss III JF, Fox J, Dunaf A. Evidence for a genetic basis for hyperandrogenemia in polycystic ovary syndrome. Proc Natl Acad Sci USA. 1998;95:14956-60.
5. Legro RS, Kuselman AR, Demers L, Demers L, Wang SC, Bentley-Lewis R, et al. Elevated dehydroepiandrosterone sulfate levels as the reproductive phenotype in the brothers of women with polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 2002;87:2134-8.
6. Norman RJ, Masters S, Hague W. Hyperinsulinemia is common in family members of women with polycystic ovary syndrome. Fertil Steril. 1996;66:942-7.
7. Collila S, Cox NJ, Ehrmann DA. Heritability of insulin secretion and insulin action in women with polycystic ovary syndrome and their first-degree relatives. J Clin Endocrinol Metab. 2001;86: 2027-31.
8. Goodarzi MO, Azziz R. Diagnosis, epidemiology, and genetics of the polycystic ovary syndrome. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2006;20:193-205.
9. Tsilchorozidou T, Overton C, Conway GS. The pathophysiology of polycystic ovary syndrome. Clin Endocrinol (Oxf). 2004;60:1-17.
10. Hill KM. Update: The pathogenesis and treatment of PCOS. Nurse Pract. 2003;28:8-25.
11. Taylor AE, McCourt B, Martin KA, Anderson EJ, Adams JM, Schoenfeld D, et al. Determinants of abnormal gonadotropin secretion in clinically defined women with polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 1997;82:2248-56.
12. Venturoli S, Porcu E, Fabri R, Magrini O, Gammi L, Paradisi R, et al. Longitudinal evaluations of different gonadotropin pulsatile patterns in anovulatory cycles of young girls. J Clin Endocrinol Metab. 1992;74:836-41.
13. Pastor CL, Griffing-Kerf ML, Alci JA, Evans WS, Marshall JC. Polycystic ovary syndrome: evidence for reduced sensitivity of the gonadotropin-releasing hormone pulse generator to inhibition by estradiol and progesterone. J Clin Endocrinol Metab. 1998;83:582-90.
14. Sir-Petermann T, Rabenbauer B, Wildt L. The effect of flutamide on pulsatile gonadotropin secretion in hyperandrogenaemic women. Hum Reprod. 1993;8:1807-12.
15. Quigley ME, Rakoff JS, Yen SS. Increased luteinizing hormone sensitivity to dopamine inhibition in polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 1981;52:231-4.
16. Yen S, Chaney C, Judd H. Functional aberrations of the hypothalamic-pituitary system in PCO—a consideration for pathogenesis. In: The Endocrine Function of the Human Ovary. Academic press. P 273.
17. Ibáñez L, Diamantino-Nardi J, Szanger P. Premature adrenarche—normal variant or forerunner of adult disease. Endocr Rev. 2000;21:671-696.
18. Barnes RB, Rosenfield RL, Ehrmann DA, Cara JF, Cuttler L, Levinsky LL, et al. Ovarian hyperandrogenism as a result of congenital adrenal virilizing disorder: evidence for perinatal masculinization of neuroendocrine function in women. J Clin Endocrinol Metab. 1994;79:1328-33.
19. Dumesic DA, Abbott DH, Eisner JR, Goy RW. Prenatal exposure of female rhesus monkeys to testosterone propionate increased serum luteinizing hormone levels in

- adulthood. *Fertil Steril.* 1997;67:155-63.
20. Reinehr T, De Sousa G, Roth CL, Andler W. Androgens before and after weight loss in obese children. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:5588-95.
  21. Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implication for pathogenesis. *Endocr Rev.* 1997;18:774-800.
  22. Adams JM, Taylor AE, Crowley WF, Hall JE. Polycystic ovarian morphology with regular ovulatory cycles: insights into the pathophysiology of polycystic ovarian syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:4343-50.
  23. Ibáñez L, Jaramillo A, Enriquez G, Miró E, López-Bermejo A, Dunger D, et al. Polycystic ovaries alter precocious pubarche: relation to prenatal growth. *Hum Reprod.* 2007;22:395-400.
  24. Gilling-Smith C, Willis DS, Beard RW, Frauds S. Hypersecretion of androstenedione by isolated thecal cells from polycystic ovaries. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994;79:1158-65.
  25. Nelson VL, Legro RS, Strauss JF, McAllister JM. Augmented androgen production is a stable steroidogenic phenotype of propagated theca cells from polycystic ovaries. *Mol Endocrinol.* 1999;13:946-57.
  26. Ehrmann DA, Barnes RB, Rosenfield RL. Polycystic ovary syndrome as a form of functional hyperandrogenism due to dysregulation of androgen secretion. *Endocrin Rev* 1995;16:322-33.
  27. Ibáñez L, Hall JE, Poteau N, Carrascosa A, Prat N, Taylor AE. Ovarian 17-Hydroxiprogesterone hyperresponsiveness to gonadotropin releasing hormone (GnRH) agonist challenge in women with polycystic ovary syndrome is not mediated by luteinizing hormone hypersecretion: evidence from GnRH agonist and human chorionic gonadotropin stimulation testing. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81:4103-7.
  28. Barbieri RL, Makris A, Randall RW, Ryan KJ. Insulin stimulates androgens accumulation in incubations of ovarian stroma obtained from women with hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1986;63:904-10.
  29. Nestler JE, Jakubowicz DJ, Vargas AF, Brik C, Quintero N, Medina F. Insulin stimulate testosterone biosynthesis by human thecal cells from women with polycystic ovary syndrome by activating its own receptor and using inositoolglycan mediators as the signal transduction system. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83:2001-5.
  30. Hugesdon PE. Morphology and morphogenesis of the Stein-Leventhal ovary and so-called "Hyperthecosis". *Obstet Gynecol Surv.* 1982;37:59-77.
  31. Webber LJ, Stubbs S, Stara J, Trew GH, Margara R, Hardy K, et al. Formation and early development of follicles in the polycystic ovary. *Lancet.* 2003;362:1017-21.
  32. Febres F, Gondos B, Siliteri PK. Androgens-induced ovarian follicular atresia in the rat. *Gynecol Invest.* 1976;7:52.
  33. Siliteri PK, Febres F. Ovarian hormone synthesis, circulation and mechanism of action. En: DeGroot LJ, editor. *Endocrinology*, Vol 3. New York: Grune&Stratton Inc;1979.p.1401-17.
  34. Jonard S, Dewailly D. The follicular excess in polycystic ovaries, due to intra-ovarian hyperandrogenism, may be the main culprit for the follicular arrest. *Hum Reprod Update.* 2004;17:107-117.
  35. Vendola KA, Zhou J, Adesanya OO, Weil SJ, Bondy CA. Androgens stimulate early stages of follicular growth in the primate ovary. *J Clin Invest.* 1998;101:2622-9.
  36. Nelson JE, Qin KN, Rosefield RL, Word JR, Pennin TM, Legro RS, et al. The biochemical basis for increased testosterone production in theca cells propagated from patients with polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med.* 2001;344:5925-33.
  37. Ehrhart-Bornstein M, Hinson JP, Bornstein SR, Scherbaum WA, Vinson GP. Intraadrenal interactions in the regulation of adrenocortical steroidogenesis. *Endocr Rev.* 1998;19:101-3.
  38. Rodin A, Tacar H, Taylor N, Clayton R. Hyperandrogenism in polycystic ovary syndrome. Evidence of dysregulation of 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase. *N Engl J Med.* 1994;330:460-5.
  39. Legro RS, Strauss JF. Molecular progress in infertility: Polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2002;78:569-76.
  40. Bergman RN, Prager N, Volund A, Olefski JM. Equivalent of the insulin sensitivity index in man derived by the minimal model method and the euglycemic glucose clamp. *J Clin Invest.* 1997;79:790-800.
  41. DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol.* 1979;237:E214-223.
  42. Ciampelli M, Fulghesu AM, Cucinelli F, Pavone V, Caruso A, Mancuso S, Lanzone A. Heterogeneity in beta cell activity, hepatic insulin clearance and peripheral insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 1997;12:1897-1901.
  43. Reaven GM, Chen YD. Role of abnormal free fatty acid metabolism in the development of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Med.* 1988;85:106-12.
  44. Carpenter A, Mitelman SD, Bergman RN, Giacca A, Lewis JF. Prolonged elevation of plasma free fatty acids impair pancreatic beta-cell function in obese non-diabetic humans but not in individuals with type 2 diabetes. *Diabetes.* 2000;49:399-408.
  45. Ek I, Arner P, Ryden M, Holm C, Thorne A, Hoffstedt J, et al. A unique defect in the regulation of visceral fat cells lipolysis in the polycystic ovary syndrome as an earlier link to insulin resistance. *Diabetes.* 2002;51:484-92.
  46. Ciaraldi TP, el-Roeily A, Madar Z, Reichert D, Olefsky JM, Yen SS. Cellular mechanism of insulin resistance in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1992;75:577-83.
  47. Rosenbaum D, Haber RS, Dunaif A. Insulin resistance in polycystic ovary syndrome: decreased expression of GLUT-4 glucose transporters in adipocytes. *Am J Physiol.* 1993;264:E197-202.
  48. Dumescic DA, Schramm RD, Abbott DH. Early origins of polycystic ovary syndrome. *Reprod Fertil Dev.* 2005;17:349-60.
  49. Diamanti-Kandarakis E, Papavassiliou AG. Molecular mechanism of insulin resistance in polycystic ovary syndrome. *Trends Mol Med.* 2006;12:324-32.
  50. Willis DS, Watson H, Mason HD, Galea R, Brincat M, Franks S. Premature response to LH of granulosa cells from anovulatory women with polycystic ovaries: relevant to mechanisms of anovulation. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83:3984-3991.

## DIAGNÓSTICO CLÍNICO DEL SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO

Dr. Nelson Velázquez

Asistente: Dra. Mariella Lilue de Sáez

La heterogeneidad de los síntomas, de la apariencia ovárica y de los hallazgos endocrinológicos ha promovido la consideración de este trastorno como una enfermedad sin identidad. Lobo<sup>(1)</sup>, prefiere el término de anovulación crónica hiperandrogénica (HCA, siglas en inglés) a otros como "ovarios poliquísticos", "síndrome de ovarios poliquísticos" (SOP), "enfermedad de ovarios poliquísticos" y/o "síndrome de Stein-Leventhal". Sam y Dunaif<sup>(2)</sup>, recientemente, han sugerido el término de síndrome XX para recordar la asociación entre SOP y síndrome metabólico (síndrome X, Reaven GM 1989).

El SOP puede tener manifestaciones clínicas generales, endocrinológicas y metabólicas, lo que constituye un amplio espectro a lo largo de la vida.

El síndrome es una combinación de irregularidad menstrual, hirsutismo y/o acné, y obesidad, que puede tener manifestaciones clínicas tempranas y ser diagnosticado en la adolescencia.

En general, el diagnóstico de SOP se basa, principalmente, en la historia clínica. En 1990, el Instituto Nacional de Salud de Estados Unidos (NIH, National Institute of Health), realiza el primer consenso nacional sobre los criterios diagnósticos de esta enfermedad, y establece los siguientes<sup>(3)</sup>:

- Anovulación crónica.
- Hiperandrogenismo clínico o bioquímico, y se excluyen otras causas de hiperandrogenismo\*.

Ambos criterios deben estar presentes.

En la actualidad, basta con la presencia de dos de los siguientes tres criterios propuestos en 2003 en la reunión internacional de Consenso de Rotterdam<sup>(4)</sup>:

- \* Oligo o anovulación.
- Hiperandrogenismo clínico o bioquímico, y exclusión de otras causas de hiperandrogenismo.\*
- Ovarios poliquísticos (OP) por ecografía.

Con base en estos últimos criterios, se han propuesto diferentes fenotipos<sup>(5)</sup> (Tabla 1)

1. Hiperandrogenismo clínico y/o bioquímico y oligoanovulación crónica con o sin OP, denominados "SOP clásico" (A y B).
2. Hiperandrogenismo clínico y/o bioquímico y OP, pero con ciclos ovulatorios, denominado "SOP ovulatorio" (C).
3. Anovulación crónica y OP, pero sin hiperandrogenismo (D).

\* Causas de exclusión: hiperplasia adrenal congénita, tumores secretores de andrógenos, síndrome de Cushing.

**Tabla 1**  
**Fenotipos de SOP**

Clinica	A	B	C	D
Hiperandrogenismo	Si	Si	Si	No
Anovulación	Si	Si	No	Si
OP	Si	No	Si	Si

## PRESENTACIÓN CLÍNICA

La mayoría de las pacientes consultan por las siguientes razones: a) trastornos menstruales, sobre todo oligomenorrea, amenorrea secundaria y sangrado uterino disfuncional, aunque se han descrito raros casos de amenorrea primaria; b) hirsutismo y/o acné; c) ganancia de peso; d) infertilidad; y e), otras manifestaciones dermatológicas<sup>(6)</sup>, cuya incidencia varía según diferentes series, como se muestra en la Tabla 2.

La sintomatología, generalmente, comienza alrededor de la menarca, pero el inicio pospuberal puede coincidir con modificaciones de factores externos y/o ambientales<sup>(7,8)</sup>.

## Trastornos menstruales

Los trastornos del ciclo menstrual se manifiestan frecuentemente como<sup>(12)</sup>:

- Oligomenorrea: Ciclos mayores de 35 días o la presencia de menos de 9 ciclos en un año. En mujeres con ciclos regulares cerca de 3,7 % tienen anovulación.
- Presencia de hemorragia uterina anormal, no precedida de síntomas premenstruales.
- Amenorrea primaria en raros casos.

## Hiperandrogenismo

### A. Hirsutismo

Se define como el crecimiento excesivo del vello corporal terminal en mujeres, en áreas anatómicas donde el desarrollo de los folículos depende de la estimulación androgénica (cara, cuello, región periareolar, tórax anterior, abdomen inferior, cara interna de muslos, región sacra).

Para la evaluación del hirsutismo, se usa la escala recomendada por la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva<sup>(13)</sup> que es una modificación de la de Ferriman y Gallwey<sup>(14)</sup>.

Se debe diferenciar de la hipertricosis que es la presencia de vello corporal más manifiesto

**Tabla 2**  
**Manifestaciones clínicas en SOP**

	Balen, 1995 <sup>(9)</sup> n = 174 (%)	Frank, 1995 <sup>(10)</sup> n = 300 (%)	Goldzieher, 198 <sup>(11)</sup> n = 1079 (%)
Oligomenorrea	47	52	29
Amenorrea	19	28	51
Hirsutismo	66,2	64	69
Obesidad	38	35	41
Acné	35	27	-
Alopecia	6	3	-
Acantosis nigricans	3	1	-
Infertilidad	20	42	74

en miembros superiores e inferiores y dorso, suave y delgado de origen usualmente genético o constitucional en mujeres de ascendencia mediterránea.

#### B. Acné

Es una enfermedad multifactorial que afecta al folículo pilo sebáceo, con diferentes expresiones clínicas que se puede evaluar por la escala de Plewig, modificada<sup>(16)</sup>. El acné se distribuye, predominantemente, en espalda, cara y en ocasiones en tórax.

#### C. Virilización

No es frecuente en pacientes con SOP, usualmente presente en casos de tumores productores de andrógenos (ováricos o suprarrenales). Se expresa con: hirsutismo severo, patrón masculino de la disposición del cabello, aumento de la masa muscular, voz ronca y clitoromegalia (diámetro del clítoris > 7 mm o índice clitoroideo > 35 mm)<sup>(16)</sup>.

#### Otras manifestaciones dermatológicas

##### Acantosis nigricans

Es una manifestación frecuente en piel. Aparece como aumento del grosor y coloración gris oscuro de la piel que se torna aterciopelada, a veces verrugosa, en las áreas de flexión como el cuello posterior y lateral, axilas, codo, rodilla y en otras como la región submamaria e inguino-perineal. Esta dermatosis es reflejo del hiperandrogenismo y, principalmente, del síndrome de resistencia a la insulina, también se correlaciona con el grado de obesidad.

Por otra parte, pueden observarse papilomas fibroepiteliales o apéndices cutáneos, a veces, denominados acrocordones que se localizan principalmente en la cara anterior del cuello y tórax o en la región axilar<sup>(17)</sup>.

#### Obesidad

La obesidad está presente al menos en el 30 % de los casos, pero hay reportes de hasta

el 75 %, sobre todo en Estados Unidos de Norte América cuando se comparan con los europeos<sup>(8)</sup>. Esta adiposidad, particularmente la visceral, se aprecia en el aumento de la circunferencia abdominal que según el IDF-2005 (Federación Internacional de Diabetes) es igual o mayor de 80 cm, en mujeres latinoamericanas; se asocia a hiperandrogenismo, resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa, hipertensión arterial (HTA) y dislipidemia.

El índice de masa corporal (IMC) debe cuantificarse (peso en kg/estatura en metros<sup>2</sup>), lo normal es: 19-24,9, sobrepeso 25-29,9, obesidad ≥ 30; aunque como se dijo, hay pacientes con peso normal o delgadas con SOP.

Algunas presentan apnea del sueño con más frecuencia que en la población general, la cual no puede ser explicada sólo por la presencia de obesidad.

Treinta a 40 % de las pacientes con SOP, presentan curva de tolerancia glucosada alterada y 10 %, aproximadamente, tendrán diabetes mellitus tipo 2 en la cuarta década de la vida, 33 % de las mujeres no diabéticas desarrollarán síndrome metabólico antes de los 50 años<sup>(18)</sup>. Además, algunas pacientes desarrollarán hipertensión arterial aislada y son de alto riesgo para hipertensión asociada a embarazo.

Por último, existe un incremento de riesgo de hiperplasia de endometrio y pareciera que hubiese un incremento de adenocarcinoma endometrial<sup>(19)</sup>.

#### Diagnóstico diferencial

En caso de sospecha de SOP, debemos descartar: hiperplasia suprarrenal congénita no clásica, o de expresión tardía que puede presentarse en forma idéntica al SOP, en estos casos, la sintomatología se inicia temprano, con la menarca o más tarde, con síntomas de exceso de andrógenos y ciclos anovulatorios.

De igual manera, el síndrome de Cushing con el cual es difícil establecer diferencias

clínicas. Esta entidad se presenta con hirsutismo, pero la presencia de estrias purpúreas abdominales, hipertensión arterial, giba, obesidad centripeta y la característica "cara de luna llena" nos hacen sospechar de hipercortisolismo.

Si hay ganancia exagerada del peso, es preciso prestar atención en los trastornos de la alimentación que por sí solo pueden ocasionar oligo y amenorrea.

El hipotiroidismo también puede cursar con trastornos menstruales.

La acromegalia, que es rara, puede presentarse con leve hirsutismo y oligomenorrea, pero el prognatismo, los rasgos faciales y corporales, clínicamente, sugieren el diagnóstico.

Hay que descartar también, hiperandrogenismo por uso de medicamentos y por tumores ováricos o suprarrenales cuyo cuadro de aparición es agudo.

#### Causas de exceso de andrógenos en mujeres en etapa reproductiva

##### Origen ovárico

- Síndrome de ovario poliquístico.
- Hipertecosis (variante severa del SOP).
- Tumor ovárico (tumor de células de Sertoli-Leydig).

##### Origen adrenal

- Hiperplasia adrenal no clásica (deficiencia de 21 hidroxilasa).
- Síndrome de Cushing.
- Síndrome de resistencia a glucocorticoides.
- Tumor adrenal (adenoma o carcinoma).

##### Condiciones específicas del embarazo

- Luteoma del embarazo.
- Hiperreactio luteinalis.
- Deficiencia de aromatasa en el feto.

##### Otras

- Hiperprolactinemia, hipotiroidismo.
- Medicamentosa: danazol, testosterona y anabolizantes, ácido valproico, ciclosporinas

#### RECOMENDACIONES PARA EL DIAGNÓSTICO CLÍNICO DEL SOP

1. Anamnesis: énfasis en características del ciclo menstrual, presencia o no de hiperandrogenismo (acné, hirsutismo), infertilidad, aumento de peso.
2. Antecedentes personales: peso bajo al nacer, hirsutismo en la infancia, pubarca precoz, dislipidemia.
3. Antecedentes familiares: grado de consanguinidad, historia familiar de diabetes tipo 2, dislipidemia, HTA, obesidad familiar, síndrome metabólico, SOP, hirsutismo, infertilidad y antecedente de calvicie prematura en familiares masculinos.
4. Hábitos psicobiológicos: uso de medicamentos, ronquido, hábito de depilación.
5. Examen físico: énfasis en PA, IMC, hirsutismo, piel grasa, acne, acantosis nigricans, papilomas filiformes, medida de circunferencia abdominal, medida de clitoris, distribución de vello perineo-inguinal.
6. Es imperativo realizar el diagnóstico diferencial con otras entidades que presentan similares características clínicas.

#### REFERENCIAS

1. Lobo RA. A disorder without identity: "HCA", "PCO", "PCOD", "PCOS", "SLS" What are we to call it? *Fertil Steril*. 1995;63:1158-60.
2. Sam S, Dunaif A. Polycystic ovary syndrome: syndrome XX? *Trends Endocrinol Metab*. 2003;14: 365-70.
3. Zawadzki J, Dunaif A. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: towards a rationale approach. En: Dunaif A, Givens J, Haseltire F, Merriam G, editores. *Polycystic ovary syndrome*. Boston: Blackwell Scientific;1992.p.377-384.
4. Rotterdam ESHRE / ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2004;81:19-25.
5. Carmina E, Azziz R. Diagnosis, phenotype and prevalence of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2006;86:S7-S9.
6. Zarate A, Canales ES, MacGregor C, Castelazo Ayala L. *Endocrinología ginecológica y del embarazo*. 2<sup>a</sup> ed. México: Prensa Med Mex;1982.
7. Frank S. Adult polycystic ovaries syndrome begins in childhood. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2002;16: 263-72.

8. Ehrmann DA. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med.* 2005;352:1223-36.
9. Balen A, Conway G, Kaltsas G, Techartrasak K, Manning P, West C, Jacobs H. Polycystic ovary syndrome: the spectrum of the disorder in 1741 patients. *Hum Reprod.* 1995;10:2107-11.
10. Franks S. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med.* 1995;333:853-61.
11. Goldzieher J, Axelrod L. Clinical and biochemical features of polycystic ovarian disease. *Fertil Steril.* 1963;14:631-53.
12. Builes C, Diaz I, Castañeda J, Pérez L. Caracterización clínica y bioquímica de la mujer con Síndrome de Ovario Poliquístico. *Rev Col Obstet Ginecol.* 2006;57:36-44.
13. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Guideline for practice. The evaluation and treatment of androgen excess. 1995.
14. Ferriman D, Gallwey JD. Clinical assessment of body hair growth in women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1961;21:1440-7.
15. Plewig G, Filman A. Acne, morphogenesis and treatment. Berlin: Springer-Verlag; 1975.
16. Lane Wong I, Lobo R. Ovarian androgen-producing tumors. En: Adashi E, Rock JA, Rosenwaks Z, editores. *Reproductive endocrinology, surgery, and technology,* vol. 2. Filadelfia: Lippincott-Raven Publishers;1996.p.1571-1598
17. Jean Emans S, Laufer MR, Goldstein DP. *Pediatric and adolescent gynecology.* Filadelfia: Lippincott-Raven Publishers;1998.
18. Ehrmann DA, Liljenquist DR, Kasza K, Asis R, Legro R, Ghazzi MN; PCOS/Troglitazone Study Group. Prevalence and prediction of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91: 48-53.
19. Oberlo J. Síndrome de ovarios poliquísticos. En: Sánchez de La cruz B, editora. *Ginecología infanto juvenil.* Caracas: Editorial Ateproca;1997.p.265-282.

## DIAGNÓSTICO BIOQUÍMICO DEL SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO

Dr. Armando Pérez Monteverde  
Asistente: Dra. Mariella Lilue de Sáez

### DIAGNÓSTICO

El diagnóstico actual del síndrome de ovario poliquístico (SOP), se hace mediante la constatación del exceso en la producción de andrógenos y su asociación con disfunción ovulatoria, que se manifiesta con diferentes formas de trastornos menstruales. El exceso de andrógenos de origen ovárico o adrenal no sólo ocurre en el SOP por lo cual siempre debemos excluir otras causas de hiperandrogenismo; como hipoplásia adrenal congénita de aparición tardía o no clásica, el síndrome de Cushing, y otras causas de hiperandrogenismo.

La mayoría de las pacientes con SOP tienen hiperandrogenemia, sin embargo, una proporción menor de pacientes con clínica de SOP pueda que no tenga una manifiesta anormalidad en la secreción de andrógenos.

No existe consenso entre los clínicos en relación con los exámenes de laboratorio que deban practicarse en la evaluación de la mujer con SOP<sup>(1)</sup>.

#### Evaluación de hiperandrogenismo en el laboratorio<sup>(2)</sup>

El término hiperandrogenemia indica la presencia de niveles elevados de andrógenos en plasma. Existen dos esteroides C19 naturales capaces de actuar como andrógenos en

órganos blanco: testosterona (T) y dihidrotestosterona (DHT).

Un tercio de la T es producida en la mujer por el ovario y dos tercios por conversión periférica de su precursor androstenediona proveniente de los ovarios y adrenales. Los C19 esteroides, dehidroepiandrosterona sulfato (DHEA-S) de origen adrenal y la dehidroepiandrosterona (DHEA) de origen adrenal y ovárico contribuyen en la producción de T convirtiéndose antes en androstenediona. Ésta actúa sobre los receptores nucleares de órganos blanco, pero para actuar sobre los folículos pilosos y sobre los genitales externos debe convertirse en DHT, que es el andrógeno más potente. La T circula en tres formas: una ligada a la globulina transportadora (SHBG) o TeBG, otra ligada a albúmina y el resto circula en forma libre; testosterona libre (TL) o testosterona dializable (por diálisis en equilibrio: método de elección para medir fracciones libres de esteroides). La forma biológicamente activa incluye la libre y la ligada a albúmina, también llamada testosterona biodisponible o testosterona no ligada. Existen condiciones que reducen la SHBG como el exceso de andrógenos, el hiperinsulinismo, la obesidad, el hipotiroidismo, la enfermedad hepática y acromegalia, por tanto, también

aumentan los niveles de testosterona biodisponible. La SHBG también regula el nivel de estradiol biodisponible, así, todo lo que disminuya la SHBG, aumentará el nivel de estradiol biodisponible.

La determinación de testosterona biodisponible puede ser de utilidad en casos de hiperandrogenismo sutiles, pero es un método impráctico para la rutina y, además, consume mucho tiempo.

En la práctica clínica, existe una excelente correlación entre testosterona total y testosterona biodisponible<sup>(3)</sup>. Otro método sencillo y bastante exacto es la determinación del índice de testosterona libre (ITL), también denominado índice de andrógeno libre (IAL) recomendado por muchos investigadores<sup>(4,5)</sup>, el cual se calcula por el siguiente cociente: 100 x testosterona total / SHBG mediante inmunoensayo (100 x T (nmol/L) / SHBG (nmol/L)).

Las muestras de hormonas deben tomarse temprano en la mañana y en ayuno. En aquellas mujeres con menstruaciones regulares entre los días 3 y 9 del ciclo durante la fase folicular, porque durante la fase lútea aumentan los niveles de andrógenos, como consecuencia de elevados niveles de progesterona. Si la mujer viene recibiendo anticonceptivos orales, estos deben ser omitidos tres meses antes de la realización de pruebas diagnósticas o bien para ratificar el diagnóstico.

Existen claras limitaciones en relación con la medición de niveles de andrógenos, por la variabilidad de los resultados y la inexactitud de los métodos. Se recomienda:

- 1) Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos AACE<sup>(6)</sup>: la determinación en 2 ó más oportunidades, de T total y libre, y del IAL.
- 2) El consenso sobre SOP de Rotterdam<sup>(7)</sup> recomienda la realización de T libre o el índice de andrógeno libre.
- 3) Los niveles de SHBG suelen estar bajos en SOP. La utilidad de su medición está en el

cálculo del IAL<sup>(4)</sup>.

Los niveles séricos de andrógenos varían según el laboratorio.

Valores aproximados normales son:

- testosterona total: <0,6 ng/mL
- testosterona libre: <8 pg/mL
- testosterona biodisponible: <0,1 ng/mL
- Androstenediona: <3 ng/mL
- DHEA: < 9 ng/mL
- DHEA-S: < 2,5 µg/mL

Ver Anexo 2 de conversión de unidades

En la práctica clínica, no es necesario determinar todas las hormonas. La testosterona total sigue siendo el método más útil y práctico en todos los casos de hiperandrogenismo, por su disponibilidad y menor costo<sup>(2,8)</sup>.

Para hacer el diagnóstico diferencial entre las diversas causas de hiperandrogenismo debemos tomar en cuenta las manifestaciones clínicas, por lo cual es necesario una adecuada anamnesis y realizar un examen físico completo, como se enfatizó en el capítulo de diagnóstico clínico.

La hiperplasia adrenal no clásica puede presentarse en forma idéntica al SOP, en estos casos, la sintomatología se inicia temprano, con la menarca o más tarde, con síntomas de exceso de andrógenos y ciclos anovulatorios, a diferencia de la deficiencia clásica de 21 hidroxilasa en la cual existe virilización congénita de genitales y trastornos hidroelectrolíticos.

Para descartar hiperplasia adrenal no clásica nos apoyamos en la medición de 17 hidroxiprogesterona<sup>(2)</sup>; los niveles deben determinarse a las 8 am, y debido a que casi todas las pacientes tienen irregularidad menstrual, puede tomarse cualquier día. Si tienen menstruaciones regulares se recomienda hacerlo durante la fase folicular.

Valores<sup>(2)</sup>:

- <2 ng/mL descartan hiperplasia adrenal.
- >8 ng/mL hacen el diagnóstico de hiperplasia

adrenal.

De 2 a 8 ng/mL posible hiperplasia adrenal (dudoso).

En caso de valores dudosos, se recomienda realizar prueba de estimulación con 250 µg ACTH (corticotropina sintética, tetracosactrin, Synacthen® IV), si los resultados son mayores de 10 ng/mL a los 60 minutos posterior a la inyección, se establece el diagnóstico<sup>(2)</sup>.

En todos los casos con sospecha de SOP, debe practicarse un cortisol sérico a las 8 am, en ayunas, para descartar la posibilidad de síndrome de Cushing, en vista de que los síntomas de ambas condiciones pudieran no distinguirse. En caso de resultado mayor de 20 µg/dL, debemos investigar más a fondo con la ayuda de exámenes hormonales adicionales como el cortisol libre urinario y otros, y dirigidos por un endocrinólogo. Otra entidad clínica que puede cursar con hiperandrogenismo y cortisol en ayunas elevado es la resistencia a glucocorticoides, en la cual existe ACTH elevado con hiperandrogenismo, sin evidencia de Cushing y que responde a la supresión de ACTH con corticoides a dosis bajas<sup>(2)</sup>.

Para descartar tumores adrenales, se utiliza la cuantificación de DHEA-S la cual es de secreción casi exclusiva de las adrenales. En algunos casos de SOP pueden llegar los valores hasta 5 µg/mL. Si sobrepasa los 8 µg/mL debemos considerar la presencia de un tumor funcionante adrenal para lo cual debe investigarse con imaginología.

La determinación de prolactina (PRL) y TSH séricos debe ser rutinaria en el diagnóstico diferencial de hiperandrogenemia y anovulación. La hiperprolactinemia, con frecuencia, induce anovulación e hiperandrogenismo leve. Estas mujeres tienen niveles de PRL ligeramente aumentados entre 20 y 50 ng/mL. El hipotiroidismo puede asociarse a anovulación e infertilidad.

En aquellas mujeres que se presentan con oligo/anovulación, el estudio inicial debe incluir

determinación de estradiol y FSH para descartar hipogonadismo hipogonadotrófico (de origen central) o insuficiencia ovárica prematura.

Los niveles de gonadotropinas hipofisarias han sido recomendadas para el diagnóstico de SOP, pero no todos los casos se acompañan de elevación de LH y de la relación LH/FSH. Un aumento de la relación de LH sobre FSH mayor de 2, ocurre en un 60 % a un 70 % de mujeres con SOP y, especialmente, en mujeres no obesas. En una conferencia consenso sobre criterios diagnósticos de SOP en 1990, por el NIH, no se recomienda el análisis rutinario de LH y FSH<sup>(8)</sup>. La gran variabilidad de los resultados puede ser por la pulsatilidad natural de la secreción de LH y por la supresión que ocurre en la obesidad<sup>(8)</sup>.

#### **Resistencia a la insulina en el SOP**

La prevalencia de resistencia a la insulina (RI) e hiperinsulinemia compensadora está aumentada en el SOP. La mayoría de los trabajos demuestran que por lo menos 75 % de las mujeres con el síndrome tienen los criterios diagnósticos de RI.

No todas tienen síndrome metabólico (SM) según criterio diagnóstico de la IDF de 2005<sup>(9)</sup>. En estudio reciente<sup>(10)</sup>, el 33 % de mujeres no diabéticas con SOP desarrollan SM antes de los 50 años, según NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey), el 6,7 % de mujeres normales tienen SM entre los 20 y 30 años, mientras que un 15 % de mujeres con SOP tienen SM entre los 30 y 40 años. Un 30 % de mujeres con SOP y SM tienen historia familiar en primer grado de diabetes tipo 2.

Existe evidencia incuestionable de un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular y diabetes tipo 2 en aquellas mujeres con SM<sup>(11)</sup>, por lo cual todas las mujeres con SOP deben someterse a una evaluación integral y de laboratorio para detectar todos y cada uno de los factores de riesgo incluidos dentro de los parámetros diagnósticos de dicho síndrome.

En 2005, hubo consenso sobre criterios diagnósticos de SM, en el que participaron: la Federación Internacional de Diabetes (IDF), la Organización Mundial de la Salud (OMS) y el Programa Nacional de Educación de Colesterol (NCEP)<sup>(9)</sup>. Estos consideran como factor más importante de riesgo, la presencia de obesidad abdominal ( $\geq 90$  cm para el hombre y  $\geq 80$  cm para la mujer de Latinoamérica), y luego la presencia de 2 factores de riesgo adicionales, como son: glucemia en ayunas  $\geq 100$  mg/dL, triglicéridos  $\geq 150$  mg/dL, HDL-colesterol  $\leq 50$  mg/dL en la mujer y  $\geq 40$  mg/dL en el hombre, y presión arterial  $\geq 130/85$  mm/Hg.

Como es obvio, todos estos parámetros de laboratorio deben hacerse en la mujer con sospecha de SOP. Si viene ingiriendo anticonceptivos orales, estos deben ser omitidos, y la paciente debe ser estudiada 3 meses después.

En caso de hiperglucemia en ayunas (100-125 mg/dL), se recomienda una prueba de sobrecarga con 75 g de glucosa oral con determinación de glucosa basal y 2 horas poscarga<sup>(6,7)</sup>, y no posterior a la ingestión de comida o sea posprandial. Si la glucemia a las 2 horas es  $> 140 - 199$  mg/dL, la paciente tiene una tolerancia a la glucosa alterada con riesgo a desarrollar diabetes mellitus tipo 2.

Toda mujer con SOP debe ser considerada resistente a la insulina, especialmente, en presencia de obesidad y acantosis nigricans.

El cuadro de RI es difícil de comprobar si no disponemos de métodos de investigación arduos y costosos como son: el clamp hiperinsulinémico-euglucémico y la prueba de tolerancia a glucosa IV en infusión lenta con muestreo frecuente, ambos métodos no justificables en la práctica clínica<sup>(2,6,7)</sup>.

Legro y col.<sup>(12)</sup> observaron una correlación excelente entre la relación de glucosa e insulina inmunorreactiva por método con reacción cruzada con proinsulina (G/I) en ayunas y a las 2 horas posingesta de 75 g de glucosa oral, con los resultados obtenidos por la prueba de tolerancia a glucosa IV y muestreo frecuente. Los investigadores consideraron que una relación G/I basal  $< 4,5$  y  $< 1,0$  a las 2 h de ingerir glucosa, tienen alta sensibilidad y especificidad con resistencia a la insulina cuando se compara al método de clamp. Aun así, el problema principal es que la determinación de insulina no se encuentra estandarizada, algunos kits tienen reacción cruzada con proinsulina hasta de un 40% y, por otro lado, la secreción de insulina en ayuno y posglucosa es en pulsos y, la amplitud y frecuencia de los mismos, puede variar hasta en un 30 % del valor basal<sup>(13)</sup>. Es por tanto, un método diagnóstico inexacto, particularmente, en caso de haber un hiperinsulinismo límitrofe o discreto, como ocurre en casos de SOP en mujeres delgadas y ovulatorias.

Existe desconocimiento serio de cuáles son

**Valores de insulina plasmática en ayunas (IPA) y HOMA-IR  
Para los subgrupos estratificados por IMC**

Parámetro	Peso normal	Sobrepeso	Obesidad
N=	53	22	15
IMC media $\pm$ DS (R)	$21,8 \pm 1,93$	$27,3 \pm 1,4$	$34,1 \pm 4,0$
IPA media $\pm$ DS (R)	$6,21 \pm 2,8$	$9,08 \pm 4,95$	$10,5 \pm 4,7$
IC 95 %	$5,45 - 6,97$	$7,01 - 11,15$	$8,14 - 12,9$
HOMA-IR media $\pm$ DS (R)	$1,32 \pm 0,65$	$1,52 \pm 2,44$	$2,24 \pm 0,97$
IC 95 %	$1,15 - 1,50$	$1,52 - 2,44$	$1,75 - 2,73$

los valores normales y patológicos de insulina inmunorreactiva en individuos normales y en casos con patologías como obesidad, diabetes tipo 2 y en SOP. Frecuentemente, vemos mujeres y hombres normales con diagnóstico de hiperinsulinismo sin tener alteración alguna de los valores de glucemia e insulina. Esto ha llevado a un exceso en la indicación médica de metformina y tiazolidindionas, sin justificación alguna y con posible riesgo de efectos adversos. Marante y col.<sup>(19)</sup>, realizaron un estudio en mujeres y hombres normales de Caracas, en el que analizó valores basales de glucemia e insulina inmunorreactiva con doble anticuerpo (AxSYM system, Abbott) sin reacción cruzada con proinsulina, y lo correlacionó con el IMC y HOMA-IR (Homeostasis Model Of Assesment of Insulin Resistance).

Debemos recordar que la elevación de insulina es sólo un marcador de resistencia a la insulina. Los resultados que se obtienen incluso pueden ser muy variables y sólo cuando se encuentran muy por encima de los valores máximos de referencia, podemos asegurar que existe un hiperinsulinismo. Los valores de insulina se encuentran más elevados cuando hay obesidad, SM, mayor hiperandrogenemia y acantosis nigricans. Muchas de estas mujeres tienen familiares, en primer grado de consanguinidad, con diabetes tipo 2, las cuales ya tienen un defecto en la función de la célula beta, con disminución de la secreción y pulsatilidad de insulina, por lo que los valores de insulina sérica pueden estar más bajos de lo esperado o variables<sup>(2,14)</sup>.

Aunque la determinación rápida del HOMA-IR:

Insulina en ayunas X	Glucosa Plasmática en ayunas mmol/L
αUI/mL	

22,5

y del índice de sensibilidad a la insulina (QUICKI):

$$1 (\text{Log insulina basal} + \text{Log glucosa basal})$$

pueden ser de ayuda en algunos casos, los métodos no han sido validados para el diagnóstico de resistencia a la insulina por su variabilidad en los resultados. El cálculo de estos índices matemáticos en el SOP puede no reflejar con precisión la situación *in vivo*, quizás porque existe en estas pacientes una forma de RI diferente por la hiperandrogenemia y el exceso de ácidos grasos libres. En un estudio reciente de Diamanti-Kandarakis y col., en 59 mujeres con SOP de diferentes IMC, no hubo correlación de estos métodos con el clamp hiperinsulinémico-euglucémico<sup>(15)</sup>.

La experiencia clínica determina que toda mujer con SOP y obesidad tiene RI, más aún si tiene obesidad abdominal, acantosis nigricans y otros factores del SM.

Todos los consensos consideran que debemos asumir que las mujeres delgadas con SOP, en una gran proporción, tienen RI, por lo que hasta no tener métodos validados y un mayor conocimiento sobre la fisiopatología del SOP y la sensibilidad ovárica a la insulina<sup>(16,7,16)</sup> en sus diferentes formas clínicas, no se recomienda la medición de insulina sérica.

Existe evidencia de que en el SOP, por la RI, hay disfunción endotelial y un proceso subclínico de inflamación y de aterogénesis acelerada que se manifiesta con elevación de marcadores como proteína C reactiva (PCR) de alta sensibilidad<sup>(17)</sup> y una disminución de la actividad fibrinolítica con elevación de PAI-1. Podría ser recomendable (aunque en ninguno de los consensos ha sido incluido) la determinación de PCR de alta sensibilidad en mujeres con marcada RI y dislipidemia, en razón de que éstas se beneficiarían de un manejo más agresivo con cambio de estilo de vida, pérdida de peso, dejar de fumar y el uso de dosis mayo-

res de estatinas y antiagregantes plaquetarios<sup>(18)</sup>.

La adiponectina es una adipoquina del tejido adiposo, que se encuentra en niveles bajos en caso de condiciones de RI como obesidad y diabetes tipo 2, pero en el SOP se han descrito niveles variables de adiponectina comparado con mujeres controles<sup>(18)</sup>. Por consiguiente, no es de utilidad diagnóstica la determinación de adiponectina en el SOP.

#### **Recomendaciones finales para diagnóstico bioquímico en SOP:**

1. Ratificar elevación de andrógenos: T total y TL en dos oportunidades, IAL si está dispo-

nible. Descartar otras causas de hiperandrogenemia.

2. Laboratorio (8 am): Cortisol, 17OH progestrona, PRL, TSH, DHEA-S
3. Relación LH/FSH en delgadas con SOP
4. Evaluar parámetros diagnósticos de SM: perfil lipídico, glucosa plasmática en ayuno de 10 h. Insulina, cálculo de relación G/I y HOMA-IR opcionales.
5. En caso de GPA  $\geq 100 \text{ mg/dL}$  realizar prueba de sobrecarga de 2 h con 75 g de glucosa.

## **ANEXOS**

### **Anexo 1**

#### **Valores de laboratorio normales en relación con resistencia a insulina**

Glucosa plasmática en ayunas  $\leq 100 \text{ mg/dL}$

(Valor en revisión, posiblemente se reducirá a  $\leq 90 \text{ mg/dL}$ )

Insulina sérica basal  $\leq 11$  a  $12 \text{ }\mu\text{U/mL}$  (método sin reacción cruzada con proinsulina) en sujetos normales de Venezuela<sup>(19)</sup>

Insulina sérica basal media en SOP =  $27,0 \pm 18,1 \text{ }\mu\text{U/mL}$  (inmunoanálisis con reacción cruzada con proinsulina)<sup>(12)</sup>

HOMA-IR = (No hay consenso)  $\leq 2,5$ - $2,8$ <sup>(20,21)</sup>

Relación Glucosa/insulina basal G/I  $< 4,5$ <sup>(12)</sup>

Relación G/I 2 h post 75 g glucosa oral  $\leq 1,0$ <sup>(12)</sup>

### **Anexo 2**

#### **Tabla de conversión de unidades para hormonas más frecuentes**

Testosterona total	ng/mL	X	0,03467	=	nmol/L
Testosterona libre	pg/mL	X	34,67	=	pmol/L
Androstenediona	ng/mL	X	0,03492	=	pmol/L
Glucosa	mg/dL	X	0,05551	=	nmol/L
	o mmol/L	X	18	=	mg/dL
Insulina	$\mu\text{U/mL}$	X	6	=	pmol/L

## REFERENCIAS

- Miller WL, Nestler JE, Futterweit W. Viewpoints on Polycystic ovary syndrome. *Endocrine News*. 2004;29(4):12-9.
- Larsen R, Kronenberg H M, Melmed S, Polonsky KS. *Williams Textbook of Endocrinology ISBN 0-7216-9184-6.2003*, by Elsevier Science (USA).p.627-636.
- Schwartz U, Moltz L, Brotherton L, Hammerstein J. The diagnostic value of free testosterone in non tumorous and tumorous hyperandrogenism. *Fertil Steril*. 1983;40:66-72.
- Vermeulen A, Verdonk L, Kaufman JM. A critical evaluation of simple methods for the estimation of free testosterone in serum. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84:3666-72.
- Imani B, Eijkemans MJ, de Jong FH, Payne NN, Bouchard, P, Glidice LC, et al. Free androgen index and leptin are the most prominent endocrine predictors of ovarian response during clomiphene citrate induction of ovulation in normogonadotrophic oligoamenorrheic infertility. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85:676-82.
- Polycystic Ovary Syndrome Writing Committee. American Association of Clinical Endocrinologists Position Statement on Metabolic and Cardiovascular Consequences of Polycystic Ovary Syndrome. *Endocr Pract*. 2005;11:126-34.
- The Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 Consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2004;81:19-25.
- Dunaif A. Insulin resistance in polycystic ovarian syndrome. *Ann NY Acad Sci*. 1993;687:60-4.
- The International Diabetes Federation: The IDF consensus worldwide definition of metabolic syndrome (article on line), 2005. Available from [http://www.idf.org/webdata/docs/IDF\\_metasyndrome\\_definition.pdf](http://www.idf.org/webdata/docs/IDF_metasyndrome_definition.pdf) accessed 10 July 2005
- Ehrmann DA, Liljenquist DR, Kasza K, Asnis R, Legro R, Ghazzi MN; PCOS/Troglitazone Study Group. Prevalence and prediction of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:48-53.
- Lobo R, Carmina E. The importance of diagnosing the polycystic ovary syndrome. *Ann Intern Med*. 2000;132:989-93.
- Legro RS, Dunaif A. Fasting glucose to insulin ratio is a useful measure of insulin sensitivity in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83:2694-98.
- Ehrmann DA, Sturis J, Byrn MM, Garrison T, Rosenfeld RL, Polonsky KS. Insulin secretory defects in polycystic ovary syndrome. *J Clin Invest*. 1995;96:520-7.
- Hunter SJ, Atkinson AB, Ennis CN, Sheridan B, Bell PM. Association between insulin sensitivity pulse frequency and peripheral insulin action in non insulin dependant diabetes and normal subjects. *Diabetes*. 1996;45:683-86.
- Diamanti-Kandarakis E, Kouli C, Alexandraki K, Spina G. Failure of mathematical indices to accurately assess insulin resistance in lean, overweight, or obese women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:1273-76.
- Poretsky L. Commentary: polycystic ovary syndrome-Increased or preserved ovarian sensitivity to insulin. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:2859-60.
- Carmina E, Chu MC, Longo RA, Rini GB, Lobo RA. Phenotypic variation in hyperandrogenic women influences the findings of metabolic and cardiovascular risk parameters. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:2545-49.
- Orio F Jr, Palomba S, Cascella T, Milian G, Mioni R, Pagano C, et al. Adiponectin levels in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88: 2619-23.
- Marante D, Sanoja A, Reyes I, Cisneros M, Herrera C. The Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance Score in a normal population: Influence of body mass. *Diabetes*. 2001;50:390.
- Bonora E, Kiech L, Willeit J, Oberhollenzer F, Egger G, Tacher G, et al. Prevalence of insulin resistance in metabolic disorders. The Brumlik Study II. *Diabetes*. 1998;47:1643-49.
- Yeni-Konslerian H, Carantoni M, Abbasi F, Reaven GM. Relationship between several surrogate estimates of insulin resistance and quantification of insulin-mediated glucose disposal in 490 healthy nondiabetic volunteers. *Diabetes Care*. 2000;23:171-5.

## DIAGNÓSTICO ECOGRÁFICO DEL SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO

Dra. Carmen Rosa Silva

Asistente: Dra. Mariella Lilue de Sáez

### DIAGNÓSTICO ECOGRÁFICO

Durante el controversial consenso de Rotterdam, se acordó que el síndrome de ovario poliquístico (SOP) podía ser diagnosticado, luego de excluir otros trastornos relacionados, si dos de los siguientes criterios estaban presentes: 1. oligo o anovulación, 2. signos clínicos o bioquímicos de hiperandrogenismo, 3. ovarios poliquísticos (OP) al examen eco-gráfico<sup>(1)</sup>.

La prevalencia del SOP en la población general ha llegado a alcanzar desde un 6 % a un 8%<sup>(2,3)</sup> hasta un 10 %, al contemplar la inclusión de nuevos fenotipos<sup>(4)</sup> basado en los criterios del Consenso de Rotterdam.

### EVALUACIÓN ECOGRÁFICA DE LA PACIENTE CON OP

La morfología poliquística se presenta en el 23 % de las mujeres en edad reproductiva de la población general<sup>(5)</sup>. No se requiere la presencia del OP para hacer el diagnóstico de SOP y su presencia aislada, tampoco lo establece<sup>(6,7)</sup>.

Ante la sospecha clínica de SOP, contando con la pericia del ecografista, con el conjunto ecógrafo-sondas necesario, y habiendo decidido cuál será la o las vías más adecuadas para cada paciente, debemos asumir los criterios establecidos en Rotterdam para definir al OP<sup>(1)</sup>

como son:

La presencia de 12 ó más folículos en cada ovario, que midan entre 2 y 9 mm de diámetro y/o el incremento del volumen ovárico (>10 mL)

Recordar que:

- Con sólo un ovario que cumpla con los criterios anteriores será suficiente para definir OP.
- Si existiese un folículo dominante (>10 mm) o un cuerpo lúteo se repetirá la exploración entre los días 3º y 5º del próximo ciclo.
- La definición no aplicará en aquellas pacientes que estén tomando anticonceptivos orales (AO) puesto que estos modifican la morfología ovárica<sup>(1,8)</sup>.
- La distribución folicular y la ecogenicidad y medición del volumen del estroma no son indispensables para el diagnóstico.
- En el caso de que exista la necesidad de calcular el volumen ovárico en forma no automatizada, el ecografista aplicará la fórmula simplificada para determinar el volumen del elipsoide: largo x ancho x profundidad x 0,5 o dividido entre 2<sup>(1,9,10)</sup> cuidando durante la identificación de los planos que estos sean ortogonales entre sí<sup>(11)</sup>. La sumatoria folicular debe ser

estimada tanto en los barridos longitudinales como en los anteroposteriores y el tamaño de los folículos < 10 mm debe ser expresado como el promedio de los diámetros medidos en las dos secciones<sup>(1)</sup>, es necesario que estos datos sean reproducibles<sup>(11)</sup>.

Se recomienda comenzar el examen, tanto de los ovarios como del útero, a través de la vía transabdominal<sup>(10,11)</sup> porque así obtendremos una visión panorámica de dichos órganos, principalmente, si se trata de una paciente en la cual no se pueda o no se deba usar la vía transvaginal. Se medirá el grosor total del endometrio, y se describe su ecogenicidad, la cual estará acorde, la mayoría de las veces, con la fase descamativa o proliferativa temprana, pues la exploración se realizará como ya se mencionó, entre los días 3º y 5º del ciclo menstrual, si la mujer está menstruando regularmente o entre los mismos días cuando se induzca el sangrado con progestinas en el caso de las amenorreicas o en cualquier momento, si no se induce el sangrado. Si fuese necesario y cuando el abordaje no se pueda o no se logre realizar a través de la vagina, se utilizarán las vías transrectal, transintroital y transperineal como complemento de la vía transabdominal (según comunicación personal de la experiencia de Rivas A., 2006).

La vía ideal será la que permita el uso del transductor de mayor resolución; y es la transvaginal la más utilizada, principalmente, en las mujeres obesas<sup>(1)</sup>.

Cuando se disponga de equipos para realizar ultrasonido tridimensional, el volumen ovárico podrá ser evaluado con mayor exactitud, pues los planos ortogonales se presentan automáticamente en la pantalla<sup>(11)</sup>; más recientemente, Allemand y col.<sup>(12)</sup> con el uso 3D vía transvaginal, midieron el promedio del número folicular por ovario (NFPO) y el máximo número de folículos en un solo plano sonográfico de cada ovario, y concluyeron que el diagnóstico en tres

planos tiene una especificidad del 100 % para el promedio del NFPO, el cual fue mayor que el sugerido por el Consenso de Rotterdam; pudiendo entonces resultar en un sobre-diagnóstico de OP al aplicar los criterios aceptados en la actualidad; de esta manera, la evaluación tridimensional podría ser apropiada para minimizar los falsos positivos de esta patología. Por otra parte, Jonard y col.<sup>(13)</sup> al evaluar, igualmente, mediante 3D a pacientes con OP, proponen disminuir el volumen ovárico a 7 mL como criterio diagnóstico. Finalmente, Balen y col.<sup>(14)</sup> opinan que el 3D y el Doppler pueden ser útiles en la investigación del OP, pero no son requeridos o indispensables para definir el diagnóstico; mientras que Lam y Raine-Fenning<sup>(15)</sup> afirman que el ultrasonido 3D provee un nuevo método para la asistencia cuantitativa y objetiva de la cuenta folicular, del volumen ovárico, del estroma y del flujo sanguíneo en el ovario, como un todo.

El diagnóstico diferencial se hace con el controversial ovario multifolicular (OMF), en el cual el tamaño es normal o discretamente incrementado, contiene 6 ó más folículos mayores de 2 mm<sup>(8)</sup>. El OMF se encuentra en diferentes situaciones fisiológicas y patológicas y la más importante es la fase folicular normal temprana en la mujer adulta antes de que un folículo de la cohorte se haga dominante y otras como anovulación hipotalámica, pubertad central precoz, hiperprolactinemia y uso de AO de sólo, progestágenos<sup>(11,16)</sup>.

#### DIAGNÓSTICO ECOGRÁFICO DEL OVARIO POLIQUÍSTICO EN LA PERIPUBERTAD

En este grupo de pacientes, la vía más idónea es la transabdominal, la frecuencia de los transductores puede oscilar entre 2,5 - 3 MHz para pacientes obesas y hasta 5 ó más MHz en los casos de las muy delgadas. La premisa será que algo menos que el 30 % de las mujeres jóvenes tienen OP sin ser portadoras de SOP<sup>(17)</sup>.

Trimèche y col.<sup>(18)</sup>, en su revisión sobre SOP

y adolescentes, refieren desde el punto de vista ecográfico que el volumen ovárico es 10 mL. Giorlandino y col.<sup>(19)</sup> reportaron que el volumen ovárico a la edad de la menarca es de 11,8 mL, con disminución durante los años siguientes. Por otra parte, Sultán y col.<sup>(20)</sup>, establecen como criterios ecográficos de OP los siguientes: ovarios aumentados de tamaño, microquistes periféricos y aumento del estroma.

### **IMPORTANCIA DEL DIAGNÓSTICO EN LA PERIMENOPAUSIA Y POSMENOPAUSIA**

El SOP ha sido reportado en el 6,7 % de las mujeres posmenopáusicas<sup>(21)</sup>; en las cuales, en ocasiones, encontramos al menos un ovario de apariencia poliquística o multifolicular como hallazgo ecográfico. Casi siempre, en esta época de la vida, se intenta descartar sólo patología tumoral, sin embargo, también debemos, ante la presencia de un OP, pensar en la posibilidad de SOP y sus posibles anormalidades metabólicas<sup>(21)</sup>.

### **ROL DE LA EVALUACIÓN ECOGRÁFICA EN LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO DEL SOP**

Resulta interesante observar, al menos cada 6 meses, la morfología ovárica en la paciente que se encuentra bajo tratamiento médico para SOP, sobre todo los casos con hiperinsulinemia en los cuales al haber transcurrido al menos dos meses de tratamiento con metformina, podemos observar hallazgos que sugieren la ocurrencia de la ovulación como la presencia de cuerpo lúteo y endometrio de apariencia secretora; igualmente, la paciente que se encuentra bajo tratamiento con anticonceptivos orales, por lo general, presentará una disminución del volumen ovárico, así como del número y del tamaño folicular.

### **EVALUACIÓN ECOGRÁFICA DEL ENDOMETRIO EN LA PACIENTE CON OVARIO POLIQUÍSTICO**

El crecimiento endometrial y su diferencia-

ción están influenciados por los andrógenos, la insulina y los estrógenos, sin oposición progesterónica. En la mayoría de los casos de SOP, el endometrio continuamente expuesto a los efectos estimulantes y mitogénicos del estradiol, puede resultar en hiperplasia endometrial y cáncer<sup>(22)</sup>.

La hiperplasia, definida ecográficamente como endometrio mayor de 12 mm de grosor total, ocurre en el 35 % de las pacientes con SOP que no están recibiendo anticonceptivos esteroideos o progestágenos cíclicos<sup>(23)</sup>.

La infertilidad en este grupo de pacientes dependerá no sólo de la anovulación crónica, sino también de las anormalidades en el endometrio. Entonces, la paciente con OP requerirá de una doble evaluación ecográfica endometrial, la segunda se debe realizar entre los días 22 y 24 del ciclo menstrual, en el mismo ciclo en el que se realizó la evaluación inicial (3º- 5º día). Debemos evaluar el espesor, la ecogenicidad y, de ser posible, la vascularización endometrial, relacionada ésta con la capacidad receptora del endometrio y la nidación exitosa en los casos de transferencia embrionaria.

### **CONCLUSIÓN**

- Los OP pueden ser detectados vía transvaginal en aproximadamente el 75 % de las mujeres con diagnóstico clínico de SOP<sup>(24)</sup>.
- Los criterios establecidos en Rotterdam para definir al OP<sup>(1)</sup> son:  
La presencia de 12 ó más folículos en cada ovario, que midan entre 2 y 9 mm de diámetro y/o el incremento del volumen ovárico (>10 mL).
- Seguimiento ecográfico periódico de la paciente con OP desde la premenarquia hasta la posmenopausia.
- Monitoreo ecográfico de la evolución morfológica del OP bajo tratamiento médico.

## REFERENCIAS

- The Rotterdam ESHRE/ASRM-sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2004;81:19-25.
- Goorbarzi M, Azziz R. Diagnosis, epidemiology, and genetics of the polycystic ovary syndrome. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2006;20:193-205.
- Carmina E, Azziz R. Diagnosis, phenotype, and prevalence of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2006;86 (Suppl 1): S7-S8.
- Azziz R. Controversy in Clinical Endocrinology. Diagnostic of Polycystic Ovarian Syndrome: The Rotterdam Criteria Are Premature. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:781-5.
- Polson DW, Adams J, Wadsworth J, Franks S. Polycystic ovaries - a common finding in normal women. *Lancet.* 1988;1:870-2.
- Ehrmann D. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med.* 2005;352:1223-36.
- Builes, CA, Diaz, I M, Castañeda, J, Pérez, LE. Caracterización clínica y bioquímica de la mujer con síndrome de ovario poliquístico. *Rev Col Obstet Ginecol* 2006;57: 36-44.
- Christensen JT, Boldsen J, Westergaard JG. Ovarian volume in gynecologically healthy women using contraception or using IUD. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1997;76:784-9.
- Swanson M, Sauerbrei EE, Cooperberg PL. Medical implications of ultrasonically detected polycystic ovaries. *J Clin Ultrasound* 1981;9:219-22.
- Rivas-S A. Sonografía transvaginal en ginecología. *Rev Ecografía Méd.* 1990;1:245-260.
- Kovacs Robert Y, Ardaens Y, Dewailly D. Imaging polycystic ovaries. En: Kovacs G, editor. *Polycystic Ovary Syndrome.* UK: Cambridge University press;2000.p.56-69.
- Allemand MC, Tummon IS, Phy JL, Foong SC, Dumescic DA, Session DR. Diagnosis of polycystic ovaries by three-dimensional transvaginal ultrasound. *Fertil Steril.* 2006;85:214-9.
- Jonard S, Robert Y, Dewailly D. Revisiting the ovarian volume as a diagnostic criterion for polycystic ovaries. *Hum Reprod.* 2005;20:2893-8.
- Balen AH, Laven JS, Tan SL, Dewailly D. Ultrasound assessment of the polycystic ovary: international consensus definitions. *Hum Reprod.* 2003;9:505-14.
- Lam PM, Raine-Fenning N. The role of three-dimensional ultrasonography in polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 2006;21:2209-15.
- Adams JM, Polson DW, Abulwadi N. Multifollicular ovaries: clinical and endocrine features and response to pulsatile gonadotropin-releasing hormone. *Lancet.* 1985;2:1375-8.
- Farquhar CM, Birdsall M, Manning P, Mitchell JM, France JT. The prevalence of polycystic ovaries on ultrasound scanning in a population of randomly selected women. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 1994;34:67-72.
- Trimèche S, Thuan Dit Dieudonné JF, Jeandel C, Paris F, Simoni-Brum I, Orio F, et al. Le syndrome des ovaires polykystiques en période péri-pubertaire: polymorphisme clinique, biologique, métabolique et génétique. *Gynecol Obstet Fertil.* 2004;32:3-17.
- Giorlandino C, Gleicher N, Taramanni C, Vizzone A, Gentili P, Mancuso S, et al. Ovarian development of the female child and adolescent:morphology. *Int J Gynaecol Obstet.* 1989;29:57-63.
- Sultan C, Paris F. Clinical expression of polycystic ovary syndrome en adolescent girls. *Fertil Steril.* 2006;86 (Suppl 1): S6.
- Margolin E, Zhornitzki, T, Kopernik, G, Kogan, S, Schattner, A, Knobler H. Polycystic ovary syndrome in post-menopausal women-marker of the metabolic syndrome. *Maturitas* 2005;50:331-6.
- Giudice L. Endometrium in PCOS: Implantation and predisposition to endocrine CA. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2006;20:235-44.
- Cheung AP. Ultrasound and menstrual history in predicting endometrial hyperplasia in polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol.* 2001;98:325-331.
- Task Force Report 8/23/2006. Position Statement: Criteria for defining polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;10:1-34.

## SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO Y ADOLESCENCIA

Dra. Nora Maulino, Dra. Dolores Monsalve  
Asistente: Dr. Alexander Mendoza

Se ha reportado la presencia de ovarios de aspecto poliquístico en edades muy tempranas (preescolares tardías y escolares prepúberes)<sup>(1)</sup>, este hecho coincide con nuestra experiencia.

El síndrome de ovario poliquístico (SOP) es la causa más frecuente de hiperandrogenismo en adolescentes<sup>(2-9)</sup>, en quienes origina inquietud, al igual que en sus padres y médicos tratantes, por las irregularidades menstruales, el acné, el hirsutismo, el peso y su futura fertilidad<sup>(8,10-12)</sup>.

Los criterios para el diagnóstico de SOP se establecieron para adultas, y no para la edad infanto-juvenil<sup>(13)</sup>. Los síntomas y signos clásicos que forman parte de esos criterios, anovulación crónica e hiperandrogenismo, no son aplicables fácilmente a las adolescentes, puesto que ellas los pueden presentar fisiológicamente (anovulación, trastornos menstruales, acné, seborrea)<sup>(11)</sup>.

La identificación de hiperandrogenemia durante la pubertad se complica debido a la ausencia de niveles de corte bien definidos, los cuales deben relacionarse más con los estadios de Tanner que con la edad cronológica de la paciente<sup>(14)</sup>. El hiperandrogenismo está presente en un 66 % de las adolescentes con SOP, pero un hiperandrogenismo leve puede ser parte normal de la pubertad en muchas adolescentes<sup>(15)</sup>.

En relación con la anovulación, en adolescentes normales, en el tercer año posmenarquia, 59 % de los ciclos permanecen anovulatorios y se ha reportado que el 50 % de las adolescentes con oligomenorrea a los 15 años, permanecen oligomenorreicas a los 18 años<sup>(16)</sup>; por otra parte, se ha descrito anovulación en adolescentes eumenorreicas<sup>(17)</sup>.

Las irregularidades menstruales se presentan aproximadamente en 2/3 de las adolescentes, y pueden manifestarse como oligomenorrea, amenorrea secundaria, sangrado uterino disfuncional, ciclos menstruales regulares, pero anovulatorios o amenorrea primaria<sup>(18)</sup>.

Ovarios poliquísticos han sido descritos como una variante normal en un 50 % de las adolescentes sanas; debido a que el número de folículos antrales alcanzan su máximo, alrededor del tiempo de la menarquia<sup>(19)</sup>, más o menos a los 10 años<sup>(18)</sup>, lo cual coincide con nuestra experiencia.

La obesidad puede estar presente tan frecuentemente como los signos antes descritos, y se caracteriza por ser de difícil manejo<sup>(12)</sup>.

Aunque los estudios son limitados y controversiales, actualmente, hay evidencias que sugieren que en algunos casos el SOP puede iniciarse in útero, y se manifiesta al nacimiento con retardo de crecimiento intrauterino y bajo peso al nacer. En la infancia, estas pacientes

alcanzan una aceleración rápida del crecimiento que las conduce a obesidad o pubarquia precoz; esta última es expresión clínica de una adrenarquia exagerada (exceso de la producción de andrógenos por las glándulas suprarrenales, evidenciado por niveles elevados de DHEA-S) que conlleva a un hiperandrogenismo ovárico funcional en la adolescencia, con alteraciones lipídicas y resistencia insulínica, con posterior desarrollo de la clínica florida del SOP<sup>(8,8,10-12,18,20-25)</sup>. El SOP se ha asociado, en algunos casos, al antecedente de alopecia paterna<sup>(15)</sup>. La presencia de obesidad e hiperandrogenismo en la madre durante el embarazo pudiera programar al feto para el desarrollo subsiguiente de SOP durante la pubertad<sup>(26)</sup>.

El diagnóstico resulta difícil en la edad infanto-juvenil porque los criterios diagnósticos de Rotterdam<sup>(13)</sup> no se adecuan a este grupo etario, y existe el riesgo de realizar un diagnóstico erróneo. Aconsejamos seguir las recomendaciones propuestas por Sultan<sup>(6)</sup>, quien sugiere que se cumplan 4 de los siguientes 5 criterios:

- Oligomenorrea o amenorrea 2 años después de la menarqua.
- Hiperandrogenismo clínico: acné persistente, hirsutismo severo.
- Hiperandrogenismo "biológico": testosterona plasmática >50 ng/dL, aumento de la relación LH/FSH >2.
- Resistencia insulínica/hiperinsulinemia: acantosis nigricans, obesidad abdominal, intolerancia a la glucosa.
- Ovarios poliquísticos al ultrasonido: ovarios aumentados de tamaño, microquistes periféricos, aumento del estroma.

Más difícil aún, resulta el diagnóstico en la edad prepuberal, pues en la infancia sólo puede hacerse un diagnóstico de sospecha.

Se han propuesto las siguientes formas clínicas<sup>(2)</sup>:

1. Forma típica posmenarquia: pospubarquia precoz, pospubertad precoz central y SOP con insulinorresistencia.

## 2. Forma premenarquia.

### 3. Formas límitrofes.

En lo que respecta a las medidas terapéuticas, se ha recomendado, además de los cambios en el estilo de vida, apoyo psicológico, medidas cosméticas, la utilización de anticonceptivos orales (desde la tradicional combinación de acetato de ciproterona/etinodiol hasta los de cuarta generación como etinodiol/drospirenona) solos o asociados a sensibilizantes a la insulina como la metformina o a antiandrógenos como la flutamida y la espironolactona. Algunos son partidarios del uso de medicamentos combinados, pero otros no lo recomiendan<sup>(4,9,11,12,14,17,18,27-35)</sup>. El tratamiento debe ser siempre individualizado teniendo presente las características particulares de cada paciente, la seguridad del medicamento, el objetivo terapéutico y la adherencia al mismo.

Se ha descrito aumento de la frecuencia de diabetes e intolerancia a glucosa en adolescentes con SOP<sup>(3,36)</sup>, así como mayor riesgo para el desarrollo de síndrome metabólico<sup>(37)</sup>.

El diagnóstico no debe ser realizado a la ligera, porque implica para la paciente a quien se le efectúe, considerar que ella presenta aumento de riesgo para: infertilidad, sangrado uterino disfuncional, hiperplasia y carcinoma endometrial, obesidad, diabetes tipo 2, dislipidemia, hipertensión arterial, posible enfermedad cardiovascular; además de incremento de riesgo de padecerlo también las hermanas y futuras hijas, así como la probable necesidad de tratamiento a largo plazo<sup>(5)</sup>.

## CONCLUSIONES

- Es importante realizar un diagnóstico precoz y adecuado para instaurar medidas terapéuticas para minimizar las complicaciones.
- Recomendamos el uso de tratamiento combinado, lo que permite utilizar menor dosis de cada uno de los medicamentos.
- Para el diagnóstico de SOP se deben excluir previamente otras causas de hiperandroge-

nismo.

## GLOSARIO

**Pubarquia precoz:** Aparición de vello púbico en la niñas antes de los 8 años.

**Adrenarquia:** Es la "pubertad" de la glándula adrenal, se caracteriza por la activación de la producción de andrógenos adrenales.

**Adrenarquia exagerada:** Producción de andrógenos más elevada de lo esperado para la edad de la paciente.

**Hiperandrogenismo ovárico funcional:** Se caracteriza por la producción exagerada de 17 OHP por el ovario ( $>160 \text{ ng/dL}$ ) en respuesta a la prueba de estimulación con análogos de GnRH.

**Oligomenorrea:** Periodos menstruales con más de 35 días.

**Amenorrea primaria:** Ausencia de menarquia a los 16 años

**Amenorrea secundaria:** Ausencia de menstruación por más de 3 meses

## REFERENCIAS

- Frank S. Polycystic ovary syndrome. Arch Dis Chile. 1997;77: 89-90.
- Trimèche S, Thuan Dit Dieudonné JF, Jeandel C, Paris F, Simoni-Brum I, Orio F, et al. Polycystic ovary in pubertal period: clinical, biological, metabolic and genetic polymorphism. Gynecol Obstet Fertil. 2004;32:3-17.
- Ibañez L, de Zegher F. Ethinylestradiol-drospirenone, flutamide-metformin, or both for adolescent and women with hyperinsulinemic hyperandrogenism: opposite effects on adipokines and body adiposity. J Clin Endocrinol Metab. 2004;89:1592-7.
- Ibañez L, Valls C, Cabré S, de Zegher F. Flutamide-metformin plus ethinylestradiol-Drospirenone for lipolysis and antiatherogenesis in young women with ovarian hyperandrogenism: the key role of early, low-dose flutamide. J Clin Endocrinol Metab. 2004;89:4716-20.
- De Leo V, Musacchio MC, Morgante G, Piomboni P, Petraglia F. Metformin treatment is effective in obese teenage girls with PCOS. Hum Reprod. 2006;21:2252-6.
- Sultan Ch, Paris F. Clinical expression of polycystic ovary syndrome in adolescent girls. Fertil Steril. 2006;86(Suppl 1):S6.
- Orio F, Carmina E, Lombardi G, Stefano P. Introduction to the proceedings of Ravello 2005 PCOS meeting. Fertil Steril. 2006;86(Suppl 1):S1
- Carvajal F, Herrera E. Hiperandrogenismo en niñas y adolescentes. Rev Cubana Endocrinol. 1998;9:63-71.
- Ibañez L, de Zegher F. Low dose flutamide-metformin therapy for hyperinsulinemic hiperandrogenism in nonobese adolescents and women. Fertil Steril. 2006;86:S24-S25.
- Rodríguez E, Sileo E, Millán MC. Síndrome de ovario poliquístico. En: Sileo E, Cabrera T, Millán MC, Gonzalo X, editoras. Orientación diagnóstica en medicina del adolescente. Caracas: Editorial Aleproca;1998.p.136-138.
- Homburg R, Lambalk CB. Polycystic ovary syndrome in adolescence : a therapeutic conundrum. Hum Reprod. 2004;19:1039-42.
- Warren-Ulanch J, Arslanian S. Treatment of PCOS in adolescence. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2006;20:311-30.
- The Rotterdam ESHRE/ASRM-sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). Hum Reprod. 2004;19:41-47.
- Kent SC, Legro RS. Polycystic ovary syndrome in adolescents. Adolesc Med. 2002;13:73-89.
- Schroeder B. Early diagnosis, presenting complaints and management of hyperandrogenism in adolescents. Curr Women's Health Rep. 2001;1:124-30.
- van Hooff MHA, Voorhorst FJ, Kaptein MBH, Hirasin RA, Koppenaal C, Schoemaker J. Predictive value of menstrual cycle pattern, body mass index, hormone levels and polycystic ovaries at age 15 years for oligo-amenorrhoea at age 18 years. Hum Reprod. 2004;19:383-92.
- Ibañez L, Valls C, Ferrer A, Marcos MV, Rodríguez-Hierro F, de Zegher F. Sensitization to Insulin Induces Ovulation in nonobese Adolescents with Anovulatory Hyperandrogenism. J Clin Endocrinol Metab. 2001;86:3595-3598.
- Buggs C, Rosenfield RL. Polycystic ovary syndrome in adolescence. Endocrinol Metab Clin N Am. 2005;34:677-705.
- Mortensen M, Rosenfield RL, Littlejohn E. Functional significance of polycystic-size ovaries in healthy adolescents. J Clin Endocrinol Metab. 2006;91:3786-90.
- Inge F, Zegher F. Adrenarche and fetal growth. Pediatr Res. 1997;41:440-2.
- Jaquet D, Léger J, Chevenne P, Czernichow P, Levy-Marchal C. Intrauterine growth retardation predisposes to insulin resistance but not to hyperandrogenism in young women. J Clin Endocrinol Metab. 1999;84:3945-9.
- Ibañez L, DiMartino-Nardi J, Potau N, Saenger P. Premature adrenarche-Normal variant or forerunner of adult disease. Endocr Rev. 2000;21:671-96.
- Hofman PL, Cutfield WS, Robinson EM, Bergman RN, Menon RK, Sperling MA, et al. Insulin resistance in short children with intrauterine growth retardation. J Clin Endocrinol Metab. 1997;82:402-6.
- Ibañez L, Potau N, Francois I, De Zegher F. Precocious pubarche, hyperinsulinism, and ovarian hyperandrogenism in girls: relation to reduced fetal growth. J Clin Endocrinol Metab. 1998;83:3558-62.
- Jaquet D, Léger J, Chevenne D, Czernichow P, Levy-Marchal C. Intrauterine growth retardation predisposes to insulin resistance but not to hyperandrogenism in young women. J Clin Endocrinol Metab. 1999;84:3945-9.
- Strauss III JF. Some new thoughts on the pathophysiology and genetics of polycystic ovary syndrome. Ann NY Acad Sci. 2003;997:42-8.
- Ibañez LT, Potau NV. Nuevas indicaciones de los agentes sensibilizantes a la insulina: hiperinsulinismo en la adolescencia y síndrome de ovario poliquístico. Endocrinol Nutr. 2001;48:127-9.

28. Ibañez L, Ong K, Ferrer A, Amin R, Dunger D, de Zegher F. Low-dose flutamide-metformin therapy reverses insulin resistance and reduces fat mass in nonobese adolescents with ovarian hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:2600-2606.
29. Bridger T, McDonald S, Baltzer F, Rodd C. Randomized placebo-controlled trial of metformin for adolescents with polycystic ovary syndrome. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2006;160:241-6.
30. De Leo V, Musacchio MC, Morgante G, Plomboni P, Petraglia F. Metformin treatment is effective in obese teenage girls with PCOS. *Hum Reprod.* 2006;21(9):2252-6.
31. Allen HF, Mazzoni C, Heptulla RA, Murray MA, Miller N, Koenigs L, et al. Radomized controlled trial evaluating response to metformin versus standard therapy in the treatment of adolescents with polycystic ovary syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2005;18:761-768.
32. Villa P, Di Sebastiano F, Rossodivita A, Sagnella F, Barini A, Fulghesu AM, et al. Which treatment options should be used in adolescents with polycystic ovary syndrome? *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2004;17:705-10.
33. Arslanian SA, Lewy V, Danadian K, Saad R. Metformin therapy in obese adolescents with polycystic ovary syn-
- drome and impaired glucose tolerance: Amelioration of exaggerated adrenal response to adrenocorticotropin with reduction of insulinemia/insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:1555-9.
34. Ibañez L, Valls C, Ferrer A, Ong K, Dunger DB, de Zegher F. Additive effects of insulin-sensitizing and anti-androgen treatment in young, nonobese women with hyperinsulinism, hyperandrogenism, dyslipidemia, and anovulation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:2870-4.
35. Palmert MR, Gordon KM, Kartashow AI, Legro RS, Emans SJ, Dunalf A. Screening for abnormal glucose tolerance in adolescents with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:1017-23.
36. Arslanian SA, Lewy VD, Danadian K. Glucose intolerance in obese adolescents with polycystic ovary syndrome: roles of insulin resistance and b-cell dysfunction and risk of cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:1555-9.
37. Covioello AD, Legro RS, Dunalf A. Adolescent girls with polycystic ovary syndrome have an increased risk of the metabolic syndrome associated with increasing androgen levels independent of obesity and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:492-7.

## COMPLICACIONES OBSTÉTRICAS Y GINECOLÓGICAS DEL SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO

Dra. Marisol Fernández  
Asistente: Dr. Alexander Mendoza

### COMPLICACIONES OBSTÉTRICAS

Se han descrito diversas complicaciones, en mujeres embarazadas con síndrome de ovario poliquístico (SOP); existe evidencia creciente que sugiere un efecto negativo del SOP en los resultados materno fetales<sup>(1)</sup>. El embarazo normal induce un estado de resistencia a la insulina la cual se puede manifestar como tolerancia a la glucosa alterada (TGA) o diabetes gestacional (DG). Las mujeres con SOP presentan una elevada incidencia de resistencia a la insulina, de la que se puede esperar un incremento del riesgo de desarrollo de DG<sup>(2)</sup>. Asimismo, se ha reportado un incremento del riesgo de abortos, estados hipertensivos del embarazo y diversas complicaciones perinatales. Mucha de la evidencia se basa en estudios retrospectivos y series pequeñas, pero provee la base para futura investigación de la prevalencia real de estas complicaciones y su posible prevención en embarazadas con SOP<sup>(3)</sup>.

#### Infertilidad y abortos

Las pacientes con SOP presentan frecuentemente disfunción reproductiva. Usualmente, consultan al ginecólogo por trastornos menstruales y manifestaciones clínicas debidos al hiperandrogenismo o falla reproductiva: infertilidad y pérdida temprana del embarazo<sup>(4)</sup>.

Los estudios epidemiológicos reportan que el SOP es diagnosticado en aproximadamente un 75 % de las pacientes con anovulación como causa de infertilidad; además, existen cada vez más datos acerca de la receptividad endometrial, calidad del óvulo e incremento de los abortos como factores contribuyentes a la falla reproductiva en caso de inducción de ovulación en estas pacientes. Se ha reportado un elevado porcentaje de abortos, entre un 30 % y un 50 % de todos los embarazos de pacientes con SOP<sup>(5,6)</sup>. Asimismo, el 30 % de las pacientes con pérdida recurrente del embarazo presentan SOP<sup>(7)</sup>. En las pacientes con pérdida recurrente del embarazo inexplicada, se han descrito concentraciones elevadas de LH circulante y de testosterona libre y bajas concentraciones de progesterona en la fase lútea, y desarrollo endometrial retardado. Muchos de estos hallazgos son frecuentemente observados en las pacientes con SOP cuando son tratadas por infertilidad<sup>(8)</sup>. Las pacientes con andrógenos elevados, comparadas con controles de edad, índice de masa corporal (IMC) y niveles de insulina similares, presentan mayor probabilidad de falla de implantación y abortos<sup>(9)</sup>. Los receptores androgénicos y coactivadores de receptores de esteroides están sobre

expresados en el endometrio, mientras que los biomarcadores de receptividad endometrial a la implantación del embrión tales como α<sub>v</sub>β<sub>3</sub> integrinas y glicodelina están disminuidos y, la expresión del REα persiste, anormalmente, en la ventana de la implantación en el endometrio de las pacientes con SOP<sup>(10)</sup>.

Otro factor de importancia es la hiperinsulinemia. El tejido endometrial posee receptores para insulina, que son regulados cíclicamente en pacientes normo ovulatorias; *in vitro*, la insulina, en concentraciones elevadas, inhibe el proceso normal de diferenciación endometrial: la deciduación. Además, la hiperinsulinemia, junto con la hipersecreción de LH incrementa la producción ovárica de andrógenos<sup>(4)</sup>.

Entre las causas de pérdida fetal recurrente, se han descrito las alteraciones de la actividad del inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1), en relación con la placentación anormal. Glueck y col., han demostrado un incremento de la actividad de PAI-1 en pacientes con SOP y abortos<sup>(11)</sup>. Esto pudiera ser responsable tanto de la alta tasa de abortos, como de otras complicaciones obstétricas. Debido a que la hiperinsulinemia influye en la actividad del PAI-1, estos autores sugieren que la metformina, al mejorar el perfil metabólico de estas pacientes, pudiera disminuir la actividad del PAI-1 y reducir las complicaciones obstétricas.

#### **Diabetes gestacional**

Cuando se toma en consideración la alta prevalencia de obesidad y RI en las pacientes con SOP, se puede esperar un incremento de la incidencia de DG en ellas, que ha sido demostrado en diferentes series<sup>(12-15)</sup>. Un factor de confusión es la obesidad, por lo que algunos autores sugieren que ésta es un mejor predictor para diabetes gestacional que el SOP<sup>(16)</sup>.

En un metanálisis sobre los resultados materno fetales de mujeres con SOP, Boomsma y col., concluyen que éstas tienen un riesgo significativamente mayor de desarrollar diabe-

tes gestacional (OR 2,94; 95 % CI: 1,70-5,08). El incremento del riesgo ocurre independiente- mente de la obesidad, puesto que se mantuvo luego de excluir todos los estudios en los cuales se reportó un mayor índice de masa corporal (IMC) entre las mujeres con SOP<sup>(1)</sup>.

Aunque la administración de metformina durante el embarazo ha sido discutida, se ha reportado una reducción de la prevalencia de diabetes gestacional y macrosomía fetal con su uso<sup>(17)</sup>. La conclusión clínica a partir de esta data es que debe realizarse pesquisa para diabetes gestacional en todas las embarazadas con SOP, principalmente, si son obesas<sup>(3)</sup>.

#### **Estados hipertensivos del embarazo**

En un metanálisis reciente, las mujeres con SOP demostraron un incremento significativo del riesgo para desarrollar hipertensión inducida por el embarazo (OR 3,67; 95 % CI: 1,98-6,81). El incremento del riesgo se mantuvo al excluir los estudios en los cuales se reportó mayor IMC, embarazos múltiples y menor paridad. Se ha reportado un riesgo incrementado de desarro- llar preeclampsia (OR 3,47; 95 % CI: 1,95-6,17), pero en estos estudios se reportó menor paridad, mayor IMC, o más embarazos múltiples en las pacientes con SOP, que en los controles<sup>(1)</sup>.

#### **Peso fetal**

Debido al incremento de riesgo de desarrollar diabetes gestacional en mujeres con SOP, resultaría lógico el incremento de macrosomía fetal. Sin embargo, contrario a lo esperado, la frecuencia de recién nacidos grandes para la edad gestacional, es similar entre mujeres con SOP y controles, mientras que la frecuencia de recién nacidos con bajo peso, es significativa- mente más alta en el SOP (12,8 % vs 2,8 %)<sup>(18)</sup>. Boomsma y col., reportan un peso menor en recién nacidos de madres con SOP, aunque no consiguen diferencias significativas al analizar estudios de alta validez<sup>(11)</sup>. El riesgo de macro- somía no está aumentado<sup>(16,17)</sup>. Esto pudiera explicarse porque en el SOP, el feto se encuentra

expuesto a una carga incrementada de glucosa, pero la insuficiencia placentaria puede contraponerse a la manifestación de macrosomía.

### Prematuridad

Se ha demostrado un discreto incremento del riesgo de parto prematuro, (OR 1,75; 95 % CI 1,16-2,62). Aunque ninguno de los estudios incluidos en este análisis reportó una diferencia en la incidencia de embarazos múltiples, se observó heterogeneidad estadística entre los resultados. Desafortunadamente, ninguno de los estudios estratificó parto prematuro por causa, o espontáneo versus inducido; al analizar la mortalidad perinatal, se observa un incremento del riesgo, al compararlo con los controles, que puede estar asociado a la mayor incidencia de prematuridad<sup>(1,18,18,19)</sup>.

Los resultados expuestos tienen importantes implicaciones para el cuidado preconcepcional y prenatal en las pacientes con SOP. Antes del embarazo, toda paciente con SOP debe estar informada acerca del incremento del riesgo materno fetal, así como las medidas a seguir para minimizarlo. Entre las más importantes, están los cambios en el estilo de vida, con la meta fundamental de optimizar el IMC<sup>(20)</sup>. Se recomienda la pesquisa para diabetes gestacional e hipertensión inducida por el embarazo, así como su tratamiento precoz, principalmente en pacientes obesas. Si se toma en cuenta el incremento de morbimortalidad perinatal, el feto debe ser considerado, potencialmente, en riesgo, por lo que debe ser monitorizado durante el embarazo y el parto.

## COMPLICACIONES GINECOLÓGICAS

### Cáncer ginecológico

En las mujeres con SOP, se ha reportado un incremento del riesgo de diversas neoplasias ginecológicas, que incluyen cáncer de endometrio, mama y ovario. La data que respalda este incremento de riesgo es, principalmente,

inferida, basada en series de casos pequeñas, o factores de riesgo compartidos. La anovulación crónica, exposición prolongada a estrógenos, deficiencia de progesterona, y exceso de andrógenos, presentes en el SOP, pueden contribuir a un incremento del riesgo para algunos tipos de cáncer en el que el entorno hormonal juega un papel importante en la etiología y el pronóstico.

### Hiperplasia endometrial y cáncer de endometrio

Tanto la hiperplasia endometrial como el cáncer de endometrio se han relacionado con la exposición prolongada a estrógenos, sin los beneficios de la oposición de progesterona<sup>(21)</sup>. El estrógeno es un mitógeno en el endometrio, y produce proliferación de los componentes glandulares y estromales. Las pacientes con SOP son normoestrogénicas o hiperestrogénicas, con elevados niveles de estrona, debido a la conversión periférica de la testosterona. La progesterona, al actuar como un antagonista de los estrógenos, ejerce un efecto antimitógeno y antiproliferativo en el endometrio y causa la diferenciación de éste. La hiperplasia endometrial es un paso intermedio en el camino hacia el cáncer de endometrio<sup>(22)</sup>. En las mujeres con SOP que no reciben anticonceptivos hormonales, o depravación periódica o mensual con progestinas, se presenta hiperplasia endometrial en el 35 % de los casos. Las que están en mayor riesgo son aquellas que presentan menos de cuatro menstruaciones al año<sup>(23)</sup>.

En el caso del cáncer de endometrio, se han descrito factores de riesgo entre los que destacan la obesidad, diabetes mellitus tipo 2 y SOP, todos los cuales pueden estar asociados a hiperinsulinemia. La insulina tiene influencia mitogénica en varios tejidos, incluyendo al endometrio y al epitelio mamario, inhibe el proceso normal de diferenciación endometrial (decidualización), y estimula *in vitro*, la proliferación de líneas celulares de cáncer de endometrio; de igual forma, los IGF y sus

proteínas ligadoras actúan en los componentes celulares endometriales, y la hiperinsulinemia disminuye la proteína ligadora de IGF-I a nivel hepático. De esta manera, los niveles elevados de estrógenos, sin el efecto de oposición de la progesterona, la hiperinsulinemia, IGF-I, andrógenos elevados, y obesidad, contribuyen a la disfunción endometrial, hiperplasia endometrial<sup>(10)</sup>. Aunque existe el riesgo teórico de carcinoma endometrial, Hardiman y col., revisan todos los estudios al respecto, desde 1975 hasta 2002 y concluyen que la evidencia de esta supuesta asociación es incompleta y contradictoria, muchos de estos estudios no son controlados y su definición de SOP es variada. Probablemente, el riesgo de cáncer endometrial se aplica al grupo de mujeres obesas. Pero consideran que debe advertirse a todas las pacientes oligoamenorreicas con SOP del riesgo, en este sentido<sup>(24)</sup>.

#### Cáncer de mama

No se ha reportado asociación consistente entre cáncer de mama y SOP. Coulam y col., reportan un riesgo relativo de 1,5 (95 % CI; 0,75-2,55) en un grupo de mujeres con anovulación crónica, lo cual no fue estadísticamente significativo<sup>(25)</sup>. Sin embargo, al estratificarlo por edad, el RR fue 3,6 en mujeres posmenopáusicas (95 % CI; 1,2-8,3). Anderson y col., en un estudio prospectivo no encuentran incremento de riesgo para cáncer de mama (RR 1,2; 95 % CI; 0,7-2,0). Al ajustar por edad de la menarquia, edad de la menopausia, paridad, uso de anticonceptivos orales, IMC e historia familiar, el RR fue 1. En esta serie, se reporta un incremento de 1,8 veces de patología benigna de mama con respecto a los controles<sup>(26)</sup>.

#### Cáncer de ovario

Existen pocos estudios que establecen una posible asociación entre SOP y cáncer de ovario. Los resultados son conflictivos, y la generalización está limitada por problemas en el diseño de los mismos. Coulam y col.,<sup>(25)</sup> demostraron que

no existe incremento del riesgo de cáncer de ovario en el grupo de mujeres anovulatorias. Schilkraut, sugiere que el SOP confiere un RR de 2,5 (95 % CI; 1,1-5,9) para cáncer epitelial de ovario en su estudio de casos y controles, pero señala que el pequeño número de casos limita la interpretación de sus hallazgos<sup>(25)</sup>.

#### CONCLUSIONES

- La infertilidad en mujeres con SOP responde a causas que van más allá de la anovulación.
- La pérdida temprana del embarazo está incrementada en las mujeres con SOP, particularmente, en mujeres con obesidad e hiperinsulinemia.
- Se recomienda el despistaje de DG, trastornos hipertensivos del embarazo, y restricción del crecimiento intrauterino en mujeres con SOP.
- Las mujeres con SOP tienen un riesgo incrementado de desarrollar hiperplasia endometrial y, probablemente, cáncer de endometrio, sin embargo, la evidencia de este último aspecto es incompleta y contradictoria y, probablemente, se aplica al grupo de mujeres obesas. Debe realizarse la evaluación endometrial por ultrasonido transvaginal y de estar indicado, histeroscopia y biopsia de endometrio.

#### REFERENCIAS

1. Boomsma CM, Eijkemans MJC, Hughes EG, Visser GHA, Fauser BCJM, Macklon NS. A meta-analysis of pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod*. 2006;12:673-83.
2. Legro RS, Castracane VD, Kauffman RP. Detecting insulin resistance in polycystic ovary syndrome: purposes and pitfalls. *Obstet Gynecol Surv* 2004;59: 144-54.
3. Homburg R. Pregnancy complications in PCOS. *Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2006;20:281-92.
4. Van der Spuy Z, Dyer SJ. The pathogenesis of infertility and early pregnancy loss in polycystic ovary syndrome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynecol*. 2004;18: 755-71.
5. Balen AH, Tan SL, Mac Dougall J, Jacobs HS. Miscarriage rates following in vitro fertilization are increased in women with polycystic ovaries and reduced with pituitary desensitization with buserelin. *Hum Reprod*. 1993;8:959-64.

6. Sagle M, Bishop K, Ridley N, Alexander FM, Michel M, Bonney RC, et al. Recurrent early miscarriage and polycystic ovaries. *BMJ*. 1988;297:1027-1028.
7. Nestler JE, Stovall D, Akhter N, Luorno MJ, Jakubowicz DJ. Strategies for the use of insulin-sensitizing drugs to treat infertility in women with polycystic ovaries syndrome. *Fertil Steril*. 2002;77: 209-215.
8. Dosio C, Giudice LC. Natural killer cells in pregnancy and recurrent pregnancy loss: endocrine and immunologic perspectives. *Endocr Rev*. 2005;26:44-62.
9. Okon MA, Laird SM, Tuckerman EM, Li TC. Serum androgen levels in women who have recurrent miscarriages and their correlation with markers of endometrial function. *Fertil Steril*. 1998;69:682-90.
10. Giudice L. Endometrium in PCOS: Implantation and predisposition to endocrine CA. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metabol*. 2006;20:235-44.
11. Glueck CJ, Wang P, Fontaine RN, Sieve-Smith L, Tracy T, Moore SK. Plasminogen activator inhibitor activity: an independent risk factor for the high miscarriage rate during pregnancy in women with polycystic ovary syndrome. *Metabolism*. 1999;48: 1589-95.
12. Holte J, Gennarelli G, Wide L, Lithell H, Berne C. High prevalence of polycystic ovaries and associated clinical, endocrine and metabolic features in women with previous gestational diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83:1143-50.
13. Kousta E, Cela E, Lawrence N, Penny A, Millauer B, White D, et al. The prevalence of polycystic ovaries in women with a history of gestational diabetes. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2000;53: 501-7.
14. Koivunen RM, Juutinen J, Vauhkonen I, Morin-Papunen LC, Ruokonen A, Tapanainen JS. Metabolic and steroidogenic alterations related to increased frequency of polycystic ovaries in women with a history of gestational diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:2591-9.
15. Anttila L, Karjala K, Penttilä RA, Ruutlainen K, Ekblad U. Polycystic ovaries in women with gestational diabetes. *Obstet Gynecol*. 1998;92:134-16.
16. Turhan NO, Seckin NC, Aybar F, Inel I. Assessment of glucose tolerance and pregnancy outcome of polycystic ovary patients. *Int J Gynecol Obstet*. 2003;81:163-8.
17. Glueck CJ, Wang P, Kobayashi S, Phillips H, Sieve-Smith L. Metformin therapy throughout pregnancy reduces the development of gestational diabetes in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2002;77:520-5.
18. Sir-Petermann T, Hitchsfeld C, Maliqueo M, Codner E, Echiburu B, Gazitua R, et al. Birth weight in offspring of mothers with polycystic ovarian syndrome. *Hum Reprod*. 2005;20:2122-6.
19. Vallenoven B, Clark S, Kovacks G, Burger H, Healy D. Prevalence of gestational diabetes mellitus in polycystic ovarian syndrome. *Obstet Gynecol* 2002;40:54-8.
20. Norman RJ, Noakes M, Wu H. Effective weight reproductive performance in overweight/obese women with effective weight management. *Hum Reprod Update*. 2004;10:267-80.
21. Gabrell RD, Bagnell CA, Greenblatt RB. Role of estrogens and progesterone in the etiology and prevention of endometrial cancer: a review. *Am J Obstet Gynecol*. 1983;146:696-707.
22. Balen A, Conway G, Homberg R, Legro R. Long term sequel of polycystic ovary syndrome: gynecological cancer. En: *Polycystic ovary syndrome. A guide to clinical management*. Taylor and Francis; 2005.p. 129-142.
23. Cheung AP. Ultrasound and menstrual history in predicting endometrial hyperplasia in polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol*. 2001;98: 325-31.
24. Hardiman P, Pillai OC, Atiomo W. Polycystic ovary syndrome and endometrial carcinoma. *Lancet*. 2003;361:1810-2.
25. Coulam CB, Annegers JF, Kranz JS. Chronic anovulation syndrome and associated neoplasia. *Obstet Gynecol*. 1983;61: 403-7.
26. Anderson KE, Sellers TA, Chen PL, Rich SS, Hong CP, Folsom AR. Association of Stein Leventhal syndrome with the incidence of postmenopausal breast carcinoma in a large prospective study of women in Iowa. *Cancer*. 1997;79: 494-9.

## COMPLICACIONES METABÓLICAS DEL SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO

Dra. Imperia Brajkovich  
Asistente: Dr. Alexander Mendoza

En mujeres con síndrome de ovario poliquístico (SOP), hay una alta prevalencia de resistencia a la insulina (RI), que está asociada a varios desórdenes como son: síndrome metabólico (SM), dislipidemia, hipertensión arterial, trastornos de la tolerancia a la glucosa, mayor riesgo de desarrollar diabetes mellitus tipo 2, cambios pro-inflamatorios con proteína C reactiva elevada, disfunción endotelial, endotelina-1 elevada, hipercoagulabilidad con elevación del PAI-1 y aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular<sup>(1,2)</sup>.

El SM es un conjunto de factores de riesgo que se agrupan y conducen al desarrollo de diabetes mellitus y/o enfermedad cardiovascular. El SOP ha sido asociado a un riesgo relativo mayor de estas complicaciones, comparándolo con sus controles<sup>(2)</sup>. En 1998, la Organización Mundial de la Salud (OMS) propone los primeros criterios diagnósticos de lo que se llamó síndrome X, síndrome pluri-metabólico, síndrome cardiometabólico o síndrome de insulino-resistencia. En 2001, fueron modificados por el Programa de Estudio de Colesterol (NCEP) o ATPIII, y se le da el nombre de síndrome metabólico<sup>(3,4)</sup>. Otro término propuesto ha sido síndrome XX para recordar la asociación entre SOP y SM<sup>(5)</sup>. En 2005, la Federación Internacional de Diabetes (IDF) con el grupo de la OMS y el ATPIII

proponen los criterios actuales, los cuales ya han sido descritos en capítulo anterior<sup>(6)</sup>.

Suprevención ha sido descrita en numerosos trabajos. Basado en los criterios del ATPIII de 2001<sup>(3,4)</sup>, el NHANES III reportó SM en el 43 % de mujeres con SOP vs. 6 % en controles entre los 20 y 29 años, y 53 % vs. 14 % en edades entre 30 a 39 años, independientemente del peso corporal<sup>(7)</sup>. La prevalencia de SM en hermanas de mujeres con SOP es de 52 % comparado con 7 % en las normales<sup>(8)</sup>. En el Estudio de las Enfermeras con SOP, seguidas por 14 años, se encontró un riesgo relativo de 1,5 para enfermedad coronaria y 1,9 para infarto del miocardio fatal, comparado con mujeres eumenorreicas<sup>(9)</sup>. Posteriormente, al estudiar durante 8 años la prevalencia de diabetes en pacientes con oligomenorrea, la tasa de conversión a diabetes fue 2,5 veces mayor en pacientes con edades entre 25 y 42 años y es la oligomenorrea un predictor independiente de diabetes en esa población<sup>(10,11)</sup>.

En Venezuela, en un trabajo en el Estado Zulia<sup>(12)</sup> y otros en la Alcaldía de Sucre, Distrito Metropolitano y en el Estado Vargas, en la población general de mujeres se ha encontrado una prevalencia de SM de un 24 % en premenopáusicas y hasta un 56 % en posmenopáusicas<sup>(13,14)</sup>.

La obesidad está presente en más del 50 %

del SOP, en especial, la visceral. En otro estudio realizado en mujeres de la Alcaldía de Sucre, Distrito Metropolitano y en el Estado Vargas, la prevalencia de sobrepeso y obesidad en la población general fue de 35,45 % y de 36,34 %, respectivamente<sup>(15)</sup>. El Índice de Masa Corporal (IMC) es considerado un predictor independiente de riesgo de DM en esta patología<sup>(16)</sup>. Como la leptina es considerada una de las señales periféricas que afecta la ingesta y el balance energético, la obesidad puede representar una condición de leptino-resistencia. Adiponectina y grelina tienen una correlación inversa a la obesidad visceral, al IMC y a los niveles de testosterona<sup>(17)</sup>.

La dislipidemia es un factor de riesgo muy frecuente en el SOP, afecta entre un 60 % y un 70 % de los casos, se caracteriza por elevación de colesterol total, LDL-colesterol y triglicéridos, con HDL y apo A1 disminuida, con deterioro en su capacidad para el transporte reverso del colesterol; ademas, se ha observado un predominio de las partículas LDL pequeñas y densas, aterogénicas, las cuales son 3 a 7 veces más frecuentes en esta población<sup>(18)</sup>. La hipertensión arterial ocurre en un 45 %, especialmente la sistólica, y puede persistir aún después de perder peso<sup>(11)</sup>.

El SOP está asociado a un aumento del riesgo de enfermedad ateroesclerótica sub-clínica con disfunción endotelial. Un estudio de la Clínica Mayo reveló un aumento de 3 veces en calcificaciones coronarias y de 42 % cuando se les practicó cateterismo cardíaco<sup>(19-21)</sup>. Otro estudio en Holanda reveló una alta prevalencia de calcificaciones de la coronaria, 46 % vs. 31 % y calcificaciones de la aorta, 69 % vs. 55 % en los controles<sup>(22)</sup>.

En las mujeres con SOP, algunos estudios prospectivos clínicos realizados en Estados Unidos, han reportado una prevalencia de tolerancia a la glucosa alterada en el 31 %-35 % y de DM2 del 7,5 %-10 %<sup>(23)</sup>.

Otras complicaciones frecuentes son el

síndrome de apnea del sueño, que no puede ser explicada sólo por la obesidad; la RI parece ser mejor predictor que la edad, el IMC o los niveles de testosterona<sup>(24)</sup>. El hígado graso no alcohólico (HGNA) se presenta en SOP en un 6,7 %<sup>(17)</sup>.

#### **Las recomendaciones actuales son:**

- 1) En la mujer que presenta esta patología deben evaluarse periódicamente, los factores de riesgo, para identificarlos de forma precoz e indicar las medidas de prevención y el tratamiento adecuado<sup>(25)</sup>. Recordemos que la primera causa de muerte en la mujer es la enfermedad cardiovascular.
- 2) En la consulta, es indispensable evaluar: IMC, medida de la circunferencia abdominal, tensión arterial, lipidograma (colesterol total, LDL-colesterol, HDL-colesterol y triglicéridos), glicemia en ayunas y, en el caso de glucosa en ayunas alterada (GAA), realizar la glicemia poscarga a la segunda hora, con carga estándar de 75 g, para el diagnóstico de tolerancia a la glucosa alterada (TGA). No es necesario medir insulina; la medida de la obesidad visceral expresa resistencia a la insulina por sí sola.

#### **REFERENCIAS**

1. Position Statement: Criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an androgen excess society guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;10:1-34.
2. Azziz R. How prevalent is metabolic syndrome in women with polycystic ovarian syndrome? *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;2:132-3.
3. Executive summary of the third report of the National Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA.* 2001;285:2486-97.
4. Grundy SM, Cleeman JL, Daniels SR, Dolan KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome. An American Heart Association/National Heart, Lung and Blood Institute Scientific statement. *Circulation.* 2005;111:3016-9.
5. Sam S, Dunaif A. Polycystic ovary syndrome XX? Trends Endocrinol Metab. 2003;14:365-70.
6. Alberti KGMM, Zimmet P, Shaw J, the IDF Epidemiology Task Force Consensus Group: Metabolic syndrome: a

- new worldwide definition. *Lancet* 2005;366:1059-62.
7. US Department of Health and Human Services (DHHS). National Center for Health Statistics. Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III), 1998-1994. Hyattsville, MD: Center for Disease Control and Prevention, 1996.
  8. Talbott EO, Zborowski JV, Rager JR, Boudreaux MY, Edmundowick DA, Guzick DS. Evidence for an association between metabolic cardiovascular syndrome and coronary and aortic calcification women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:5454-61.
  9. Solomon CG, Hu FB, Dunaif A, Rich-Edwards JE, Stampfer MJ, Willett WC, et al. Menstrual cycle irregularity and risk for future cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:2013-7.
  10. Solomon CG, Hu FB, Dunaif A, Rich-Edwards J, Willett WC, Hunter DJ, et al. Long or highly irregular menstrual cycles as a marker for risk of type 2 diabetes mellitus. *JAMA*. 2001;286:2421-6.
  11. Essah P, Nettler J. Metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2006;86(suppl 1):S18-9.
  12. Florez H, Silva E, Fernandez V, Ryder E, Sulbaran T, Campos G, et al. Prevalence and risk factors associated with the metabolic syndrome and dislipidemia in white, black, meridian and mixed Hispanics in Zulia state, Venezuela. *Diabetes Res Clin Pract* 2005;69:63-77.
  13. Brajkovich I, Arismendi Z, Benedetti P, Escudero P, Escariza M, España M, et al. Prevalencia de síndrome metabólico en el municipio Sucre, Estado Miranda, Distrito Metropolitano. Póster presentado en el Congreso Nacional de Endocrinología y metabolismo y el Curso Panamericano de Obesidad, julio 2006, en publicación.
  14. Brajkovich I, Crocce N, Gonzalez R, Terrones O, Medajglia N, Suarez M. Prevalencia de síndrome metabólico en el distrito de Catia La Mar, estado Vargas, Venezuela. Póster presentado en el Congreso Venezolano de la Sociedad de Endocrinología y Metabolismo y el Curso Panamericano de Obesidad, julio 2006, en publicación.
  15. Brajkovich I, Arismendi Z, Benedetti P, Escudero P, Escariza M, España M, et al. Prevalencia de sobrepeso y obesidad en el municipio Sucre, estado Miranda, Distrito Metropolitano y distrito Catia La Mar, estado Vargas. Póster presentado en el Congreso Nacional de Endocrinología y Metabolismo y el Curso Panamericano de Obesidad, julio 2006, en publicación.
  16. Pasquali R, Gambineri A, Pagotto U. The impact of obesity on reproduction in women with polycystic ovary syndrome. *BJOG*. 2006;113:1148-59.
  17. Glintborg D, Andersen M, Hagen C, Frystyk J, Hulstrom V, Flyvbjerg A, et al. Evaluation of metabolic risk markers in polycystic ovarian syndrome (PCOS). Adiponectin, grelin, leptin and body mass composition in hirsute PCOS patients and controls. *Eur J Endocrinol*. 2006;155:337-45.
  18. Orio F, Palomba S, Colao A. Cardiovascular risk in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2006;86(suppl 1) S20-1.
  19. Orio F Jr, Palomba S, Cascella T, De Simone B, Di Biase S, Russo T, et al. Early impairment of endothelial structure and function in young normal-weight women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:4588-93.
  20. Harjai KJ. Potencial new cardiovascular risk factors: left ventricular hypertrophy, homocysteine, lipoprotein (a), triglycerides, oxidative stress and fibrinogen. *Ann Intern Med*. 1999;131:376-86.
  21. Cussons AJ, Bronwyn GA, Watts GF. Cardiovascular disease in the polycystic ovary syndrome. New insights and perspectives. *Atherosclerosis*. 2006;185:227-39.
  22. Levy D, Garrison RH, Savage DD, Kannell WB, Castelli WP. Pronostic implication of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med* 1991;322:1561-6.
  23. Sharma S, Nestler L. Prevention of diabetes and cardiovascular disease in woman with PCOS: treatment with insulin sensitizers. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2006;20:245-60.
  24. Gopal M, Duntley S, Uhles M, Attarian H. The role of obesity in the increase of prevalence of obstructive sleep apnea syndrome in patients with polycystic ovarian syndrome. *Sleep Med*. 2002;3:401-4.
  25. American Association of Clinical Endocrinologist position statement on metabolic and cardiovascular consequences of polycystic ovary syndrome. *Endocr Pract*. 2005;11:125-34.

## SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO Y MENOPAUSIA

Dr. Raúl Caminos  
Asistente: Dr. Alexander Mendoza

### INTRODUCCIÓN

El síndrome de ovario poliquístico (SOP), aun cuando frecuente durante la etapa reproductiva, tiene una prevalencia desconocida durante el climaterio y la menopausia, probablemente muy leve, con sólo algunos reportes de casos aislados y muy pocos estudios epidemiológicos de valor<sup>(1,2)</sup>. Las consecuencias del SOP se extienden hasta la posmenopausia, puesto que las mujeres con este problema, tienen un riesgo aumentado de desarrollar enfermedades cardiovasculares y síndrome metabólico, lo que para el ATP III permite afirmar que el SOP es una forma sexo-específica de síndrome metabólico, o para otros síndrome XX<sup>(3)</sup>, pues se observa con frecuencia asociado a obesidad visceral e hipertensión, con las anomalías metabólicas de hiperlipidemia, hiperinsulinemia, aumento de la prevalencia de diabetes mellitus<sup>(4-7)</sup> y aterosclerosis, con elevación de la morbilidad cardiovascular<sup>(8-10)</sup>. Sin embargo, queda por responder si el fenotipo para SOP acarrea un riesgo cardiovascular por se, o si más bien es un epifenómeno asociado a las patologías que componen el síndrome metabólico. Por estas razones, en este capítulo, evaluaremos preferentemente las consecuencias deletéreas que el SOP produce en la menopausia.

### Hiperandrogenismo en la menopausia

El mecanismo fisiopatológico que explica el hiperandrogenismo ya fue señalado. La producción de testosterona y androstenediona por los ovarios es mediada por LH y los folículos fallan en la producción de aromatasas que convierten los andrógenos derivados de la teca en estrógenos, cuyo resultado es la hiperandrogenemia. Ésta se mantiene durante la menopausia, aunque progresivamente disminuida<sup>(11)</sup>, al contrario de la producción estrogénica, que sí disminuye en forma drástica, probablemente, porque las células germinales y de la granulosa, productoras de estrógenos, desaparecen más rápidamente que las de la teca e intersticio, productoras de andrógenos<sup>(12)</sup>. En general, el hiperandrogenismo ovárico es raro en la posmenopausia. En un estudio seccional cruzado de 84 mujeres con SOP<sup>(11)</sup>, las mujeres entre las edades de 42 y 47 años, presentaron testosterona total y libre 50 % menor que aquellas entre los 20 y 42 años. Después de los 47 años la androgenemia permanecía estable, pero mayor que en el grupo control, lo que indica que el ovario continúa produciendo testosterona como en la etapa premenopáusica, a diferencia de lo conseguido en otros estudios, como el de Rancho Bernardo, que evidenció cómo mujeres ooforectomizadas, con el tiempo, presentaban hasta un 40 % menos de

andrógenos<sup>(13)</sup>. Esto pudiera constituir un factor más de riesgo para enfermedad cardiovascular. La DHEA-S, como expresión de secreción adrenal, sí declina, progresivamente, con la edad.

Los ciclos menstruales pudieran regularizarse al acercarse la transición a la menopausia<sup>(14)</sup>. Esto puede ser debido a que la hipertestosteronemia va disminuyendo, como ya se explicó, o a la disminución de inhibina B que favorece la secreción de FSH<sup>(15)</sup>. En algunos casos, el hirsutismo puede repuntar durante la menopausia, como expresión de que la teca, espontáneamente, hipersecreta andrógenos<sup>(16)</sup>. En general, el SOP no es factor que altere el momento en que ocurrirá la menopausia, aunque es frecuente encontrar que ésta aparece tardíamente. La necesidad de practicar histerectomía tiene una prevalencia mayor, frecuentemente por hiperplasia endometrial, en especial en las pacientes obesas.

#### **Intolerancia a la glucosa y diabetes mellitus**

La resistencia a la insulina y la disfunción de células  $\beta$  preceden a la intolerancia a la glucosa (TGA) y a la diabetes mellitus tipo 2 (DM-2). Ya se mostró cómo las mujeres con SOP tienen un riesgo incrementado de padecer síndrome metabólico, con TGA y DM-2, en particular las obesas<sup>(4,5,7,17,18)</sup>. Antes del desarrollo de la TGA, el defecto de secreción alterada de insulina puede permanecer latente y sólo aparece en circunstancias que aumenten la resistencia a la insulina, como ocurre con el aumento de la edad o con la terapia esteroidea. La alta prevalencia de TGA y DM-2, en los mismos rangos de edad, es mayor en mujeres con SOP que en mujeres en general, en particular si son obesas o tienen familiares en primer grado con DM-2. Incluso, en pacientes con SOP y sin obesidad, se ha observado un riesgo incrementado de 10,3 % para padecer TGAy de 1,5 % para diabetes<sup>(5)</sup>.

#### **Función endotelial y riesgo cardiovascular**

La disfunción endotelial es el paso fundamental en el desarrollo de la aterosclerosis. Los datos al respecto en SOP evidencian propensión a la enfermedad cardiovascular en estas mujeres. La evaluación de función endotelial en mujeres con SOP, obesidad, hiperandrogenemia y resistencia a la insulina, evidencian disfunción endotelial, incluso desde edades tempranas. Un estudio de 37 mujeres con SOP y 25 controles, asocia la elevación de la PCR a la resistencia a la insulina<sup>(19)</sup>. En una serie controlada con 23 pacientes obesas y 20 no obesas, la endotelina-1 se consiguió elevada con respecto a los controles<sup>(20)</sup> y, en otra evaluación prospectiva de 50 pacientes, se consiguió disminución de adiponectina, menor dilatación arterial mediada por flujo y aumento del grosor de la íntima arterial<sup>(21)</sup>.

Otros estudios que evalúan la función endotelial (flujo vascular, adipocitoquinas, lípidos), y los cambios físicos detectables en la íntima arterial (engrosamiento, calcificaciones), también han demostrado alteraciones vasculares en pacientes con SOP<sup>(9,21-23)</sup>. Estos datos permiten afirmar que los esfuerzos terapéuticos también deben ser dirigidos a la prevención cardiovascular, en vista de que se ha comprobado que el riesgo de padecer enfermedad cardiovascular, con el paso de los años se va incrementando. Esto se ha evaluado en un estudio realizado en 82 439 enfermeras con irregularidades menstruales moderadas o severas<sup>(24)</sup>, observadas desde 1982 hasta 1996, mostraron riesgo cardiovascular aumentado, aún después de ajustar por IMC, edad y otros factores de confusión: 1,27 (IC=1,07-1,47) para enfermedad coronaria no fatal y 1,67 (IC= 1,35-2,06) para enfermedad coronaria fatal. Aun cuando no se determina cuántas pudieran haber presentado SOP, la posibilidad de que este síndrome haya ocurrido en buena parte de aquellas, con irregularidades menstruales, permite inferir resultados similares para pacientes con SOP.

**COMENTARIOS FINALES**

- Durante la transición a la menopausia, las mujeres con SOP tienden a mejorar sus ciclos menstruales.
- No se altera con frecuencia, el momento de aparición de la menopausia.
- Algunas mujeres pueden ver un resurgimiento del hirsutismo.
- La posibilidad de que presenten diabetes mellitus, enfermedad coronaria aterosclerótica e hipertensión es mayor, particularmente, en obesas.

**REFERENCIAS**

- Krug E, Berga S. Postmenopausal hyperthecosis: Functional Dysregulation of Androgenesis in Climacteric Ovary. *Obstet Gynecol* 2002;99:893-7.
- Pauli S, Lobo R. Polycystic ovary syndrome after menopause: a case report. *J Reprod Med*. 2004;49:491-4.
- Sam S, Dunaif A. Polycystic ovary syndrome: syndrome XX?. *Trends Endocrinol Metab*. 2003;14: 365-370.
- Ehrmann D, Barnes R, Rosenfeld R, Cavachan M, Imperial J. Prevalence of impaired glucose tolerance and diabetes in women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes Care*. 1999;22:141-6.
- Legro R, Kunselman A, Dodson W, Dunaif A. Prevalence and predictors of risk of type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome: a prospective, controlled study in 25 affected women. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84:165-9.
- Mariko K, Barret-Connors E, Laughlin L, Gulansky B. Association of endogenous sex hormones and insulin resistance among postmenopausal women: Results from The Postmenopausal Estrogen/Progestin Intervention Trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003; 88:1646-52.
- Ciampelli M, Leoni F, Cucinelli F, Mancuso S, Panunzi S, De Gaetano A, et al. Assessment of insulin sensitivity from measurements in the fasting state and during an oral glucose tolerance test in polycystic ovary syndrome and menopausal patients. *Clin Endocrinol Metab*. 2005; 90:1398-406.
- Kieren M, Verma S, Corenblum B, Anderson T. Normal endothelial function despite insulin resistance in healthy women with the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000; 85:1851-6.
- Talbott EO, Guzick DS, Sutton-Tyrrell K, McHugh-Pemu KP, Zborowski JV, Remsberg KE, et al. Evidence for association between polycystic ovary syndrome and premature carotid atherosclerosis in middle-aged women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000;20:2414-21.
- Christian RC, Dumesic DA, Behrenbeck T, Oberg AL, Sheedy PF 2nd, Fitzpatrick LA. Prevalence and predictors of coronary artery calcification in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:2562-8.
- Winters S, Talbott E, Guzick D, Zborowski J, McHugh K. Serum testosterone levels decrease in middle age in women with the polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2000;73:724-9.
- Sluijmer A, Heineman M, De Jong F, Evers J. Endocrine activity of the postmenopausal ovary: the effects of pituitary down-regulation and oophorectomy. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995;80: 2163-7.
- Laughlin G, Barret-Connors E, Kritz-Silverstein D, von Muhlen D. Hysterectomy, oophorectomy and endogenous sex hormones levels in older women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85:645-51.
- Elting M, Korsen T, Rekers-Mombarg L, Schoemaker J. Women with polycystic ovaries gain regular menstrual cycles when ageing. *Hum Reprod*. 2000;15:24-8.
- Welt C, McNichols D, Taylor A, Hall J. Female reproductive ageing is marked by decreased secretion of dimeric inhibin. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84:105-11.
- Gillin-Smith C, Willis D, Beard R, Franks S. Hypersecretion of androstenedione by isolated thecal cells from polycystic ovaries. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994;79:1158-65.
- Margolin E, Zhornitzki T, Kopernik G, Kogan S, Schattner A, Knobler H. Polycystic ovary syndrome in post-menopausal women-marker of the metabolic syndrome. *Maturitas*. 2005;50:331-6.
- Dokras A, Bochner M, Hollinrake E, Markham S, Vanvoorhis B, Jagasia DH, et al. Screening women with polycystic ovary syndrome for metabolic syndrome. *Obstet Gynecol*. 2005;106:131-7.
- Tarkun I, Arslan BC, Canturk Z, Turemen E, Sahin T, Duman C. Endothelial dysfunction in young women with polycystic ovary syndrome: Relationship with insulin resistance and low-grade chronic inflammation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:5592-6.
- Diamanti-Kandarakis E, Spina G, Kouli L, Migdalis I. Increased endothelin-1 levels in women with polycystic ovary syndrome and the beneficial effect of metformin therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:4666-73.
- Carmina E, Orio F, Palomba S, Longo RA, Cascella T, Colao A, et al. Endothelial dysfunction in PCOS: Role of obesity and adipose hormones. *Am J Med*. 2006;119: 356.e1-6.
- Christian RC, Dumesic DA, Behrenbeck T, Oberg AL, Sheedy PF 2nd, Fitzpatrick LA. Prevalence and predictors of coronary artery calcification in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:2562-8.
- Talbott EO, Zborowski JV, Rager JR, Boudreaux MY, Edmundowicz DA, Guzick DS. Evidence for an association between metabolic cardiovascular syndrome and coronary and aortic calcification among women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:5454-61.
- Solomon C, Hu F, Dunaif A, Rich-Edwards A, Stampfer M, Willett W, et al. Menstrual cycle irregularity and risk for future cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:2013-7.

## TRATAMIENTO DEL SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO

Dr. Ramfis Nieto, Dra. Ely Velázquez Maldonado, Dr. Manuel Cabrera, Dra. Indira Centeno, Dr. Franklin Ablan, Dr. Juan Carlos Álvarez, Dr. Francisco González  
Asistente: Dr. Nilfran Nottola

El síndrome de ovario poliquístico (SOP) es una enfermedad heterogénea que agrupa una serie de trastornos, tanto en el área endocrino-reproductiva como en el metabolismo intermedio, que conllevan a un mayor riesgo de complicaciones crónicas, principalmente, DM-2 y enfermedad cardiovascular.

El tratamiento del SOP debe contemplar los siguientes aspectos:

- Edad y etapa de desarrollo de la mujer: prepuberal, adolescencia, vida reproductiva y menopausia.
- Control de las alteraciones menstruales e hiperandrogenismo (acné e hirsutismo).
- Tratamiento de la infertilidad debida a disfunción ovulatoria.
- Prevención y tratamiento de las alteraciones metabólicas: obesidad, resistencia a la insulina (RI), dislipidemia, trombogénesis y síndrome metabólico.
- Prevención de las complicaciones gineco-obstétricas

En esta sección se presentarán las diversas modalidades terapéuticas en SOP en el que se incluyen:

- I. Tratamiento de la resistencia a la insulina**
  - ✓ Cambios del estilo de vida: dieta y ejercicio
  - ✓ Sensibilizadores a la insulina: metformina, glitazonas.
- II. Alteraciones menstruales**
  - ✓ Anticonceptivos orales
- III. Alteraciones dermatológicas**
  - ✓ Anticonceptivos orales
  - ✓ Antiandrógenos
  - ✓ Tratamiento sistémico (antibióticos, isotretinoina), tratamiento tópico, medidas cosméticas.
- IV. Tratamiento de la infertilidad**
  - ✓ Inducción de ovulación: metformina, inductores de ovulación (clomifeno, tamoxifeno, gonadotropinas, inhibidores de aromatasa), tratamiento quirúrgico.

## TRATAMIENTO DEL SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO. CAMBIO DE ESTILO DE VIDA: NUTRICIÓN Y EJERCICIO

Dr. Ramón Nieto  
Asistente: Dr. Nilfran Nottola

Se ha reconocido que el estado nutricional y el peso corporal tienen efectos en la función reproductiva. El efecto de la desnutrición sobre la función ovárica, se observa en la amenorrea relacionada con la pérdida de peso, en el que hay una alteración en la secreción de la hormona hipotalámica liberadora de gonadotropinas (GnRH) y gonadotropinas hipofisarias; sin embargo, no se conocen claramente los mediadores humorales del efecto de la nutrición sobre el hipotálamo<sup>(1)</sup>. Hay evidencia que sugiere que el tejido adiposo juega un rol importante en el desarrollo y mantenimiento del SOP; la obesidad tiene profundos efectos sobre la fisiopatología y las manifestaciones clínicas del SOP por diferentes mecanismos que conducen a un exceso de andrógenos con incremento de la disponibilidad de andrógenos libres como consecuencia de alteraciones tanto de la función de las células de la granulosa como del desarrollo folicular. De hecho, la obesidad por sí, representa un estado funcional hiperandrogénico. Comparadas con mujeres no obesas con SOP, las pacientes obesas muestran mayor severidad en las manifestaciones metabólicas y de hiperandrogenismo, disfunción ovulatoria y disminución de las tasas de embarazo<sup>(2)</sup>; la reducción moderada de peso determina una mejoría significativa en la regularidad menstrual, fertilidad y el hiperandrogenismo<sup>(3,4)</sup>.

Algunos estudios han establecido la existencia de un vínculo entre obesidad, distribución de grasa corporal, hábitos nutricionales y el perfil hormonal y metabólico del SOP. El fenotipo de obesidad abdominal afecta a más de la mitad de las pacientes con SOP. Los mecanismos que explican esta asociación incluyen la resistencia a la insulina (RI), alteraciones del metabolismo esteroideo y la secreción de adipocitocinas<sup>(5)</sup>.

### RECOMENDACIONES DIETÉTICAS EN EL SOP

En un estudio reciente que evaluó la ingesta dietética a través de cuestionario de alimentos, se encontró que las mujeres con SOP consumían una cantidad significativamente más alta de alimentos de índice glucémico alto (pan blanco y papas fritas), lo cual se asoció a valores más altos en la concentración de insulina y la relación glucosa/insulina más baja<sup>(6)</sup>.

En la mayoría de las mujeres con SOP, especialmente las obesas, están presentes diversos elementos del síndrome metabólico, particularmente, la RI e hiperinsulinemia compensatoria. Las mujeres con SOP obesas y RI son el grupo que obviamente se beneficia más de los cambios de estilo de vida, que incluyen la modificación de los hábitos dietéticos y el incremento de la actividad física<sup>(7)</sup>.

La composición de la dieta óptima para mujeres con SOP no se conoce, pero se ha establecido que la intervención nutricional debe lograr, no sólo la pérdida de peso a corto plazo y la mejoría de los síntomas y de la fertilidad, sino también, reducir a largo plazo el riesgo de DM-2 y enfermedad cardiovascular y otras complicaciones asociadas. Considerando que la RI y la hiperinsulinemia compensatoria son factores clave en la patogénesis del SOP, el aumento de la sensibilidad a la insulina y la subsiguiente reducción en la concentración plasmática de insulina son parte esencial del tratamiento<sup>(8)</sup>.

En el tratamiento de la obesidad, se han planteado diversas intervenciones con modificación de las proporciones de macronutrientes en la dieta<sup>(9-13)</sup>. Sin embargo, en una revisión de 170 artículos que vinculan dieta y pérdida de peso, se demostró que la pérdida sostenida de peso se logra sólo con la restricción calórica<sup>(14)</sup>.

Por otra parte, una dieta óptima para el tratamiento del síndrome metabólico debería mejorar la sensibilidad a la insulina y corregir/prevenir las anormalidades metabólicas y cardiovasculares asociadas. Esta dieta debe limitar la ingesta de grasa saturada, aumentar la ingesta de fibra y alimentos de índice glucémico alto sin realizar limitaciones específicas. Se debe incluir cantidades moderadas de grasa monoinsaturada, la cual no induce efectos metabólicos dañinos. En un estudio multicéntrico con 162 pacientes, se demostró que una dieta alta en grasa monoinsaturada durante 3 meses, mejoró la sensibilidad a la insulina, comparada con una dieta alta en grasa saturada; sin embargo, este efecto desaparece cuando la ingesta total de grasa supera el 38 % del valor calórico total<sup>(15)</sup>.

Además, hay evidencia de que la obesidad se caracteriza por un estado de inflamación subclínica crónica; concentraciones plasmáticas elevadas de proteína C reactiva de alta sensibilidad (PCRAs) se asocian con obesidad,

RI y disfunción endotelial<sup>(16,17)</sup>. La dieta mediterránea ha mostrado ejercer un efecto antiinflamatorio. Pacientes con SM que siguieron este tipo de dieta mediterránea por 2,5 años, mostraron una reducción de peso similar a los que seguían una dieta hipocalórica balanceada; sin embargo, sólo en el grupo con dieta mediterránea se observó una disminución de la PCRAs y de la RI<sup>(18)</sup>.

Aunque la dieta juega un papel en la regulación de la concentración plasmática de glucosa e insulina, la mayoría de los estudios se han enfocado, principalmente, en la restricción calórica y no en la composición dietética per se<sup>(8)</sup>. Recientemente, se han evaluado algunas intervenciones dietéticas en pacientes con SOP. El reemplazo de 2 comidas en 43 pacientes con SOP durante 8 semanas, produjo una disminución de peso (-5,6 kg), circunferencia abdominal (-6,1 cm) y grasa (-4 %), insulina, testosterona e índice de andrógeno libre. El reemplazo de comidas fue efectivo en el manejo del SOP a corto plazo. En ese estudio, continuar con una dieta con restricción moderada de grasa y carbohidratos por 6 meses fue igualmente efectivo en el mantenimiento de la reducción de peso y de las variables metabólicas<sup>(19)</sup>.

Recientemente, se ha venido investigando el incremento moderado de la proteína en la dieta y su efecto en la pérdida de peso y en los síntomas de SOP. Cuando se comparó una dieta alta con una baja en proteínas (30 % vs. 15 % del total de calorías) durante 12 semanas en pacientes con SOP con sobrepeso, se observó que la pérdida de peso (-7,5 %), de grasa (-12,5 %) y la mejoría de la tasa de embarazo, fertilidad y perfil lipídico fue similar con ambas dietas<sup>(20)</sup>. En un ensayo aleatorio, en el que se comparó el efecto a corto plazo (1 mes) de 2 tipos de dieta hipocalórica similares en grasa en 35 mujeres con SOP, no se encontraron diferencias entre la dieta alta en proteína y la dieta alta en carbohidratos. El efecto hipocalórico de la dieta produjo

disminución similar de peso corporal, andrógenos circulantes, mediciones de metabolismo glucosado, y leptina.

Al comparar 2 dietas normocalóricas: una alta en grasa monoinsaturada (MUFA; 17 % de la energía ingerida) y la otra baja en carbohidratos (43 % de la energía ingerida), con una dieta estándar (56 % de carbohidratos, 31 % de grasa y 16 % de proteína) en mujeres con SOP, se encontró que una reducción moderada de los carbohidratos en la dieta redujo las concentraciones basales y poscarga de insulina<sup>(21)</sup>. También se ha evaluado el efecto de la disminución del índice glucémico de la dieta para promover la saciedad y reducir los factores de riesgo metabólicos para DM-2 y enfermedad cardiovascular<sup>(22)</sup>.

Se ha planteado que una dieta hipograsa mejora la sensibilidad a la insulina, contribuye a la pérdida de peso y a la reducción de los síntomas metabólicos y reproductivos, y mejora el mantenimiento de la reducción de peso a largo plazo.

Con base en la evidencia actual, no se recomienda indicar modificaciones en las proporciones de macronutrientes en la dieta de pacientes con SOP; en cambio, se sugiere la indicación de una dieta baja en grasa saturada y alta en fibra proveniente, predominantemente, de carbohidratos de índice glucémico bajo. Se esperan resultados de estudios en evolución sobre el efecto del incremento de la proporción de proteínas y el reemplazo de comidas como estrategia nutricional en el SOP.

#### RECOMENDACIONES DE EJERCICIO EN SOP

El impacto del ejercicio en el SOP fue evaluado, recientemente, en un estudio realizado en 20 mujeres con SOP, en el que se comparó el efecto de dieta sola o en asociación con ejercicio (ejercicio de fuerza y resistencia), durante 12 semanas sobre el perfil hormonal de las participantes. Los resultados no mostraron diferencia significativa entre los grupos

estudiados; sin embargo, en el período posterior al estudio, se observó mejoría en el perfil hormonal con incremento de la SHBG (39 %) y disminución de la relación LH/FSH (9 %) en ausencia de pérdida de peso en el grupo que siguió dieta y ejercicio<sup>(23)</sup>. Si se considera la escasez de estudios de intervención de ejercicio en el SOP, se podrían extrapolar los datos provenientes de estudios realizados en pacientes prediabéticas y/o con factores de riesgo similares a los observados en pacientes con SOP. Datos del Programa de Prevención de Diabetes indican que la actividad física (150 minutos/ semana) y la pérdida de 7 % del peso corporal, reduce la aparición de nuevos casos de diabetes en sujetos con tolerancia a la glucosa anormal<sup>(24,25)</sup>.

#### EFFECTO DE LOS CAMBIOS DE ESTILO DE VIDA

La importancia de la obesidad en la patogénesis del SOP se enfatiza por la eficacia de los cambios de estilo de vida y la pérdida de peso en la evolución de la paciente. Las modificaciones del estilo de vida que conduzcan a una reducción de peso corporal de un 5 % a un 10 % determinan efectos de carácter metabólico y endocrino.

##### Efectos metabólicos

- Reducción de la grasa visceral<sup>(26)</sup>.
- Mejoría de la sensibilidad a la insulina<sup>(27)</sup> y reducción de la insulinemia<sup>(28-30)</sup>.
- Mejoría de la dislipidemia (reducción del CT y TG)<sup>(30,31)</sup>.
- Efecto sobre la trombogénesis: Reducción del PAI-1<sup>(30)</sup>.

##### Efectos endocrinos

- Reducción de la concentración plasmática de andrógenos, aumento de la SHBG<sup>(26-28,30,32-34)</sup> y mejoría de las manifestaciones clínicas de hiperandrogenismo<sup>(32,33)</sup>.
- Mejoría de las anomalías menstruales y ovulación<sup>(27,31,34,38-39)</sup>.

A pesar de que se recomienda la pérdida de

peso como la estrategia primaria del tratamiento del SOP, se desconocen medidas efectivas para alcanzar y mantener a largo plazo, tanto la pérdida de peso, como la mejoría metabólica y reproductiva en estas pacientes. Los programas de modificación del estilo de vida con énfasis en el manejo conductual e intervenciones de dieta y ejercicio, han mostrado beneficios en la población general para reducir el riesgo de diabetes y síndrome metabólico, y han comenzado a mostrar eficacia en mejorar la fertilidad en el SOP. Sin embargo, poco se conoce en la literatura sobre la efectividad de programas de dieta y ejercicio en SOP.

## CONCLUSIONES

La obesidad, la distribución de grasa corporal, los hábitos nutricionales y la resistencia a la insulina están vinculados con el perfil hormonal y metabólico del SOP.

Aunque la literatura sobre la efectividad de programas de dieta y ejercicio en el SOP es escasa, los cambios de estilo de vida deben ser considerados como primera línea de tratamiento para mejorar las alteraciones metabólicas, la regularidad menstrual, la fertilidad y el hiperandrogenismo; así como, para prevenir diabetes mellitus tipo 2, dislipidemia y enfermedad cardiovascular. Se recomienda la pérdida de peso como estrategia primaria de tratamiento en el SOP.

Con base en la evidencia actual, se recomienda una dieta hipocalórica, baja en grasa saturada y alta en fibra, con carbohidratos, predominantemente, de índice glucémico bajo. Por extrapolación de poblaciones de riesgo similar, se recomienda 150 minutos/semana de actividad física en pacientes con SOP.

## REFERENCIAS

- Franks S, Robinson S, Willis DS. Nutrition, insulin and polycystic ovary syndrome. *Rev Reprod*. 1991; 1:47-53.
- Pasquali R, Gambineri A, Pagotto U. The impact of obesity on reproduction in women with polycystic ovary syndrome. *BJOG*. 2006;113:1148-59.
- Barber TM, McCarthy MI, Wass JA, Franks S. Obesity and polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006; 65:137-45.
- Pasquali R, Casimirri F, Vicennati V. Weight control and its beneficial effect on fertility in women with obesity and polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod*. 1997; Suppl 1:82-7.
- Lefebvre P, Bringer J, Renard E, Boulet F, Clouet S, et al. Influences of weight, body fat patterning and nutrition on the management of PCOS. *Hum Reprod*. 1997; Suppl 1:72-81.
- Moran LJ, Brinkworth G, Noakes M, Norman RJ. Effects of lifestyle modification in polycystic ovarian syndrome. *Reprod Biomed Online*. 2006; 12:569-78.
- Douglas CC, Norris LE, Oster RA, Darnell BE, Azziz R, Gower BA. Difference in dietary intake between women with polycystic ovary syndrome and healthy controls. *Fertil Steril*. 2006; 86:411-7.
- Pasquali R, Gambineri A. Role of changes in dietary habits in polycystic ovary syndrome. *Reprod Biomed Online*. 2004;8:431-9.
- Marsh K, Brand-Miller J. The optimal diet for women with polycystic ovary syndrome. *Br J Nutr*. 2005; 94:154-65.
- Sikov AR, Toubro S, Ronn B, Holm L, Astrup A. Randomized trial on protein vs. carbohydrate in ad libitum fat reduced diet for the treatment of obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1999; 23:528-36.
- Baba NH, Sawaya S, Torbay N, Habbal Z, Azar S, Hashim SA. High protein vs. high carbohydrate hypoenergetic diet for the treatment of obese hyperinsulinemic subjects. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1999; 23:1202-6.
- Brinkworth GD, Noakes M. Long-term effects of a high-protein, low-carbohydrate diet on weight control and cardiovascular risk markers in obese hyperinsulinemic subjects. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2004; 28:661-70.
- Luscombe-Marsh ND, Noakes M, Wittert GA, Keogh JB, Foster P, Clifton PM. Carbohydrate-restricted diets high either monounsaturated fat or protein are equally effective at promoting fat loss and improving blood lipids. *Am J Clin Nutr*. 2005;81:762-72.
- Farnsworth E, Luscombe ND, Noakes M, Wittert G, Argyiou E, et al. Effect of a high protein, energy restricted diet on body composition, glycemic control, and lipid concentrations in overweight and obese hyperinsulinemic men and women. *Am J Clin Nutr*. 2003;78:31-9.
- Noakes M, Keogh JB, Foster PR, Clifton PM. Effect of an energy-restricted, high-protein, low-fat diet relative to a conventional high-carbohydrate, low-fat diet on weight loss, body composition, nutritional status, and markers of cardiovascular health in obese women. *Am J Clin Nutr*. 2005;81:1299-306.
- Yudkin JS, Stehouwer CD, Emeis JJ, Coppack SW. C-reactive protein in healthy subjects: associations with obesity, insulin resistance, and endothelial dysfunction: a potential role for cytokines originating from adipose tissue? *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999; 19:972-8.
- Festa A, D'Agostino Jr R, Williams K, Karter AJ, Mayer-Davis EJ, Tracy RP, et al. The relation of body fat mass and distribution to markers of chronic inflammation. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2001; 25:1407-15.
- Esposito K, Marfellia R, Ciotola M, Di Palo C, Giugliano F, Giugliano G, et al. Effect of a mediterranean-style diet on endothelial dysfunction and markers of vascular inflam-

- mation in the metabolic syndrome: a randomized trial. *JAMA*. 2004;22; 292:1440-6.
19. Moran LJ, Noakes M, Clifton PM, Wittert GA, Williams G, Norman RJ. Short-term meal replacements followed by dietary macronutrient restriction enhance weight loss in polycystic ovary syndrome. *Am J Clin Nutr*. 2006; 84:77-87.
  20. Moran LJ, Noakes M, Clifton PM, Tomlinson L, Galletly C, Norman RJ. Dietary composition in restoring reproductive and metabolic physiology in overweight women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:812-9.
  21. Douglas CC, Gower BA, Darnell BE, Ovalle F, Oster RA, Azziz R. Role of diet in the treatment of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2006; 85:679-88.
  22. Moran L, Norman RJ. Understanding and managing disturbances in insulin metabolism and body weight in women with polycystic ovary syndrome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2004; 18:719-36.
  23. Bruner B, Chad K, Chizen D. Effects of exercise and nutritional counseling in women with polycystic ovary syndrome. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2006; 31:384-91.
  24. The Diabetes Prevention Program Research Group: Reduction the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med*. 2002; 346:393-403.
  25. Hamman RF, Wing RR, Edelstein SL, Lachin JM, Bray GA, Delahanty L, et al. Effect of weight loss with lifestyle intervention on risk of diabetes. *Diabetes Care*. 2006;29:2102-7.
  26. Pasquali R, Gambineri A, Biscotti D, Vicennati V, Gagliardi L, Colitta D, et al. Effect of long-term treatment with metformin added to hypocaloric diet on body composition, fat distribution, and androgen and insulin levels in abdominally obese women with and without the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000; 85: 2767-74.
  27. Huber-Buchholz MM, Carey DG, Norman RJ. Restoration of reproductive potential by lifestyle modification in obese polycystic ovary syndrome: role of insulin sensitivity and luteinizing hormone. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999; 84: 1470-4.
  28. Kiddy DS, Hamilton-Fairley D, Seppala M, Koistinen R, James VH, Reed MJ, et al. Diet-induced changes in sex hormone binding globulin and free testosterone in women with normal or polycystic ovaries: correlation with serum insulin and insulin-like growth factor-1. *Clin Endocrinol*. 1989; 31:757-63.
  29. Guzick DS, Wing R, Smith D, Berga SL, Winters SJ. Endocrine consequences of weight loss in obese hyperandrogenic, anovulatory women. *Fertil Steril*. 1994;61:598-604.
  30. Andersen P, Seljeflot I, Abdelnoor M, Arnesen H, Dale PO, Lovik A, et al. Increased insulin sensitivity and fibrinolytic capacity after dietary intervention in obese women with polycystic ovary syndrome. *Metabolism*. 1995;44:611-6.
  31. Moran LJ, Noakes M, Clifton PM, Tomlinson L, Galletly C, Norman RJ, et al. Dietary composition in restoring reproductive and metabolic physiology in overweight women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003; 88: 812-9.
  32. Hamilton-Fairley D, Kiddy D, Anyaoku V, Koistinen R, Seppala M, Franks S. Response of sex hormone binding globulin and insulin-like growth factor binding protein-1 to an oral glucose tolerance test in obese women with polycystic ovary syndrome before and after calorie restriction. *Clin Endocrinol*. 1993; 39: 363-7.
  33. Kiddy DS, Hamilton-Fairley D, Seppala M, Seppala M, Koistinen R, James VH, et al. Diet-induced changes in sex hormone binding globulin and free testosterone in women with normal or polycystic ovaries: correlation with serum insulin and insulin like growth factor-I. *Clin Endocrinol*. 1989; 31: 757-63.
  34. Jakubowicz DJ, Nestler JE. 17a-Hydroxyprogesterone responses to leuprolide and serum androgens in obese women with and without polycystic ovary syndrome offer dietary weight loss. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82:556-60.
  35. Kiddy DS, Hamilton-Fairley D, Bush A, Short F, Anyaoku V, Reed MJ, et al. Improvement in endocrine and ovarian function during dietary treatment of obese women with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1992; 36:105-11.
  36. Clark AM, Ledger W, Galletly C, Tomlinson L, Blaney F, Wang X, et al. Weight loss results in significant improvement in pregnancy and ovulation rates in anovulatory obese women. *Hum Reprod*. 1995;10:2705-12.
  37. Clark AM, Thornley B, Tomlinson L, Galletly C, Norman RJ. Weight loss in obese infertile women results in improvement in reproductive outcome for all forms of fertility treatment. *Hum Reprod*. 1998; 13: 1502-5.
  38. Hollmann M, Runnebaum B, Gerhard I. Effects of weight loss on the hormonal profile in obese, infertile women. *Hum Reprod*. 1996;11:1684-91.
  39. Crosignani PG, Colombo M, Vegetti W, Somigliana E, Gessati A, Ragni G. Overweight and obese anovulatory patients with polycystic ovaries: parallel improvements in anthropometric indices, ovarian physiology and fertility rate induced by diet. *Hum Reprod*. 2003;18:1928-32.

## TRATAMIENTO DEL SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO. SENSIBILIZADORES DE INSULINA

Dra. Eisy Velázquez Maldonado  
Asistente: Dr. Nilfran Nottola

La asociación del síndrome de ovario poliquístico (SOP) con resistencia a la insulina y el subsiguiente riesgo de DM y ECV tienen implicaciones clínicas importantes. El tratamiento para el SOP debería dirigirse no sólo a la corrección de la disfunción ovulatoria e hiperandrogenismo, sino también a las anomalías metabólicas asociadas al mismo.

Aunque la obesidad es un hallazgo frecuente en el SOP, del 10 % al 30 % de las mujeres con este síndrome no tienen sobrepeso. Las modificaciones del estilo de vida en las mujeres obesas conducen a una reducción del peso corporal, sin embargo, esto es difícil de mantener a largo plazo, por esa razón, las drogas sensibilizadoras de insulina han ocupado un lugar importante en el tratamiento del SOP.

Existen dos clases de agentes sensibilizadores de insulina, las biguanidas (metformina) y las glitazonas (rosiglitazona y pioglitazona).

### METFORMINA

Es un agente antihiperglucemiantre ampliamente conocido en el tratamiento de la intolerancia a la glucosa y/o diabetes mellitus tipo 2 (DM-2). Se considera como un sensibilizador de insulina, porque disminuye la glucemia, tanto en ayunas como posprandial, sin aumentar la secreción de insulina. Disminuye la producción

hepática de glucosa porque reduce la gluconeogénesis y glucogenolisis, disminuye la absorción intestinal de glucosa y mejora la sensibilidad de la insulina al aumentar la captación y utilización periférica de la glucosa en músculo y adipocito. Este fármaco mejora la actividad de la tirosina cinasa, enzima clave para la fosforilación intracelular del receptor de insulina y la sub-siguiente activación en cascada que culmina con la translocación del transportador de glucosa a la membrana celular para su utilización<sup>(1-3)</sup>.

Diversos estudios han demostrado que la administración en mujeres adultas con SOP determina ciertos efectos, como los siguientes:

#### Efectos metabólicos

- Mejoría de la sensibilidad periférica a la insulina y reducción de la concentración de insulina<sup>(4,5)</sup>.
- Mejoría de la dislipidemia (disminución del colesterol total y triglicéridos)<sup>(5,6)</sup>.
- Disminución de la progresión de intolerancia a la glucosa hacia DM-2 con tratamiento a largo plazo.

#### Efectos endocrinos

- Disminución de los andrógenos<sup>(6-8)</sup>.
- Aumento de la concentración de SHBG<sup>(6,7)</sup>.
- Disminución de la concentración de LH tanto basal<sup>(6)</sup> como estimulada por GnRH<sup>(7)</sup>.

- Restauración de la ovulación y fertilidad, tanto con monoterapia<sup>(6-15)</sup> como con terapia combinada con clomifeno<sup>(16-18)</sup>.

#### Efectos anti-trombogénicos

- Disminución del PAI-1<sup>(19)</sup>.

#### Efectos cardiovasculares y marcadores inflamatorios

- Disminución de la presión arterial<sup>(8,11)</sup>,
- Disminución de la proteína C reactiva<sup>(20)</sup>.

#### Indicaciones terapéuticas

La administración de metformina debería ser dirigida primariamente hacia las pacientes con alteración en la tolerancia a la glucosa (glucosa en ayunas alterada o intolerancia a la glucosa) y obesas con dificultad para perder peso y en aquellas delgadas con hiperinsulinemia y antecedentes familiares de DM-2 y/o síndrome metabólico. Es interesante señalar que en pacientes delgadas con sensibilidad insulínica normal, el uso de metformina mejora la frecuencia ovulatoria y el hiperandrogenismo<sup>(21)</sup>, por tanto, su uso podría justificarse en mujeres con problemas de fertilidad, sola o en combinación con inductores de ovulación. Existe un grupo de pacientes erróneamente categorizadas con el diagnóstico de SOP, que se presenta con anovulación crónica, alteraciones menstruales, sin hiperandrogenismo y apariencia de ovarios multifoliculares a la exploración con ultrasonido; en este grupo de pacientes no se justifica el uso de metformina.

La dosis terapéuticas varían entre 1 500-2 550 mg/d en la formulación convencional y de 2 000 mg en la preparación XR (*extended release*). Es necesaria su titulación, con incrementos de 250 mg/semana, con las comidas, hasta la dosis indicada<sup>(22)</sup>.

#### Situaciones especiales

Efectos similares sobre el perfil androgénico y ovulación se han observado en adolescentes<sup>(23-27)</sup> y antecedentes de pubarquia prematura<sup>(24)</sup> sola o en asociación con flutamida<sup>(28-30)</sup> o dieta hipocalórica<sup>(31)</sup>.

La administración de metformina durante el embarazo no ha sido evaluada en estudios controlados; sin embargo, algunos autores indican que su administración durante el primer trimestre del embarazo disminuye la frecuencia de abortos tempranos, sin riesgos de malformaciones congénitas<sup>(32-34)</sup>. Portanto, se sugiere que las mujeres que quedan embarazadas y están bajo tratamiento con metformina, deben continuar su uso durante el embarazo para disminuir el riesgo de aborto y/o diabetes gestacional<sup>(35-37)</sup>.

#### Efectos secundarios

Diarrea, náuseas, molestia abdominal, acidosis láctica. Está contraindicada si existe evidencia de enfermedad hepática y/o renal (creatinina  $\geq 1,4$  mg/dL) puesto que podría afectar la excreción renal del ácido láctico.

Perfil de seguridad: fármaco clase B.

#### TIAZOLIDINEDIONAS O GLITAZONAS

Las glitazonas constituyen una clase de agentes sensibilizadores de la insulina que actúan como ligandos selectivos del factor de transcripción nuclear PPAR y (*Peroxisome Proliferator Activated Receptor y*) y favorece la activación de los genes que codifican la acción de la insulina; como consecuencia, las glitazonas aumentan la captación periférica de glucosa, principalmente, en el hígado y adipocito. Su acción sensibilizadora de insulina se ejerce a través de dos mecanismos: promueven directamente la captación y el almacenamiento de ácidos grasos libres en el tejido adiposo, lo cual ocurre por el aumento en la expresión de la adiponectina (citosina con efecto insulino-sensibilizante), y probablemente, por disminuir la expresión de la 11-β-hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1 (enzima que cataliza la conversión de cortisona inactiva a cortisol)<sup>(38)</sup>.

Los primeros estudios clínicos en el SOP realizados con troglitazona, demostraron que el

uso de estos fármacos determinan los siguientes efectos.

#### Efectos endocrinos-metabólicos

- Mejoría de la sensibilidad a la insulina con disminución en la concentración plasmática de insulina<sup>(39)</sup>.
- Inhibición de las enzimas esteroidogénicas P450c17 y 3β-hidroxiesteroidoide deshidrogenasa, con la subsecuente reducción del hiperandrogenismo funcional<sup>(40,41)</sup>.
- Disminución de la LH y restauración de la ovulación<sup>(39,41,42)</sup>.
- Disminución de los ácidos grasos libres circulantes, triglicéridos y partículas de LDL pequeña densa, patrón beta<sup>(43)</sup>.

#### Efectos cardiovasculares y marcadores inflamatorios<sup>(43,44)</sup>

- Disminución del grosor íntima media carotídea.
- Disminución de PCR.
- Aumento vasodilatación dependiente del endotelio.
- Disminución del factor de necrosis tumoral alfa (TNFα).
- Disminución de interleucina 6 (IL-6).
- Disminución del PAI-1.

Efectos similares han sido publicados con el uso de rosiglitazona<sup>(45-52)</sup> y pioglitazona<sup>(53-58)</sup>. A pesar de favorecer un aumento del 6 % en el peso corporal, su efecto sensibilizador de insulina es superior a la metformina, probablemente, debido a un cambio en la composición corporal<sup>(53)</sup>.

Es importante señalar, que la troglitazona fue retirada por la Agencia de Fármacos y Alimentos (FDA) estadounidense al poco tiempo de haberse aprobado para uso clínico, en vista de haberse presentado paciente con insuficiencia hepática aguda fulminante. En Venezuela, sólo se dispone de rosiglitazona y pioglitazona.

#### Indicaciones terapéuticas

Se recomienda su uso en mujeres obesas y no obesas, con tolerancia anormal a la glucosa<sup>(57)</sup>. Constituye una alternativa en mujeres que no desean embarazo, particularmente, en aquellas con RI severa y/o alteraciones de la tolerancia a la glucosa. Dada su pertenencia a la categoría C de fármacos en el embarazo, ésta debe utilizarse combinada con anticonceptivos orales con progestágenos de cuarta generación, preferiblemente.

Dosis recomendada: rosiglitazona: 4-8 mg, OD; pioglitazona: 30-45 mg OD<sup>(57)</sup>.

La combinación de metformina con rosiglitazona potencia el efecto sensibilizador de ambos fármacos, lo que permite su uso en dosis más bajas, con menos efectos adversos. Se recomienda la vigilancia de las enzimas hepáticas durante su administración.

#### Efectos adversos

Retención de líquido, edema de moderado a severo, cefalea, sinusitis, disminución de la hemoglobina y hematocrito.

Perfil de seguridad: clase C. Contraindicado su uso durante el embarazo.

### TERAPIAS EMERGENTES DE LA RI

#### ORLISTAT

Recientemente se ha publicado que la administración de orlistat en SOP reduce el peso corporal, la circunferencia abdominal, la resistencia insulínica, la SHBG y testosterona, por lo que, pareciera ser, una opción recomendable en obesas con SOP y fallas a las otras terapias<sup>(59)</sup>.

#### ESTATINAS

Estudios recientes han reportado que la administración de estatinas reduce los niveles de testosterona, gonadotropinas hipofisarias, pero sin mejoría clínica del hirsutismo<sup>(59)</sup>.

## CONCLUSIONES

La administración de metformina asociada a un cambio de estilo de vida (dieta y ejercicio efectivo) debe ser recomendada:

1. Como primera opción terapéutica en aquellas pacientes con SOP obesas con glucosa en ayunas alterada, intolerancia a la glucosa o DM-2.
2. En mujeres delgadas con SOP e hiperinsulinemia (valor pico de insulina durante la prueba de tolerancia a la glucosa oral =150  $\mu$ UI/mL o un valor promedio >84  $\mu$ UI/mL<sup>(30)</sup>, y antecedente familiar de DM-2 y/o síndrome metabólico.
3. Como terapia coadyuvante en la inducción de ovulación.

La administración de glitazonas (rosiglitazona o pioglitazona) debe ser recomendada:

1. Como primera opción terapéutica, en aquellas pacientes con SOP no obesas con glucosa en ayunas alterada, e intolerancia a la glucosa o DM-2.
2. En mujeres delgadas con SOP e hiperinsulinemia<sup>(30)</sup>, con antecedente familiar de DM-2 y/o síndrome metabólico.
3. En pacientes que no toleran el tratamiento con metformina por gastritis o úlcera gástrica u otra patología gastrointestinal.
4. Debe evitarse su uso en pacientes en edad fértil que no usen métodos anticonceptivos.
5. La combinación fija de rosiglitazona y metformina (2 mg/500 mg, 4 mg/500 mg) debería considerarse en pacientes obesas o delgadas con poca tolerancia a la administración de metformina, en combinación con un anticonceptivo oral.
6. La administración de orlistat debería dirigirse hacia aquellas pacientes con obesidad severa, dislipidemia y poca adherencia o respuesta a los esquemas de dieta y ejercicio.

## REFERENCIAS

1. Dunn CJ, Peters DH. Metformin. A review of its pharmacological properties and therapeutic use in non-insulin-dependent diabetes mellitus. Drugs. 1995;49:721-49.
2. Freemark M, Bursey D. The effects of metformin on body mass index and glucose tolerance in obese adolescents with fasting hyperinsulinemia and a family history of type 2 diabetes. Pediatrics. 2001;107:E55.
3. Santos RF, Nomizo R, Wajchenberg BL, Reaven GM, Azhar S. Changes in insulin receptor tyrosine kinase activity associated with metformin treatment of type 2 diabetes. Diabetes Metab. 1995;21:274-80.
4. Diamanti-Kandarakis E, Kouli C, Tsianatelli T, Berglele A. Therapeutic effects of metformin on insulin resistance and hyperandrogenism in polycystic ovary syndrome. Eur J Endocrinol. 1998;138:269-74.
5. Moghetti P, Castello R, Negri C, Tosi F, Perrone F, Caputo M, et al. Metformin effects on clinical features, endocrine and metabolic profiles, and insulin sensitivity in polycystic ovary syndrome: a randomized, double-blind, placebo controlled 6-month trial, followed by open, long-term clinical evaluation. J Clin Endocrinol Metab. 2000;85:139-46.
6. Velázquez EM, Mendoza S, Hamer T, Sosa F, Glueck CJ. Metformin therapy in polycystic ovary syndrome reduces hyperinsulinemia, insulin resistance, hyperandrogenemia, and systolic blood pressure, while facilitating normal menses and pregnancy. Metabolism. 1994;43:647-654.
7. Nestler JE, Jakubowicz DJ. Decreases in ovarian cytochrome P450c17a activity and serum free testosterone after reduction in insulin secretion in women with polycystic ovary syndrome. N Engl J Med. 1996;335:617-23.
8. De Leo V, Musacchio MC, Morgante G, Piomboni P, Petraglia F. Metformin treatment is effective in obese teenage girls with PCOS. Hum Reprod. 2006; 21:2252-6.
9. De Leo V, la Marca A, Ditto A, Morgante G, Cianci A. Effects of metformin on gonadotropin-induced ovulation in women with polycystic ovary syndrome. Fertil Steril. 1999;72:282-5.
10. Nestler JE, Jakubowicz DJ, Evans WS, Pasquali R. Effects of metformin on spontaneous and clomiphene-induced ovulation in the polycystic ovary syndrome. N Engl J Med. 1998; 338:1876-80.
11. Chou KH, von Eye Corleta H, Capp E, Spritzer PM. Clinical, metabolic and endocrine parameters in response to metformin in obese women with polycystic ovary syndrome: a randomized, double-blind and placebo-controlled trial. Horm Metab Res. 2003;35:86-91.
12. Glueck CJ, Wang P, Fontaine R, Tracy T, Sieve-Smith L. Metformin-induced resumption of normal menses. Metabolism. 1999;48:511-9.
13. Glueck CJ, Wang P, Fontaine R, Tracy T, Sieve-Smith L. Metformin to restore normal menses in oligo-amenorrheic teenage girls with polycystic ovary syndrome (PCOS). J Adolesc Health. 2001; 29:160-9.
14. Morin-Papunen L, Vauhkonen I, Kolvinen R, Martikainen HK. Metformin therapy improves the menstrual pattern

- with minimal endocrine and metabolic effects in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 1998;69:691-6.
15. Velázquez E, Acosta A, Mendoza SG. Menstrual cyclicity after metformin therapy in polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol.* 1997;90:392-5.
  16. Khorram O, Helliwell JP, Katz S, Bonpane CM, Jaramillo L. Two weeks of metformin improves clomiphene citrate induced ovulation and metabolic profiles in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2006; 85:1448-51.
  17. Vandermolen DT, Ratts VS, Evans WS, Stovall DW, Kauma SW, Nestler JE. Metformin increases the ovulatory rate and pregnancy rate from clomiphene citrate in patients with polycystic ovary syndrome who are resistant to clomiphene citrate alone. *Fertil Steril.* 2001; 75:310-5.
  18. Lord JM, Flight IH, Norman RJ. Insulin-sensitizing drugs (metformin, troglitazone, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiroinositol) for polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(3):CD003053.
  19. Velazquez EM, Mendoza SG, Wang P, Glueck CJ. Metformin therapy is associated with a decrease in plasma plasminogen activator inhibitor-1, lipoprotein (a), and immunoreactive insulin levels in patients with de polycystic ovary syndrome. *Metabolism.* 1997; 46:454-7.
  20. Morin-Papunen L, Rautio K, Ruokonen A, Hedberg P, Puukka M, Tapanainen JS. Metformin reduces C-reactive protein levels in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:4649-54.
  21. Baillargeon JP, Jakubowicz DJ, Iuorno MJ, Jakubowicz S, Nestler JE. Effects of metformin and rosiglitazone, alone and in combination, in non obese women with polycystic ovary syndrome and normal indices of insulin sensitivity. *Fertil Steril.* 2004;82:893-902.
  22. Scheen AJ. Clinical pharmacokinetics of metformin. *Clin Pharmacokinet.* 1996;30:359-371.
  23. Arslanian SA, Lewy V, Danadian K, Saad R. Metformin therapy in obese adolescents with polycystic ovary syndrome and impaired glucose tolerance: amelioration of exaggerated adrenal response to adrenocorticotropin with reduction of insulinemia/insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:1555-9.
  24. Ibañez L, Diamantino-Nardi J, Potau H, Saenger P. Premature adenarche normal variant or forerunner of adult disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91:2888-91.
  25. Ibañez L, Valls C, Ferrer A, Rodriguez-Hierro F, de Zegher F. Sensitization to insulin induces ovulation in non obese adolescents with anovulatory hyperandrogenism. *Endocrin Rev.* 2000;21:671-96.
  26. Ibañez L, Potau N, Ferrer A, Rodriguez-Hierro F, Marcos MV, et al. Anovulation in eumenorrheic, non obese adolescent girls born small for gestational age: insulin sensitization induces ovulation, increases lean body mass, and reduces abdominal fat excess, dyslipidemia, and subclinical hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:5702-5705.
  27. Ibañez L, Ong K, Valls C, Marcos MV, Dunger DB, de Zegher F. Metformin treatment to prevent early puberty in girls with precocious pubarche. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91:2888-91.
  28. Ibañez L, de Zegher. Flutamide-metformin plus an oral contraceptive (OC) for young women with polycystic ovary syndrome: switch from third- to fourth-generation OC reduces body adiposity. *Hum Reprod.* 2004;19:1725-7.
  29. Ibañez L, de Zegher F. Low-dose flutamide-metformin therapy for hyperinsulinemic hyperandrogenism in nonobese adolescents and women. *Fertil Steril.* 2006; 86 Suppl 1:S24-5.
  30. Ibañez L, de Zegher F. Flutamide-metformin plus ethynodiol-drospirenone for lipolysis and antiatherogenesis in young women with ovarian hyperandrogenism: the key role of metformin at the start and after more than one year of therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:39-43.
  31. Pasquali R, Gambineri A, Biscotti D, Vicennati V, Gagliardi L, Colitta D, et al. Effect of long-term treatment with metformin added to hypocaloric diet on body composition, fat distribution, and androgen and insulin levels in abdominally obese women with and without polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:2767-74.
  32. Gilbert C, Valois M, Koren G. Pregnancy outcome after first-trimester exposure to metformin: a meta-analysis. *Fertil Steril.* 2006; 86:658-63.
  33. Jakubowicz DJ, Iuorno MJ, Jakubowicz S, Roberts KA, Nestler JE. Effects of metformin on early pregnancy loss in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87:524-49.
  34. Glueck CJ, Phillips H, Cameron D, Sieve-Smith L, Wang P. Continuing metformin throughout pregnancy in women with polycystic ovary syndrome appears to safely reduce first-trimester spontaneous abortion: a pilot study. *Fertil Steril.* 2001;75:46-52.
  35. Goldenberg N, Wang P, Loftspring M, Sherman A. Metformin during pregnancy reduces insulin, insulin resistance, insulin secretion, weight, testosterone and development of gestational diabetes: prospective longitudinal assessment of women with polycystic ovary syndrome from preconception throughout pregnancy. *Hum Reprod.* 2004;19:510-21.
  36. Glueck CJ, Wang P, Kobayashi S, Phillips H, Sieve-Smith L. Metformin therapy throughout pregnancy reduces the development of gestational diabetes in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2002; 77:520-5.
  37. Checa MA, Requena A, Salvador C, Tur R, Callejo J, Espinosa JJ, et al. Reproductive Endocrinology Interest Group of the Spanish Society of Fertility. Insulin-sensitizing agents: use in pregnancy and as therapy in polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update* 2005; 11: 375-90.
  38. Yki-Jarvinen H. Thiazolidinediones. *N Engl J Med.* 2004; 351:1106-18.
  39. Azziz R, Ehrmann D, Legro RS, Whuitcomb RW, Hanley R, Troglitazone Study Group. Troglitazone improves ovulation and hirsutism in the polycystic ovary syndrome: a multicenter, double blind, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:1626-32.
  40. Arlt W, Auchus RJ, Miller WL. Thiazolidinediones but not

- metformin directly inhibit the steroidogenic enzymes P450c17 and 3beta-hydroxysteroid dehydrogenase. *J Biol Chem.* 2001; 276:16767-71.
41. Dunaif A, Scott D, Finegood D, Quintana B, Whitcomb R. The insulin-sensitizing agent troglitazone improves metabolic and reproductive abnormalities in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81:3299-306.
  42. Hasegawa I, Murakawa H, Suzuki M, Yamamoto Y, Kurabayashi T, Tanaka K. Effect of troglitazone on endocrine and ovulatory performance in women with insulin resistance-related polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 1999;71:323-7.
  43. Parulkar AA, Pendergrass ML, Granda-Ayala R, Lee TR, Fonseca VA. Nonhypoglycemic effects of thiazolidinediones. *Ann Intern Med.* 2001; 134:61-71.
  44. Paradisi G, Steinberg HO, Shepard MK, Hook G, Baron AD. Troglitazone therapy improves endothelial function to near normal levels in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88:576-80.
  45. Sepilian V, Nagamani M. Effects of rosiglitazone in obese women with polycystic ovary syndrome and severe insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:60-5.
  46. Ghazeeri G, Kutten WH, Bryer-Ash M, Haas D, Ke RW. Effect of rosiglitazone on spontaneous and clomiphene citrate-induced ovulation in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2003; 79:562-6.
  47. Zheng Z, Li M, Lin Y, Ma Y. Effect of rosiglitazone on insulin resistance and hyperandrogenism in polycystic ovary syndrome. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* 2002;37:271-3.
  48. Baillargeon JP, Jakubowicz DJ, Iuorno MJ, Jakubowicz S, Nestler JE. Effects of metformin and rosiglitazone, alone and in combination, in nonobese women with polycystic ovary syndrome and normal indices of insulin sensitivity. *Fertil Steril.* 2004; 82: 893-902.
  49. Tarkun I, Cetinarslan B, Tureman E, Sahin T, Canturk Z, Komsuoglu B. Effect of rosiglitazone on insulin resistance, C-reactive protein and endothelial function in non-obese young women with polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol.* 2005; 153: 115-21.
  50. Belli SH, Graffigna MN, Oneto A, Otero P, Schurman L, Levalle OA. Effect of rosiglitazone on insulin resistance, growth factors, and reproductive disturbances in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2004; 81:624-9.
  51. Cataldo NA, Abbasi F, McLaughlin TL, Basina M, Fechner PY, Giudice LC, et al. Metabolic and ovarian effects of rosiglitazone treatment for 12 weeks in insulin-resistant women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 2006; 21:109-20.
  52. Rautio K, Tapanainen JS, Ruokonen A, Morin-Papunen LC. Endocrine and metabolic effects of rosiglitazone in overweight women with PCOS: A randomized placebo-controlled study. *Hum Reprod.* 2006;21:1400-7.
  53. Guido M, Romualdi D, Suriano R, Giuliani M, Costantini B, Apa R, et al. Effect of pioglitazone treatment on the adrenal androgen response to corticotrophin in obese patients with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 2004;19:534-9.
  54. Romualdi D, Guido M, Ciampelli M, Giuliani M, Leoni F, Perri C, et al. Selective effects of pioglitazone on insulin and androgen abnormalities in normo- and hyperinsulinaemic obese patients with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 2003; 18:1210-8.
  55. Brettenthaler N, De Gaylor C, Huber PR, Keller U. Effect of the insulin sensitizer pioglitazone on insulin resistance, hyperandrogenism, and ovulatory dysfunction in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89: 3835-40.
  56. Ortega-Gonzalez C, Luna S, Hernandez L, Crespo G, Aguayo P, Arteaga-Troncoso G, et al. Responses of serum androgen and insulin resistance to metformin and pioglitazone in obese, insulin-resistant women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:1360-5.
  57. Elkind-Hirsch KE. Thiazolidinediones for the therapeutic management of polycystic ovary syndrome: Impact on metabolic and reproductive abnormalities. *Treat Endocrinol.* 2006;5:171-87.
  58. Diamanti-Kandarakis E, Katsikis I, Piperi C, Alexandraki K, Panidis D. Effect of long-term orlistat treatment on serum levels of advanced glycation end-products in women with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2007;66:103-9.
  59. Duleba AJ, Banaszewska B, Spaczynski RZ, Pawelczyk L. Simvastatin improves biochemical parameters in women with polycystic ovary syndrome: results of a prospective, randomized trial. *Fertil Steril.* 2006; 85:996-1001.

## TRATAMIENTO DEL SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO. ANTICONCEPTIVOS ORALES

Dr. Manuel Cabrera, Dra. Indira Centeno

Asistente: Dr. Nilfran Nottola

El hiperandrogenismo, una de las características cardinales del síndrome de ovario poliquístico (SOP), es directamente responsable de muchos síntomas clínicos y alteraciones metabólicas. Existe evidencia de un círculo vicioso entre insulino resistencia y exceso de andrógenos, que puede perpetuar las anormalidades metabólicas, reproductivas y endocrinas de estas pacientes<sup>(1,2)</sup>.

Por lo anterior, la atenuación del hiperandrogenismo, es de importancia fundamental en la terapia de esta condición; no sólo para controlar las manifestaciones clínicas, sino también para intervenir en la probable etiopatogenia del síndrome. De allí, que una de las opciones terapéuticas específicas sea el uso de los anticonceptivos orales (ACOs), porque estos juegan un papel crucial en el manejo de la anovulación crónica y sus posibles complicaciones (trastornos menstruales, hiperplasia endometrial, carcinoma endometrial, etc.), así como las consecuencias clínicas del hiperandrogenismo (hirsutismo, acné, seborrea y alopecia).

Los ACOs actúan de varias formas en el control del hiperandrogenismo.

El componente estrogénico estimula la producción hepática de globulina transportadora de esteroides sexuales (SHBG), lo cual conlleva a una disminución de la testosterona libre.

Las progestinas disminuyen la liberación

hipotalámica de hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) y la secreción hiperreactiva de LH, lo que da lugar a una disminución de la síntesis ovárica de andrógenos<sup>(3)</sup>. Adicionalmente, ciertas progestinas con actividad antiandrogénica demostrada, actúan directamente en la célula blanco (en mayor o menor grado de acuerdo a la potencia intrínseca), y se unen de forma competitiva a los receptores androgénicos<sup>(4,5)</sup> inhibiendo la 5 alfa reductasa en piel<sup>(6)</sup>.

Finalmente, la combinación de estrógenos y progestágenos en los ACOs, suprime la secreción de gonadotropinas hipofisarias, lo que da lugar a una reducción de la producción de andrógenos. De igual manera, se ha observado una reducción en la secreción de andrógenos adrenales, producto de una disminución plasmática de ACTH<sup>(7)</sup>.

Los ACOs constituyen el tratamiento de primera línea para el hirsutismo. La elección del ACO es importante, debido a que muchas progestinas poseen efectos androgénicos variables. Las 4 progestinas con propiedades antiandrogénicas son, en orden de mayor a menor potencia: acetato de ciproterona (ACP), dienogest (DNG), drospirenona (DRSP) y acetato de clormadinona (ACM)<sup>(5,8)</sup>. Éstas ejercen su efecto, por varios mecanismos:

- Se unen al receptor de dihidrotetosterona (DHT) en el citoplasma del folículo piloso y así impiden su llegada al núcleo.

- Inhiben la 5 alfa reductasa, con reducción de la producción de DHT.
- Inhiben la producción de gonadotropinas y reducen la esteroidogénesis.

ACP solo y en combinación con EE ha sido considerado por más de tres décadas como tratamiento de primera línea en hiperandrogenismo<sup>(9)</sup>.

Clormadinona desarrollado como progestina en la década de los 60, ha sido utilizada en los últimos años en combinación con EE como anticonceptivo; al evaluar su efecto antiandrogénico en comparación con la combinación EE/LNG no se encontraron cambios mayores en los niveles de andrógenos, pero se reportó una diferencia significativa en la mejoría clínica del acné<sup>(10)</sup>.

Dienogest progestina híbrida desarrollada en la década de los 90, exhibe actividad antiandrogénica inferior a ACP, pero superior al resto de las progestinas antiandrogénicas conocidas. Su combinación con EE sólo ha sido utilizada en Europa, no existe mayor experiencia publicada<sup>(11)</sup>.

Drospirenona la más recientemente desarrollada, es un derivado de la 17 α espironolactona, además de su acción antiandrogénica, es la única con actividad antimineralocorticoide a dosis clínica<sup>(12)</sup>.

Los ACOs de baja dosis (menos de 50 µg de EE) son tan efectivos en la disminución de la testosterona libre, como los de altas dosis<sup>(13,14)</sup>, y producen una respuesta clínica similar; incluso los que contienen levonorgestrel (LNG), derivado de la 19 nor-testosterona, con ciertas propiedades androgénicas<sup>(14,15)</sup>, pero a baja dosis.

Formulaciones de ACOs con desogestrel, gestodeno y norgestimato, están asociadas a un incremento mayor en SHBG y una disminución significativa en la testosterona libre; por lo que, teóricamente, esos productos, deberían ser más efectivos en el tratamiento del hirsutismo. Sin embargo, un estudio comparativo

entre dos ACOs de segunda y tercera generación (levonorgestrel vs. desogestrel) no evidenció diferencias clínicas en cuanto a la gradación de hirsutismo entre ellos<sup>(16)</sup>.

La combinación EE/DRSP demostró, en un estudio piloto, beneficios en los signos clínicos y bioquímicos del hiperandrogenismo gracias a su actividad antiandrogénica, sin evidencia de deterioro significativo en los parámetros metabólicos, lo que pudo deberse a su actividad antimineralocorticoide<sup>(17)</sup>.

Todos los ACOs, a través de su mecanismo de acción, llevan a una respuesta clínica similar en el tiempo<sup>(3)</sup>. A pesar de que los ACOs, no han sido aprobados por la FDA para el tratamiento del hirsutismo, un gran número de estudios observacionales, no aleatorizados, han reportado una mejoría del mismo<sup>(18)</sup>.

Por otro lado, acné y seborrea representan otras de las manifestaciones clínicas comunes del hiperandrogenismo, pues la producción de sebo está bajo control hormonal de los andrógenos, sea cual sea su origen. La utilización de ACOs que contienen progestina tipo norgestimato, desogestrel, gestodeno, acetato de ciproterona, acetato de clormadinona y drospirenona han demostrado en múltiples trabajos su efecto positivo sobre el desarrollo y la respuesta clínica al tratamiento con estos<sup>(19-23)</sup>. La primera combinación eficaz se obtuvo cuando se asoció un estrógeno y un progestágeno con efecto antiandrogénico (etinil estradiol con acetato de ciproterona)<sup>(24)</sup>.

Cuando se comparan diferentes ACOs contra placebo en el control del acné, existen diferencias importantes en cuanto a su eficacia a favor de los ACOs<sup>(25)</sup>. De las progestinas antes mencionadas, la única que ha sido comparada con ACP en relación con la mejoría del acné fue drospirenona, y se demostró efecto similar e incluso superior a la anterior, en pacientes con acné leve y moderado<sup>(26)</sup>.

Con base en lo anteriormente expuesto, son claros los beneficios que nos ofrecen los

anticonceptivos orales para el manejo de la anovulación crónica y sus consecuencias, así como para el hiperandrogenismo y sus expresiones clínicas.

Los ACOs de altas dosis ( $\geq 50 \text{ mg}$ ) incrementan el riesgo de insulino resistencia, por lo que su uso debe evitarse en mujeres anovulatorias con sobrepeso. Sin embargo, ACOs de baja dosis tienen poco efecto sobre el metabolismo de carbohidratos (insulina y glucosa), por lo cual la mayoría de las pacientes hiperinsulinémicas, hiperandrogénicas, responden de manera satisfactoria a estos<sup>(27)</sup>. Estudios de larga data no han demostrado que el uso de ACOs en la población general incremente el riesgo de diabetes mellitus tipo 2, tanto en usuarias anteriores ni actuales<sup>(28,29)</sup>. De igual manera, no se ha evidenciado un incremento del riesgo de enfermedades cardiovasculares en antiguas usuarias de ACOs<sup>(30,31)</sup>.

Se ha evaluado el uso de ACOs de baja dosis en pacientes con diagnóstico reciente de diabetes gestacional, sin demostrarse impacto adverso; en aquellas mujeres con diabetes insulino dependiente, el uso de ACOs de baja dosis no condujo a deterioro del perfil lipídico, de marcadores bioquímicos para enfermedades cardiovasculares, y no se evidenció incremento en retinopatía ni nefropatía<sup>(32,33)</sup>.

En pacientes obesas con insulinorresistencia, un estudio prospectivo de 10 años de duración, documentó un deterioro de la tolerancia a la glucosa e hiperinsulinemia en el grupo de pacientes quienes no usaron ACOs, en contraste con una discreta mejoría de dichos parámetros en las usuarias de ACOs<sup>(34)</sup>. Sin embargo, un trabajo de pequeña muestra reportó deterioro discreto de la tolerancia glucosada en este grupo de pacientes<sup>(35)</sup>.

En pacientes con hiperinsulinemia y SOP, la respuesta a metformin + flutamida, ha sido mejor en comparación con el uso de ACOs solos. Sin embargo, estudios recientes han sugerido que la respuesta a niveles de adipon-

ectina, hiperresistencia vascular ovárica, y adiposidad central en las pacientes usuarias de metformin, y flutamida, no desmejora en usuarias de anticonceptivos que contengan drospirenona<sup>(36-38)</sup>. Más aún, en pacientes con elevación adicional de cifras de aldosterona, la utilización de ACO con efecto antimineralo-corticoide debería considerarse<sup>(39)</sup>.

Adicionalmente, un estudio piloto reportó mejoría en pacientes con SOP usuarias de ACO con la adición de simvastatina, tanto en los parámetros clínicos como metabólicos, así como una disminución significativa, en cuanto a factores de riesgo cardiovascular<sup>(40)</sup>.

## CONCLUSIONES

- La mejor terapia de mantenimiento para regularizar el ciclo menstrual y evitar las consecuencias de la anovulación crónica, son los ACOs.
- Los ACOs están indicados en pacientes con hirsutismo, acné moderado y/o severo, seborrea.
- No existen evidencias de aumento de resistencia a la insulina ni riesgo de diabetes en usuarias de ACOs de baja dosis
- En pacientes con otras terapias para SOP, debe considerarse el uso de ACOs si se debe o desea evitar el embarazo.

## REFERENCIAS

1. Moguello P. Use of antiandrogens as therapy for women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2006 Jul;86 Suppl 1:S30-1.
2. Lobo R. Choice of treatment for women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2006;86 Suppl 1:S22-S23.
3. Speroff L, Fritz MA. Hirsutism. En: Speroff L, Fritz MA, editores. *Clinical gynecologic endocrinology and infertility*. Philadelphia-USA: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.p.499-530.
4. Ruchhoeft EZ, Elkind-Hirsch KE, Malinak R. Pituitary function is altered during the same cycle in women with polycystic ovary syndrome treated with continuous or cyclic oral contraceptives or a gonadotropin-releasing hormone agonist. *Fertil Steril*. 1996;66:54-60.

5. Schindler AE. Antiandrogenic progestin for treatment of signs of androgenisation and hormonal contraception. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2004;112:136-41.
6. Cassidenti DL, Paulson RJ, Serafini P, Stanczyk FZ, Lobo RA. Effects of sex steroids on skin 5 alpha reductase activity in Vitro. *Obstet Gynecol.* 1991; 78:103-7.
7. Wild RA, Umstot ES, Andersen RN, Givens JR. Adrenal function in hirsutism. II. Effect of an oral contraceptive. *J Clin Endocrinol Metab.* 1982;54:676-681.
8. Ehrmann DA. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med.* 2005;352:1223-36.
9. Van der Spuy ZM, le Roux PA. Acetato de ciproterona para el hirsutismo (Revisión Cochrane traducida). En la biblioteca Cochrane Plus, 2005 Número 2. Oxford: Update Software Ltd.
10. Worrel I, Arp W, Zahradník HP, Andreas JO, Binder N. Acne resolution rates: Results of a single-blind, randomized, controlled, parallel phase III trial with EE/CMA (Belara®) and EE/LNG (Micogynon®). *Dermatology.* 2001;203:38-44.
11. Rozenbaum H. Pharmacology of progesterone and related compounds: dydrogesterone and norpregnane derivatives. *Menopause Review* 2001; VI: 17-28.
12. Rosenbaum P, Schmidt W, Helmerhorst FM, Wuttke W, Rossmanith W, Freundl F, et al. Inhibition of ovulation by a novel progestogen (drospirenone) alone or in combination with ethynodiol. *Eur J Contracept Reprod Health Care.* 2000;5:16-24.
13. Van der Vange N, Blankestijn MA, Kloosterboer HJ, Haspels AA, Thijssen JHH. Effects of seven low-dose combined oral contraceptives on sex hormone binding globulin, corticosteroid binding globulin, total and free testosterone. *Contraception.* 1990;45:345-52.
14. Lemay A, Dewailly SD, Grenier R, Huard J. Attenuation of mild hyperandrogenic activity in postpuberal acne by a triphasic oral contraceptive containing low doses of ethynodiol and d.l-norgestrel. *J Clin Endocrinol Metab.* 1990;71:8-14.
15. Palatsi R, Hirvensalo E, Liukko P, Malmharju T, Mattila L, Riihilauma P, et al. Serum total and unbound testosterone and sex hormone binding globulin (SHBG) in female acne patients treated with two different oral contraceptives. *Acta Derm Venereol.* 1984; 64:517-523.
16. Breitkopf DM, Rosen Mitchell P, Young SL, Nagamani M. Efficacy of second versus third generation oral contraceptives in the treatment of hirsutism. *Contraception.* 2003;67:349-53.
17. Guido M, Romualdi D, Giuliani R, Suriano L, Selvaggi L, Apa R, et al. Drosipronone for the treatment of hirsute women with polycystic ovary syndrome: A Clinical, endocrinological metabolic pilot study. *J. Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89: 2817-23.
18. ACOG. Polycystic ovary syndrome. ACOG practice bulletin. 2002; 100:1389-1402.
19. Awojou AO, Gallo MF, Grimes DA, Garner SE. Pildoras anticonceptivas combinadas orales para el tratamiento del acné (Revisión Cochrane traducida) En: La Biblioteca Cochrane Plus 2005 Número 2. Oxford update Software Ltd.
20. Lucky A, Henderson TA, Olson WH, Robisch DM, Lebwohl M, Swinyer LJ. Effectiveness of norgestimate and ethynodiol in treating moderate acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 1997;37:746-54.
21. Redmond GP, Olson WH, Lippman JS, Kafrissen ME, Jones TM, Jorizzo JL. Norgestimate and ethynodiol in the treatment of acne vulgaris: a randomized, placebo-controlled trial. *Obstet Gynecol* 1997;89:615-22.
22. Vartiainen M, de Gezelle H, Broekmeulen CJ. Comparison of the effect on acne with a combiphasic desogestrel containing oral contraceptive and a preparation containing ciproterone acetate. *Eur J Contraception Reprod Health Care.* 2001;6:46- 53.
23. Charoenvisal C, Thalipisutkul Y, Pinjaroen S, Krisanapan O, Benjawang W, Koster A, et al. Effects on acne of two oral contraceptives containing desogestrel and ciproterone acetate. *Int J Fertil Menopausal Stud.* 1996;41:423-9.
24. Calaf-Alsina J, Rodriguez-Espinosa J, Cabero-Roura A, Lent-Paoli O, Mora-Brugues J, Esteban-Altirriba J. Effects of a ciproterone containing oral contraceptive on hormonal levels in polycystic ovarian disease. *Obstet Gynecol.* 1987;69:255-8.
25. Awojou AO, Gallo MF, Grimes DA, Garner SE. Pildoras anticonceptivas combinadas orales para el tratamiento del acné (Revisión Cochrane traducida) En: La Biblioteca Cochrane Plus 2005 Número 2. Oxford update Software Ltd.
26. Van Vliet WA, van Hasselen CW, van Zuuren EJ, Gerlinger C, Heithecker R. The effect of 2 combined oral contraceptives containing either drospirenone or ciproterone acetate on acne and seborrhea. *Cutis.* 2002;69(4 Suppl):2-15.
27. Azziz R. The hiperandrogenic-insulin resistant acanthosis nigricans syndrome: therapeutic response. *Fertil Steril.* 1994;61: 570-2.
28. Duffy TJ, Ray R. Oral contraceptive use: prospective follow-up of women with suspected glucose intolerance. *Contraception.* 1984; 30:197-208.
29. Hannaford PC, Kay R. Oral contraceptive and diabetes mellitus. *Br Med J.* 1989;299:1315-6.
30. Stampfer MJ, Willett WC, Colditz GA, Speizer FE, Hennekens CH. Past use of oral contraceptives and cardiovascular disease: a meta-analysis in the context of the nurse's health study. *Am J Obstet Gynecol.* 1990;163:285-91.
31. Colditz GA. Oral contraceptive use and mortality during 12 years of follow -up: The Nurses Health study. *Ann Intern Med* 1994;120:821-6.
32. Kjos SL, Shoupe D, Douyan S, Friedman RL, Bernstein GS, Mestman JH, et al. Effect of low dose oral contraceptives on carbohydrate and lipid metabolism in women with recent gestacional diabetes: results of a controlled, randomized, prospective study. *Am J Obstet Gynecol.* 1990;163:1822-7.
33. Petersen KR, Skouby SO, Sidelmann J, Molsted-Petersen L, Jespersen J. Effects of contraceptive steroids on cardiovascular risk factors in women with insulin – dependent diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol.* 1994; 171:400-5.

34. Pasquali R, Gambineri A, Anconetani B, Vicennati V, Colitta D, Caramelli F, et al. The natural history of the metabolic syndrome in young women with the polycystic ovary syndrome and the effect of long-term oestrogen-progestogen treatment. *Clin Endocrinol*. 1999;50:517-27.
35. Nader S, Riad-Gabriel MG, Saad M. The effect of a desogestrel-containing oral contraceptive on glucose tolerance and leptin concentrations in hyperandrogenic women. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997; 82: 3074-7.
36. Ibañez L, Zegher F. Ethinylestradiol-drospirenone, flutamide-metformin, or both for adolescents and women with hyperinsulinemic hyperandrogenism: Opposite effects on adipocytokines and body adiposity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:1592-7.
37. Ibañez L, Valls C, Cabré S, Zegher F. Flutamide-Metformin plus ethinylestradiol-drospirenone for lipolysis and antiatherogenesis in young women with ovarian hyperandrogenism: the role of early, low-dose flutamide. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:4716-20.
38. Ibañez L, Zegher F. Flutamide-Metformin plus an oral contraceptive (OC) for young women with polycystic ovary syndrome: switch from third to fourth generation OC reduces body adiposity. *Hum Reprod*. 2004;19:1725-7.
39. Casella T, Palomba S, Tauchmanova L, Manguso F, Di Biase S, Labella D, et al. Serum aldosterone concentration and cardiovascular risk in women with polycystic ovarian syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;11:4395-400.
40. Banaszewska B, Pawelezyk L, Spaczynski R, Dziura J, Duleba A. Effects of simvastatin and oral contraceptive agent on polycystic ovary syndrome: prospective randomized cross-over trial. *J Clin Endocrin Metab*. 2007;92(2):456-61.

## TRATAMIENTO DEL SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO. ANTIANDRÓGENOS

Dr. Franklin Abian  
Asistente: Dr. Nilfran Nottola

### ACETATO DE CIPROTERONA

El acetato de ciproterona es un esteroide derivado de la 17  $\alpha$  hidroxiprogesterona con acción progestacional, antiandrogénica y acción débil como glucocorticoide; por su efecto antigonadotrópico, también reduce la producción ovárica de andrógenos, y tiene una vida media prolongada por su acumulación en el tejido adiposo.

La ciproterona exhibe su potente efecto antiandrogénico por inhibición competitiva del enlace de la dihidrotestosterona (DHT) a su receptor en el citoplasma, en consecuencia, bloquea el efecto intracelular de la DHT<sup>(1)</sup>.

#### Administración

El régimen secuencial inverso, o también llamado terapia antiandrogénica cíclica, consiste en administrar de 50 a 100 mg de acetato de ciproterona, en el día 5 a 15 del ciclo y administrar la combinación de etinil estradiol (EE2) + ACP 2 mg en los días 5 a 25 del ciclo. El sangrado se espera luego del día 25 como es habitual. Dado que es un fármaco potente las dosis pueden variar entre 25 y 50 mg inicialmente, e ir titulando de acuerdo con la respuesta clínica<sup>(2,3)</sup>.

La administración de 2 mg en combinación con 35  $\mu$ g de EE2 (anticonceptivo oral) en mujeres con síndrome de ovario poliquístico

(SOP) es efectiva para reducir el acné y el hirsutismo<sup>(4-6)</sup>, no empeora la resistencia a la insulina<sup>(7)</sup>, pero aumenta la concentración de triglicéridos<sup>(8)</sup> y puede causar trombosis venosa similar a los otros anticonceptivos orales<sup>(9)</sup>.

Perfil de seguridad: categoría clase D.

### ESPIRONOLACTONA

Es un diurético inhibidor de la aldosterona, inhibe competitivamente la unión de los andrógenos a su receptor<sup>(10)</sup>. Estudios clínicos prospectivos han mostrado su eficiencia en las manifestaciones clínicas del hiperandrogenismo sin cambios favorables de las anomalías metabólicas<sup>(11)</sup>. A pesar de que con dosis de 200 mg diario se logra una reducción del grosor del vello, la mayoría de los autores recomiendan el uso de 100 mg/día para minimizar los efectos colaterales<sup>(12,13)</sup>.

#### Efectos adversos

Los más frecuentes son trastornos menstruales caracterizados por manchado intermitente hasta sangrado, esto se debe principalmente a un efecto sobre el enlace de la progesterona sobre el endometrio, que mejora al disminuir la dosis o combinado con anticonceptivos orales (ACO); congestión mamaria, náuseas y mareos menos frecuentes. Estos últimos se pueden evitar al agregar las dosis en

forma progresiva y con las comidas. Hipotensión postural y calambres musculares son otros eventos adversos. Debe evitarse la ingesta exagerada de alimentos que contengan potasio y/o suplementos de potasio.

Perfil de seguridad: clase C.

### FLUTAMIDA

Es un agente no esteroideo, antagonista competitivo de la unión de andrógenos a su receptor<sup>(14)</sup>; sin embargo, también disminuye la síntesis y el metabolismo de los andrógenos<sup>(15)</sup> y tiene efectos beneficiosos adicionales como es la reducción de la grasa visceral y mejoría de las anomalías lipídicas<sup>(16-21)</sup>. El efecto antiandrógénico se logra con dosis que oscilan entre 62,5–250 mg<sup>(22-24)</sup>.

### Efectos adversos

Después de varios meses de tratamiento puede ocurrir toxicidad hepática<sup>(25)</sup> por lo cual, durante su uso debe vigilarse la función hepática. Se ha descrito aumento de la sequedad de la piel, posiblemente por su efecto sobre las glándulas sebáceas. Algunos trabajos señalan aumento de peso.

Perfil de seguridad: clase D.

### FINASTERIDA

Este medicamento<sup>(26)</sup> inhibe la conversión de la testosterona a su forma activa, la DHT por inhibir competitivamente la isoenzima tipo 2 de la 5 α reductasa. A pesar de que en la piel se expresa, predominantemente, la isoenzima tipo 1, la selectividad enzimática a dosis terapéutica no es absoluta. A dosis de 2,5-5 mg es eficaz para el tratamiento del hirsutismo y la alopecia androgénica, y es comparable a la obtenida con espironolactona o flutamida.

La finasterida ha sido estudiada, administrada como monoterapia y combinada con ACO. En las mediciones realizadas en condiciones basales y postratamiento, sólo se modificaron la DHT la cual disminuyó y el glucurónido de

androstenediol. El resto de las hormonas medidas no tuvo un cambio significativo.

Perfil de seguridad. Aunque se ha usado como monoterapia, es pertinente señalar que no recomendamos esta indicación dado que este fármaco está en la categoría X de la FDA por los que consideramos su uso asociado a anticonceptivos.

### CONCLUSIONES

1. La eficacia antiandrógénica en estudios comparativos no ha demostrado superioridad en eficacia clínica de ninguno.
2. La selección debe realizarse con base en el perfil de seguridad y costos.
3. Los antiandrógenos deben usarse junto con métodos anticonceptivos en pacientes con riesgo de embarazo.
4. Toda paciente en tratamiento con antiandrógenos debe ser monitorizada periódicamente.
5. Toda paciente con mala respuesta clínica a tratamiento con antiandrógenos debe ser evaluada exhaustivamente, para descartar la presencia de neoplasia secretora de andrógenos.
6. La respuesta clínica es relativamente lenta, por lo que se requiere al menos 6 meses de tratamiento.

### REFERENCIAS

1. Helfer EL, Rose LI. Drug therapy for hirsutism. Am Fam Physician. 1987;36:196-8.
2. Hammerstein J, Meckies J, Leo-Rosserg I, Moltz L, Zielske F. Use of cyproterone acetate (CPA) in treatment of acne, hirsutism and virilism. J Steroid Biochem. 1975;6:827-36.
3. Garner PR, Poznanski N. Treatment of severe hirsutism resulting from hyperandrogenism with the reverse sequential cyproterone acetate regimen. J Reprod Med. 1984;29:232-6.
4. Golland IM & Elstein ME. Results of an open one-year study with Diane-35 in women with polycystic ovarian syndrome. Ann NY Acad Sci. 1993;687:263-71.
5. van Wayjen RG, van den Ende A. Experience in the long-term treatment of patients with hirsutism and/or acne with cyproterone acetate-containing preparations: efficacy, metabolic and endocrine effects. Exp Clin Endocrinol Diab. 1995;103:241-51.

6. Sahin Y, Dilber S, Kelestimur F. Comparison of Diane 35 and Diane 35 plus finasteride in the treatment of hirsutism. *Fertil Steril.* 2001;75:496-500.
7. Harborne L, Fleming R, Lyall H, Sattar N, Norman J. Metformin or antiandrogen in the treatment of hirsutism in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:4116-23.
8. Mastorakos G, Koliopoulos C, Creatsas G. Androgen and lipid profiles in adolescents with polycystic ovary syndrome who were treated with two forms of combined oral contraceptives. *Fertil Steril.* 2002;77:919-27.
9. Seaman HE, de Vries CS, Farmer RD. Venous thromboembolism associated with cyproterone acetate in combination with ethinyl estradiol (Dianette): observational studies using the UK General Practice Research Database. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2004;13:427-36.
10. McMullen GR, Van Herle AJ. Hirsutism and the effectiveness of spironolactone in its management. *J Endocrinol Invest.* 1993;16:925-32.
11. Ganie MA, Khurana ML, Eunice M, Gupta N, Gulati M, Dwivedi SN, et al. Comparison of efficacy of spironolactone with metformin in the management of polycystic ovary syndrome: an open-labeled study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:2756-62.
12. Lee O, Farquhar C, Toomath R, Jepson R. Spironolactone versus placebo or in combination with steroids for hirsutism and/or acne. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;CD000194.
13. Messina M, Manieri C, Biffignandi P, Massuchetti C, Novi RF, Molinatti GM. Antiandrogen properties of spironolactone. Clinical trial in the management of female hirsutism. *J Endocrinol Invest.* 1983;6:23-7.
14. Simard J, Luthy I, Guay J, Belanger A, Labrie F. Characteristics of interaction of the anti-androgen flutamide with the androgen receptor in various target tissues. *Mol Cel Endocrinol.* 1986;44:261-70.
15. Cusan L, Dupont A, Belanger A, Tremblay RR, Manhes G, Labrie F. Treatment of hirsutism with the pure anti-androgen flutamide. *J Am Acad Dermatol.* 1990;23:462-9.
16. Gambineri A, Pelusi C, Genghini S, Morselli-Labate AM, Cacciari M, Pagotto U, et al. Effect of flutamide and metformin administered alone or in combination in dieting obese women with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol.* 2004;60:241-249.
17. Labrie F. Mechanism of action and pure antiandrogen properties of flutamide. *Cancer.* 1993;72:3816-27.
18. Ayub M, Levell MJ. Inhibition of rat testicular 17 hydroxylase and 17, 20 lyase activities by anti-androgens (Flutamide, Hydroxyflutamide, RU23908, Cyproterone acetate) in vitro. *J Steroid Biochem.* 1987;28:43-7.
19. Fukushima DK, Levin J, Kream J, Freed SZ, Whitmore WF, Hellman L, et al. Effect of flutamide on cortisol metabolism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1978;47:788-91.
20. Charmandari E, Johnston A, Honour JW, Brook CG, Hindmarsh PC. Treatment with flutamide decreases cortisol clearance: implications for therapy in congenital adrenal hyperplasia. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2002;15:235-9.
21. Marcondes JA, Minnani SL, Luthold W, Wajchberg BL, Samoilik E, Kirschner MA. Treatment of hirsutism in women with flutamide. *Fertil Steril.* 1992;57:543-7.
22. Van Hecken A, Depre M, Schwartz JL, Tjandramaga TB, Winchell GA, De Lepeleire I, et al. Plasma concentrations and effect on testosterone metabolism after single doses of MK-0434, a steroid 5 alpha-reductase inhibitor, in healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol.* 1994;46:123-6.
23. Couzinet B, Pholsena M, Young J, Schaison G. The impact of a pure anti-androgen (flutamide) on LH, FSH, androgens and clinical status in idiopathic hirsutism. *Clin Endocrinol.* 1993;39:157-62.
24. Fruzzetti F, De Lorenzo D, Ricci C, Fioretti P. Clinical and endocrine effects of flutamide in hyperandrogenic women. *Fertil Steril.* 1993;60:806-13.
25. Wysowski DK, Freiman JP, Tourtelot JB, Horton ML. Fatal and nonfatal hepatotoxicity associated with flutamide. *Ann Intern Med.* 1993; 118: 860-864.
26. Moghetti P, Castello R, Magnani CM, Tosi F, Negri C, Armanini D, et al. Clinical and hormonal effects of the 5 alpha-reductase inhibitor finasteride in idiopathic hirsutism. *J Clin Endocrinol Metab* 1994, 79:1115-21.

## TRATAMIENTO DEL SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO. INDUCTORES DE OVULACIÓN

Dr. Juan Carlos Álvarez

Asistente: Dr. Nilfran Nottola

### INTRODUCCIÓN

La efectividad de los inductores de la ovulación en las pacientes con el síndrome de ovario poliquístico (SOP) puede resultar diversa y controvertida, y, además, convertirse en un verdadero reto para el médico tratante. Esto se explica dada la respuesta antagonista que observamos en este tipo de pacientes, que nos puede conllevar a 3 situaciones distintas: 1. Un desarrollo folicular óptimo; 2. Una nula o baja respuesta; o, 3. Una respuesta exagerada, lo que a su vez, trae como consecuencia complicaciones como el síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO) y el embarazo múltiple. Por otro lado, pareciera que el éxito de los inductores ovulatorios, en ocasiones, dependerá del tratamiento previo o de la corrección de las alteraciones endocrinas del SOP, lo que nos compromete a insistir en la estrecha relación que, en estos casos, debe imperar entre el ginecólogo, el endocrinólogo y el nutricionista. Finalmente, hay que tener presente que el 75 % de las mujeres con SOP sufren de infertilidad<sup>(1)</sup> y, por tanto, cuando la estimulación ovárica sea con fines reproductivos, ante todo, debe descartarse cualquier otra causa de infertilidad, y comprobar que existe adecuada permeabilidad tubárica en la mujer y normalidad espermática en el hombre.

### PASOS PREVIOS A LA INDUCCIÓN

En caso de que exista asociación del SOP con obesidad y/o hiperinsulinismo, se recomienda previamente dirigir tratamientos enfocados hacia 2 situaciones:

- 1) Cambios en el estilo de vida. Está demostrado que la reducción del 5 % o más del peso corporal puede coadyuvar a la aparición de ovulaciones espontáneas<sup>(2-4)</sup>.
- 2) Manejo del hiperinsulinismo. El uso de medicamentos para reducir la resistencia periférica a la insulina y sus efectos en mejorar la función ovulatoria han sido ampliamente descritos<sup>(5)</sup>. El más usado es la metformina. Numerosas series han demostrado que dosis de 1 500 a 2 550 mg por día, han restablecido ciclos ovulatorios en el 78 % al 96 % de las pacientes en 6 meses<sup>(6)</sup>.

En la base de datos de Cochrane, encontramos que en el año 2003, el empleo de metformina como monoterapia en pacientes infériles con SOP, reportó, en la mayoría de los estudios, una disminución de los niveles séricos de testosterona, un aumento en la frecuencia de ovulaciones hasta 3,9 veces mayor que comparada con placebo ( $P > 0,001$ ) y un incremento de 2,8 veces en la tasa de embarazo. También se señala como beneficios la prevención de diabetes gestacional y de pre-

eclampsia en estas pacientes. En nuestro país, existen grupos pioneros en su empleo que avalan su uso<sup>(7,8)</sup> que, además, han demostrado su efectividad en la reducción de las tasas de aborto<sup>(9)</sup>.

Otros fármacos para mejorar la resistencia a la insulina como la rosiglitazona y pioglitazona no deben ser utilizados en pacientes infériles por su potencial teratogenicidad, clasificadas como drogas clase C en el embarazo<sup>(1,6)</sup>.

#### CITRATO DE CLOMIFENO

Considerado aún, como la primera elección terapéutica de inducción en SOP. Su acción de tipo antiestrogénica, se fundamenta en la unión a los receptores hipotalámicos estrogénicos, desplaza así al estrógeno endógeno del receptor, anula el "feed-back" e incrementa la secreción de GnRH y, con ello, la de LH y FSH<sup>(10)</sup>. Esto estimula secundariamente el crecimiento folicular rumbo a la ovulación. Sin embargo, aunque el 90 % de las mujeres logran su ovulación con este medicamento, es bien conocido que tan solo un 15 % de ellas alcanza el embarazo<sup>(11)</sup>, debido quizás, al efecto antiestrogénico que empeora las condiciones para la implantación embrionaria, de allí que algunos autores sugieran la administración de estrógenos exógenos para contrarrestar este efecto.

La terapia con clomifeno se debe individualizar y se inicia entre el tercer o quinto día de cada ciclo, sea una menstruación espontánea o inducida, a dosis de 100 mg diarios durante 5 días continuos. Si no hay respuesta, se podrá elevar la dosis hasta un máximo de 200 mg diarios y hasta por 7 días, sin que esto influya en el incremento de los embarazos múltiples<sup>(12)</sup>. Deberá realizarse un monitoreo del crecimiento folicular ecográfico transvaginal cada 3 ó 4 días para luego completar la estimulación ovárica con la administración de una dosis de hCG urinaria en presentación de 5 000 UI o recombinante 250 µg cuando los folículos

alcancen un tamaño entre 18 a 20 mm y los niveles de estradiol sérico sean mayores de 250 pg/mL, 36 horas después de su aplicación se dará lugar a la ovulación. Es importante destacar que, en pacientes con hiperinsulinemia, la tasa de embarazo se incrementa al usar terapia combinada con metformina de 70 % vs. 30 % con el uso de clomifeno solo<sup>(6)</sup>. Cuando se emplea el clomifeno como inductor de la ovulación, es recomendable el uso de progesterona micronizada vía vaginal (100 mg cada 12 horas) como soporte de la fase lútea.

Otro fármaco antiestrogénico es el tamoxifeno, que se dosifica entre 20 a 80 mg diarios durante 7 días, se inicia siempre desde el tercer día de cada ciclo<sup>(13)</sup>. Ha demostrado tasas de ovulación y embarazos similares al clomifeno en estudios comparativos<sup>(14)</sup>.

Recientemente, se están empleando los inhibidores de la aromatasa (Letrozol ®), como estimulante para la inducción de la ovulación<sup>(15)</sup>. Su ventaja radica en que igualmente estimula el desarrollo folicular, pero sin los efectos adversos sobre el moco y el endometrio por no tener acción antiestrogénica. Su dosis es de 2,5 mg diarios entre los días 3 y 7 de cada ciclo.

#### GONADOTROPINAS

Son el siguiente paso ante el fracaso de estimulación con clomifeno<sup>(16)</sup>, aunque incrementa el desarrollo folicular múltiple mediante el reclutamiento de un mayor número de folículos antrales con el consiguiente aumento de ovocitos fertilizables. A pesar de este riesgo, algunos autores postulan que el uso de gonadotropinas se justifica cuando el clomifeno ha fallado a dosis de 100 a 150 mg diarios por 5 días, hasta 6 ciclos de estimulación<sup>(17)</sup>.

Son diversos los procedimientos asociados a los protocolos de inducción de la ovulación con gonadotropinas. Todo dependerá de la complejidad del tratamiento y del éxito o fracaso de cada uno. Se postulan niveles de baja complejidad, como el coito programado y la

inseminación artificial, y de alta complejidad como la fertilización *in vitro*.

Clásicamente se han empleado 3 tipos de protocolos:

1. Inicio con dosis bajas y aumento progresivo ("Step up").
2. Inicio con altas dosis y disminución progresiva ("Step down").
3. Inicio con dosis bajas y fijas (pauta lenta).

Todos estos protocolos ameritan un estricto seguimiento clínico (con control del inicio de síntomas y signos de la hiperestimulación ovárica), de laboratorio (mediante el monitoreo de los niveles de estradiol sérico y progesterona) y ecográfico (medición de crecimiento folicular).

En nuestra práctica, empleamos el protocolo de pauta lenta a bajas dosis (37,5–50 UI/día) para pacientes con SOP, al igual que en grandes centros de fertilidad<sup>(2,18)</sup>. Con esto, se persigue el desarrollo monofolicular, y se evita el SHO y el embarazo múltiple<sup>(11)</sup>.

Al igual que sucede con el clomifeno, cuando se emplean las gonadotropinas como inductores de la ovulación, también es recomendable el uso de progesterona micronizada vía vaginal (100-200 mg cada 12 horas) como soporte de la fase lútea.

Otras hormonas empleadas en la inducción de la ovulación, son los agonistas (triptotrelin, buserelin, goserelin, histrelin, nafarelin y leuprolide) y antagonistas (cetrorelix y ganirelix) del factor de liberación de gonadotropinas (GnRH), que son sustancias que inhiben la producción de FSH y LH a nivel hipofisario, lo que indica su empleo en el SOP. Sin embargo, su aplicación práctica, está, generalmente, limitada a procedimientos de alta complejidad como la fertilización *in vitro*, y se administran en combinación con las gonadotropinas.

#### **TRATAMIENTO QUIRÚRGICO COMO INDUTOR DE OVULACIÓN**

Han transcurrido varias décadas desde que por primera vez fuese propuesto el abordaje

quirúrgico mediante la resección en cuña bilateral ovárica en pacientes con cuadros amenorreicos y SOP<sup>(24)</sup>, y sin embargo, en la actualidad, con la variante de la perforación o "drilling" ovárico por laparoscopia o guiado por ultrasonido<sup>(19)</sup> pareciera que aún tiene vigencia<sup>(17,20)</sup>.

Su práctica como única forma de tratamiento inductor de la ovulación crea controversias. Existen autores<sup>(21,22)</sup> que describen tasas de embarazo cercanas al 58,8 % luego de su aplicación, mientras que sus retractores<sup>(23)</sup> enfatizan las consecuencias derivadas del abordaje quirúrgico, entre éstas las adherencias posoperatorias tubo-ováricas y el incremento del embarazo ectópico. A ciencia cierta, desconocemos el mecanismo de acción por el cual se logra el retorno de la ciclicidad menstrual con la técnica quirúrgica, pero no cabe duda, que con ello se incrementa la FSH y disminuye de LH, aunque de una forma temporal<sup>(24,25)</sup>.

#### **SÍNDROME DE HIPERESTIMULACIÓN OVÁRICA**

Toda respuesta anormalmente elevada de los ovarios ante un estímulo hormonal es considerada una hiperestimulación ovárica, y es una complicación iatrogénica luego del tratamiento para una inducción de la ovulación, principalmente, en casos de pacientes con SOP que incrementa, además, el riesgo de embarazo múltiple.

Los síntomas de una hiperestimulación leve se presentan 36 horas posteriores a la administración de la hCG. Estos pueden ser náuseas, vómitos, diarrea y dolor abdominal. Progresando a una hiperestimulación moderada con la formación de un tercer espacio con ascitis y distensión abdominal y, finalmente, evolucionará a una hiperestimulación severa cuando se instaura dificultad respiratoria, oliguria, disfunción hepática y hasta la muerte por la aparición de fenómenos tromboembólicos en casos graves de hiperestimulación<sup>(26,27)</sup>.

Se han desarrollado esquemas de tratamiento con la administración de albúmina humana sin que se observen grandes beneficios<sup>(20)</sup> en combinación con tratamiento de esteroides. Si el cuadro es leve o moderado responde a tratamiento sintomático ambulatorio, mientras que de tratarse de casos graves amerita inmediata hospitalización en una unidad de terapia intensiva. Recientemente, se ha llegado al consenso para disminuir el riesgo de hiperestimulación ovárica o de embarazo múltiple mediante la cancelación del ciclo. Se procede a suspender la administración de FSH y hCG cuando se visualizan más de 3 folículos dominantes mayores de 14 mm<sup>(29)</sup> en el día 7 del ciclo o si los niveles de estradiol fuesen superiores a 3 000 pg/mL.

## CONCLUSIONES

Como mencionáramos al principio, el abordaje para una inducción de la ovulación en el SOP es una tarea ardua y con una respuesta, a veces, impredecible. A continuación finalizamos con algunas sugerencias:

1. Consideramos que el inicio exige la aplicación de medidas que conlleven a mejorar las alteraciones hormono-metabólicas de la paciente para luego dar paso a los distintos protocolos de estimulación ovárica con citrato de clomifeno, gonadotropinas, agonistas o antagonistas de la GnRH, según sea el caso.
2. También, es importante tener presente que la inducción con citrato de clomifeno será más exitosa si se combina con metformina<sup>(6,17)</sup>, a dosis de 1 500 a 2 550 mg/día, que podrá ser mantenida durante todo el embarazo<sup>(6,30)</sup>.
3. Debe insistirse en vigilar las manifestaciones clínicas que conlleven a la instauración de un SHO y tomar la decisión prudente de cancelar el ciclo cuando sea necesario. Tengamos siempre presente, que nuestro objetivo primordial en el empleo de inductores de la ovulación, es el desarrollo monofolicular

con un óptimo crecimiento endometrial que allane el camino para la ovulación y la posibilidad de lograr un embarazo.

## REFERENCIAS

1. Homburg R. The management of infertility associated with polycystic ovary syndrome. *Reprod Biol Endocrinol.* 2003;1:109.
2. Vidal C, Fernández M, Simon C, Remohí J. Planteamiento de reproducción en el síndrome de ovario Poliquístico. En: Remohí J, Cobo A, editores. *Manual Práctico de Esterilidad y Reproducción Humana.* Madrid: McGraw Hill;2004.p.15-23.
3. Hamilton L, Dairley D, Kidd D, Watson C. Association of syndrome treated with low dose gonadotropin. *BJOG.* 1992;99:128-131.
4. Kidd DS, Hamilton-Fairley D, Bush A, Anyaoku V, Reed MJ. Improvement in endocrine and ovarian function during dietary treatment of obese women with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol.* 1992;96:105-11.
5. Vergara F, Álvarez JC, Simon C, Remohí J. Metformina y troglitazona en el síndrome de ovarios poliquísticos. *Rev Iber Fértil.* 1999;16:224-6.
6. Nardo LG, Rai R. Metformin therapy in the management of polycystic ovary syndrome: endocrine, metabolic and reproductive effects. *Gynecol Endocrinol.* 2001;15:373-80.
7. Velasquez EM, Acosta A, Mendoza SG. Menstrual cyclicity after metformin therapy in PCOS. *Obstet Gynecol.* 1997;90:392-5.
8. Jakubowicz D, Essah PA, Seppala S. Reduced serum gycodelin and insulin-like growth factor-binding protein-1 in women with polycystic ovary syndrome during first trimester of pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:833-9.
9. Jakubowicz DJ, Luorno MJ, Jakubowicz S, Roberts KA, Nestler JE. Effects of metformin on early pregnancy loss in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:524-49.
10. Fluker MR. Síndrome de los ovarios poliquísticos: la inducción de la ovulación con citrato de clomifeno. *Cuad Med Reprod.* 1998;4:151-62.
11. Lobo RA, Gysler M, March CM, Goebelsmann U, Misell D. Clinical and laboratory predictors of clomiphene citrate. *Fertil Steril.* 1979;37:168-74.
12. Dupon C, Rosenfield R, Cleary R. Sequential changes in total and free testosterone and androstenedione in plasma during spontaneous and clomid-induced ovulatory cycles. *Am J Obstet Gynecol.* 1973;115:478-553.
13. Macklon NS, Imani B, Fawcett BCJM. Optimizing protocols for ovulation induction. En: Shoham Z, Howles CM, Jacobs HS, editores. *Female infertility therapy. Current Practice.* Londres: Martin Dunitz Ltd;1999.p.76-83.
14. Boosanfar R, Jain JK, Mishell DR Jr, Paulson RJ. A prospective randomized trial comparing clomiphene citrate with tamoxifen citrate for ovulation induction. *Fertil Steril.* 2001;75:1024-6.

15. Mitwally MF, Csaper RF. Use of an aromatase inhibitor for induction of ovulation in patients with an inadequate response to clomiphene citrate. *Fertil Steril.* 2001;75:305-9.
16. Schoemaker J. Tratamiento de protocolo largo con bajas dosis de FSH. *Cuad Med Reprod.* 1998;4:163-79.
17. Palomba S, Orio F, Zullo F. Ovulation induction in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2006;86:26-7.
18. Balasch J, Tur R, Alvarez P, Bajo JM, Bosch E, Bruna I, et al. The safety and effectiveness of stepwise and low-dose administration of follicle stimulation hormone in WHO group II anovulatory infertile women: evidence from a large multicenter study in Spain. *J Assisted Reprod Genet.* 1996; 13: 551-6.
19. Zhu WJ, Li XM, Chen XM. Transvaginal, ultrasound-guided, ovarian, interstitial laser treatment in anovulatory women with clomifeno-citrate-resistant polycystic ovary syndrome. *BJOG* 2006;113:810-6.
20. Saleh AM, Khalil HS. Review of nonsurgical treatment and surgical treatment and the role of insulin-sensitizing agents in the management of infertile women with polycystic ovary syndrome. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2004;83:614-21.
21. Donesky BW, Adashi EY. Surgically induced ovulation in the polycystic ovary syndrome: wedge resection revisited in the age of laparoscopy. *Fertil Steril.* 1995;63:439-63.
22. Armar NA, McGarrigle H, Honour JW. Laparoscopic ovarian diathermy in the management of anovulatory infertility in women with polycystic ovaries: endocrine changes and clinical outcome. *Fertil Steril.* 1990;53:45-9.
23. Jacobs HS. Tratamiento quirúrgico del síndrome de ovario poliquístico. *Cuad Med Reprod.* 1998;4:229-37.
24. Gadir AA, Alnaser HM, Mowafi RS, Shaw RW. The response of patients with polycystic ovarian disease to human menopausal gonadotropin therapy after ovarian electrocautery or a luteinizing hormone-releasing hormone agonist. *Fertil Steril.* 1992; 57:309-13.
25. Campo S. Ovulatory cycles, pregnancy outcome and complications after surgical treatment of polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol Surv.* 1998;53:297-308.
26. Abramov Y, Elchalal U, Schenker JG. Febrile morbidity in severe and critical ovarian hyperstimulation syndrome: a multicenter study. *Hum Reprod.* 1998;13:3128-31.
27. Navot D, Bergh PA, Laufer N. Ovarian hyperstimulation syndrome on novel reproductive technologies: prevention and treatment. *Fertil Steril.* 1992; 58: 249-61.
28. Bellver J, Muñoz E, Ballesteros A. Intravenous albumin does not prevent moderate-severe ovarian hyperstimulation syndrome in high-risk IVF patients: a randomized controlled study. *Hum Reprod.* 2003; 22:83-8.
29. Ordás J. Androgenismos femeninos. En: Vanrell JA, Calaf J, Balasch J, Viscasillas P, editores. *Fertilidad y Esterilidad Humanas*, Barcelona: Masson-Salvat;1992.p.149-66.
30. Khattab S, Mohsen IA, Foutouh IA, Ramadan A, Moaz M, Al-Inany H. Metformin reduces abortion in pregnant women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol* 2006;22:680-4.

## TRATAMIENTO DEL SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO MANEJO DERMATOLÓGICO

Dr. Francisco González  
Asistente: Dr. Nilfran Nottola

Las manifestaciones cutáneas de la hiperandrogenemia en pacientes con síndrome de ovario poliquístico (SOP) son: hirsutismo, acné, piel oleosa (seborrea), alopecia androgenética, obesidad y, menos frecuentemente, acantosis nigricans.

### HIRSUTISMO

Se define como el crecimiento excesivo del vello corporal terminal en mujeres, en áreas anatómicas donde el desarrollo de los folículos depende de la estimulación androgénica; se clasifica en leve, moderado y grave<sup>(1)</sup>. La prevalencia de hirsutismo en SOP es variable, reportándose del 40 %-92 %<sup>(2)</sup>.

El hirsutismo es la manifestación cutánea más frecuente en pacientes con SOP y se considera el síntoma cardinal por exceso de andrógenos.

El tratamiento del hirsutismo debe abordarse desde 3 puntos de vista: tratamiento sistémico, tópico y cosmético.

#### a. Tratamiento sistémico

Múltiples son las alternativas que se disponen para el control del hirsutismo en pacientes con SOP: anticonceptivos orales (ACO), metformina, antiandrógenos; ver capítulos correspondientes.

La espironolactona está indicada en hiperandrogenismo de origen ovárico, en casos de

SOP, mejora los resultados al administrarse en combinación con ACO<sup>(3)</sup>. La dosis más utilizada es de 100-200 mg/día, por vía oral.

La flutamida se indica, principalmente, en el hiperandrogenismo funcional ovárico y en el hirsutismo idiopático; actúa como un antiandrógeno puro<sup>(4)</sup>.

Ha demostrado ser eficaz en casos de hirsutismo moderado a grave con respuesta rápida y en 4 de cada 5 pacientes que no responden a espironolactona o dexametasona<sup>(5)</sup>. La dosis es de 250 mg/día por vía oral. Dosis mayores deben ser manejadas por el especialista.

La finasterida se utiliza sobre todo en casos de hirsutismo idiopático en pacientes que no toleran o no aceptan otras opciones terapéuticas, a dosis de 5 mg/día por vía oral. Como efectos adversos tenemos alteraciones del ciclo menstrual, por lo que se aconseja asociarlo con ACO. La asociación con EE/ACP ha demostrado una mejoría importante del hirsutismo a los 12 meses de tratamiento vs. EE/ACP solo<sup>(6)</sup>.

La bicalutamida es un antiandrógeno puro no esteroideo utilizado en el tratamiento del cáncer de próstata. Se han descrito hepatitis tóxicas con su empleo a dosis elevadas. Su uso a dosis de 25 mg/día parece ser seguro en el tratamiento del hirsutismo<sup>(7)</sup>.

### b. Tratamiento tópico

Eflornitina. Inhibidor irreversible de la ornitina-decarboxilasa, enzima esencial para la división celular rápida en el folículo pilosebáceo. Tratamiento tópico, indicado principalmente en el hirsutismo facial y para evitar los efectos adversos de otros tratamientos sistémicos<sup>(8)</sup>. No disponible en Venezuela.

Finasterida. El uso en hirsutismo relacionado con SOP es limitado; la vía tópica está en estudio, principalmente en el tratamiento del hirsutismo facial<sup>(9)</sup>.

### c. Medidas cosméticas

Las medidas cosméticas tienen su indicación en el tratamiento del hirsutismo relacionado con SOP como terapia complementaria. Entre los más utilizados y eficaces tenemos la electro-lijis y el láser<sup>(10)</sup>; otros métodos tradicionales como la cera, afeitado, cremas depilatorias también son utilizados.

## SEBORREA. ACNÉ

La seborrea se define como hiperproducción de sebo, cuya expresión clínica es variable, desde la presencia de un cutis brillante hasta la presencia de escamas costras, untuosas amarillentas, sobre base eritematosa que se localiza en las áreas seborréicas; esto es debido al aumento del volumen de las glándulas sebáceas.

El acné es una enfermedad multifactorial que afecta al folículo pilo sebáceo. Tiene diferentes expresiones clínicas y en su etiopatogenia debemos considerar la interacción de los siguientes factores: 1) hipersecreción de sebo; 2) queratinización folicular anormal; 3) *Propinobacterium acnes*; y, 4) inflamación<sup>(11-13)</sup>; todos estos eventos ocurren en un paciente con un influjo hormonal androgénico importante, con predisposición genética de carácter poligénico así como por diversos factores exógenos.

Se sospecha que una mujer con acné presente anormalidad endocrina: 1) con inicio del acné en forma abrupta; 2) cuando existen fallas en la respuesta con la terapia conven-

cional; o, 3) cuando se presenta una paciente con acné con otros signos de hiperandrogenismo<sup>(14)</sup>.

En estudios realizados en mujeres con acné se ha encontrado datos de SOP hasta en el 45 % de los casos<sup>(15)</sup>.

El tratamiento de la mujer con acné, debido a que éste está relacionado en gran parte con hiperandrogenismo, obliga a realizar pruebas complementarias específicas, como la ecografía y a determinaciones de valores hormonales plasmáticos.

La estrategia terapéutica del acné en la mujer tiene connotaciones específicas.

### 1. Tratamiento tópico

Va dirigido al control de los factores etiopatogénicos excepto la hipersecreción de sebo.

a. Retinoides tópicos. Actúan sobre la queratinización anormal, la proliferación celular y también tienen efecto antiinflamatorio; su indicación primordial es el acné comedónico.

Los más utilizados son: ácido retinoico en concentraciones del 0,025 % al 0,1 %, adapalene, e isotretinoína tópica<sup>(16-19)</sup>.

b. Antibióticos tópicos. Se utilizan con el fin de controlar al *P. acnes* en el infrainfundíbulo. Los agentes más utilizados son la eritromicina en concentraciones del 1 % al 4% y clindamicina.

Peróxido de benzoilo. Se utiliza en concentraciones del 2,5 % al 10 %, actúa como antiinflamatorio y antibacteriano por sus efectos sobre *P. acnes*; su indicación primordial es el acné inflamatorio leve y moderado. Puede combinarse con otros tratamientos tópicos y en las formas más severas con tratamiento sistémico<sup>(20,21)</sup>.

### 2. Tratamiento sistémico

a. Antibióticos sistémicos. El mecanismo de acción de los antibióticos está poco claro y se sugiere, además del efecto antibacteriano, un efecto antiinflamatorio pues disminuye la quimiotaxis de los neutrófilos, la formación

de granuloma<sup>(22)</sup> y modifica las vías del complemento.

Su indicación es el acné inflamatorio y debe complementarse con tratamiento tópico.

Los antibióticos más utilizados son: tetraciclina 1g diario, doxiciclina 100 a 200 mg/día, minociclina 100 mg /día, limecciclina a dosis inicial de 300 mg /día<sup>(24)</sup>.

El tratamiento varía en cuanto a su duración y se pueden utilizar por varias semanas. Todos pueden originar resistencia bacteriana.

Efectos adversos. Evitarlas en el tercer mes de embarazo (que afecta los dientes de un feto en desarrollo)<sup>(25)</sup>, en madres lactantes y niños menores de 10 años. Trastornos gástricos<sup>(26)</sup> y candidiasis vaginal son las más frecuentes, y menos frecuentes las hematológicas<sup>(25)</sup> y neurológicas.

Con minociclina se han reportado casos de fotosensibilidad<sup>(27)</sup> y hepatitis severa<sup>(25)</sup>.

La eritromicina es poco utilizada, y es efectiva a dosis de 1 g/ día. Los efectos adversos más frecuentes son gastrointestinales.

b. ACO y antiandrógenos: ver capítulos correspondientes.

c. Isotretinoína oral. La isotretinoína ácido 13 cis retinoico, es un derivado del retinol.

Su mecanismo de acción es selectivo sobre la glándula sebácea, disminuye la sebogénesis y la proliferación de *P. acnes*, inhibe la queratinización folicular alterada y posee acción antiinflamatoria; tiene acción anti-androgénica en las glándulas sebáceas, disminuye la 5 α reductasa de los andrógenos precursores<sup>(28,29)</sup>.

Su indicación formal es en los casos de acné nódulo quístico severo, también se utiliza en el acné inflamatorio moderado a severo que no responda a tratamiento convencional y en las formas de acné con secuelas psicológicas y acné fulminans. La dosis diaria es 0,5 a 1 mg/kg de peso corporal, y la dosis total acumulada varía entre 120-150 mg/kg de

peso corporal<sup>(30)</sup>.

Efectos adversos. La más importante es la teratogenicidad y las más frecuentes son la xerosis en piel y mucosas, cefalea, fatiga, artralgias, epistaxis, y alteración transitoria de lípidos y transaminasas<sup>(31,32)</sup>.

### ALOPECIA ANDROGENÉTICA

Es un pobre marcador de hiperandrogenismo y su prevalencia en SOP es baja; se presenta como una alopecia no cicatricial que afecta el corno y respeta la región occipital y frontal<sup>(33)</sup>.

Tanto los andrógenos ováricos como los suprarrenales han sido implicados<sup>(34)</sup>.

### ACANTOSIS NIGRICANS

Se caracteriza por la presencia de placas hiperpigmentadas, verrugosas ocasionalmente pruriginosas localizadas, predominantemente, en la nuca, axilas, pliegues antecubitales, ingles y superficie dorsal de dedos; también puede afectar párpados, vulva, labios y mucosa oral.

Existen varios tipos: maligna, benigna, sindrómica y acantosis nigricans asociada a obesidad. La acantosis no maligna es muy frecuente en pacientes con resistencia a la insulina y se observa como marcador de la enfermedad; menos frecuentemente, se relaciona con hiperandrogenismo y SOP<sup>(35-37)</sup>.

### CONCLUSIONES

El tratamiento del hirsutismo debe abordarse desde 3 puntos de vista:

- Tratamiento sistémico: ACO, antiandrógenos.
- Tratamiento tópico. Eflornitina. Finasteride.
- Medidas cosméticas. Electrolisis, láser y otros métodos tradicionales (cera, afeitado, cremas depilatorias).

Tratamiento del acné y seborrea:

- Tratamiento tópico.  
Retinoides tópicos: ácido retinoico, adapaleno e isotretinoína tópica.

- Antibióticos tópicos:** eritromicina, clindamicina, peróxido de benzoilo.
- b. **Tratamiento sistémico**
- Antibióticos sistémicos (tetraciclinas, doxiciclina, limeciclina y minociclina)**
- ACO.
- Antiandrógenos.**
- Isotretinoína oral.**

## REFERENCIAS

- Hatch R, Rosefield RL, Kim MH, Tredway D. Hirsutism: implications, etiology, and management. *Am J Obstet Gynecol.* 1981;140:815-30.
- Lowenstein EJ. Diagnosis and management of the dermatologic manifestations of the polycystic ovary syndrome. *Dermatol Ther.* 2006;19:210-23.
- Spironolactone versus placebo or in combination with steroids for hirsutism and/or acne. *Cochrane Database Sist. Rev* 2001;4.
- Cusan L, Dupont A, Bélanger A, Tremblay RR, Manhes G, Labrie F. Treatment of hirsutism with the pure antiandrogen flutamide. *J Am Acad Dermatol.* 1990; 23:462-9.
- Fruzzetti F, De Lorenzo D, Ricci C, Fioretti P. Clinical and endocrine effects of flutamide in hyperandrogenic women. *Fertil Steril.* 1993;60:806-13.
- Sahin Y, Dilber S, Kelestimur F. Comparison of Diane 35 and Diane 35 plus finasteride in the treatment of hirsutism. *Fertil Steril.* 2001;75:496-500.
- Casals G, Castelo-Branco C. Evaluación clínica y terapéutica del hirsutismo. *Piel.* 2002;17:428-36.
- Balfour JA, McClellan K. Topical eflofithine. *Am J Clin Dermatol.* 2001;2:197-201.
- Lucas KJ. Finasteride cream in hirsutism. *Endocr Pract.* 2001;7:5-10.
- Clayton WJ, Lipton M, Elford J, Rustin M, Sherr L. A randomized controlled trial of laser treatment among hirsute women with polycystic ovary syndrome. *Br J Dermatol.* 2005;152:986-92.
- Haider A., Shaw J. Treatment of acne vulgaris. *JAMA.* 2004; 292: 726- 35.
- Piquero J, y col. Acné, manejo racional. 3<sup>a</sup> Edición. Caracas: Editorial Corpográfica; 2000
- Downie M, Guy R, Kealey T. Advances in sebaceous gland research: potential new approaches to acne management. *Int J Cosmet Sci.* 2004;26:291-311.
- Pérez Gil A, Sánchez Conejo-Mir J. Aspectos diferenciales del acné en la mujer. *Piel.* 2001;16:284-9.
- Shaw JC. Acne: effect of hormones on pathogenesis and management. *Am J Clin Dermatol.* 2002;3:571-8.
- Webster GF, Berson D, Stein LF, Fivenson DP, Tanghetti EA, Ling M. Efficacy and tolerability of once-daily tazarotene 0.1% gel versus once-daily tretinoin 0.025% gel in the treatment of facial acne vulgaris: a randomized trial. *Cutis.* 2001; 67: 4-9.
- Leyden J, Lowe N, Kakita L, Draeger Z. Comparison of treatment of acne vulgaris with alternate-day applications of tazarotene 0.1% gel and once-daily applications of adapalene 0.1%. *Cutis.* 2001;67:10-6.
- Shalita A, Weiss JS, Chalker DK, Ellis CN, Greenspan A, Katz HI, et al. A comparison of the efficacy and safety of adapalene gel 0.1% and tretinoin gel 0.025% in the treatment of acne vulgaris: a multicenter trial. *J Am Acad Dermatol.* 1996; 34: 482-5.
- Lucky AW, Cullen SI, Jarratt MT, Quigley JW. Comparative efficacy and safety of two 0.025% tretinoin gels: results from a multicenter double-blind, parallel study. *J Am Acad Dermatol.* 1998;38:17-23.
- Kligman AM. Tratamiento del acné. Parte III: Antibacterianos. *Cutis.* 1995;56:315-6.
- Piquero Martín J. Acné en Dermatología. Rondón Lugo AJ, editor. Caracas. 1995.
- Lee O, Farquhar C, Toomath R, Jepson R. Spironolactone versus placebo or in combination with steroids for hirsutism and/or acne. *Cochrane database of Systematic Reviews* 2000; CD000194.
- Hubbell CG, Hobbs ER, Rist T, White Jr JW. Efficacy of minocycline compared with tetracycline in treatment of acne vulgaris. *Arch Dermatol.* 1982;118:989-92.
- Cunliffe WJ, Grosshans E, Belaich S, Meynadier J, Thomas L. A comparison of the efficacy and safety of lymecycline and minocycline in patients with moderately severe acne vulgaris. *Br J Dermatol.* (in press).
- Cunliffe WJ. Evolution of a strategy for the treatment of acne. *J Am Acad Dermatol.* 1987;16:591-9.
- Piquero-Martín J. Cuándo y qué se espera de la terapia sistémica del acné. *Derm Venez.* 1992;30:93-94. .44, 1999.
- Rabe T, Kowald A, Ortmann J, Rehberger-Schneider S. Inhibition of skin 5 alpha-reductase by oral contraceptive progestins in vitro. *Gynecol Endocrinol.* 2000; 14:223-30.
- Rademaker M, Wallace M, Cunliffe W, Simpson NB. Isotretinoin treatment alters steroid metabolism in women with acne. *Br J Dermatol.* 1991;124:361-364.
- Boudou P, Chivot M, Vexiau P, Soliman H, Villette JM, Julien R, et al. Evidence for decreased androgen 5 α reduction in skin and liver of men with severe acne after 13-cis-retinoic acid treatment. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994;78:1064-9.
- White GM. Acne therapy. Disease-a-month: DM 1999;45:301-30.
- White GM, Chen W, Yao J, Wolde-Tsadik G. Recurrence rates after the first course of isotretinoin. *Arch Dermatol.* 1998;134: 376-8.
- Hurwitz S. Acne vulgaris: its pathogenesis and management. *Adolescent Med.* 1990;1:301-14.
- Fauser B. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary disease (PCOS). *Hum Reprod.* 2003;19:41-7.
- Fraser IS, Kovacs G. Current recommendations for the diagnostic evaluation and follow-up of patients presenting with symptomatic polycystic ovary syndrome. *Best*

- Pract Res Clin. 2004;18:813-23.
- 35. Khan CR, Flier JS, Bar RS, Archer JA, Gorden P, Martin MM, et al. The syndromes of insulin resistance and acanthosis nigricans: insulin receptor disorders in man. *N Engl J Med.* 1976;294:739-45.
  - 36. Barbieri RL, Smith S, Ryan KJ. The role of hyperinsulinemia in the pathogenesis of ovarian hyperandrogenism. *Fertil Steril.* 1988; 50: 197-212.
  - 37. Dunaif A, Green G, Phelps RG, Lebwohl M, Futterweit W, Lewy L. Acanthosis nigricans, insulin action, and hyperandrogenism: clinical, histological, and biochemical findings. *J Clin Endocrinol Metab.* 1991;73:590-5.

## VADEMECUM

PRINCIPIO ACTIVO	NOMBRES COMERCIALES®	TIPO DE PROGESTÁGENO. ACO DE BAJA DOSIS	
		PROGESTÁGENO	NOMBRE COMERCIAL®
Metformina	Glaornil, Glucofage, Metformina Ck, Glucaminol, Diaformina, Dimefor		
Rosiglitazona	Avandia		
Rosiglitazona+ metformina	Avandamet	Acetato ciproterona	Diane, Dixie
Pioglitazona	Actos	Norgestimato	Ortrel
Orlistat	Xenical	Clormadinona	Belara
Acetato de ciproterona	Androcur, Ciproterona, Asoteron	Gestodeno	Gynera
Espironolactona	Aldactone, Spiroctan, Tenadal	Desogestrel	Marvelon, Mipil
Flutamida	Etaconil, Eulexin	Gestodeno	Minulet
Finasterida	Proscar, Finast, Propecia	Drospirenona	Yasmin
Bicalutamida	Casodex, Calutol	Gestodeno	Harmonet
Clomifeno	Clomifeno, Serofene, Clomid	Desogestrel	Mercilon, Mipil
Tamoxifeno Gynatam	Nolvadex, Taxus,	Levonorgestrel	Alesse
Gonadotropina coriônica	Pregnyl, Profasi, Gonacor, Ovidrel	Gestodeno	Minesse, Mirelle
Ácido retinoico	Betarretin		
Adapaleno	Diferrin		
Isotretinoína	Roaccutan		

## Instrucciones a los autores

La Revista Venezolana de Radiobiología y Radioterapia (RVRB) publica editoriales, revisores, artículos originales, resúmenes, comunicaciones breves, notas dirigidas al editor e informaciones. El trámite para la aceptación de una carta de presentación en la que se enumera la información que parte de todos los autores, la RVRB haber sido publicado anteriormente en haber sido citado debidamente en relación a otra revista, un resumen al Editor Jefe de la RVRB. El envío puede ser realizada por correo electrónico mediante adjuntar a que corresponda al Editor Jefe de la RVRB, apartado 123, Miraflores Venezuela. Los trabajos obtendrán la aceptación de la carta de presentación, el original y su correspondiente con el resto completo del ensamblaje. El Comité Editorial se reserva el derecho de hacer correcciones menores a una mayor uniformidad, claridad y coherencia del contenido el texto de la revista.

Figure 1. The effect of the number of clusters on the classification accuracy.

El manejo de la muestra es crucial, debe presentarse a doble ciego, con bases científicas.

La primera página contendrá el título del artículo, nombre y apellido de los autores y su affiliación institucional. El resto de la página deberá estar en inglés, salvo el título, abstracto, introducción, conclusión y referencias que deben ser en español.

However, following offering, the investment firm's own performance continues to fall further. In contrast, the firms which have been able to maintain their initial performance over time, have done so by shifting their focus away from the original investment.

Although it is now widely accepted that such an approach is appropriate, there is still considerable debate about how best to implement it.

Consequently, the question is: how much more information can we gain from our programs. In particular, I am interested in determining how far the ultimate short-period forecasted confidence. Additionally, we do not expect much to be gained from classical time series (i.e. linear or multiplicative), even in those applications that present the underlying data exhibiting the mentioned short-period oscillations. Interestingly, different types of nonparametric models have been proposed in literature (e.g., hidden or Bayesian models). They are often more appropriate for time series that exhibit non-Gaussian-like behavior. In this work, we propose to apply "classical" forecasting methods (i.e., exponential smoothing) to predict the short-period oscillations over long horizons and to compare the resulting forecasts with those obtained by other time series models and to use methods that avoid traditional parametric assumptions for specifying prior distributions of parameters (Posterior Bayesian methods).

Estimaciones que consideran objetivos, metas, indicadores, resultados, conclusiones.

Este número se divide en tres secciones de 30 páginas cada una: Investigación y análisis metodológico, Casos Clínicos (investigación), Discusión y Referencias Bibliográficas. Por tanto el número consta de 90 páginas.

That being the case, the first evaluation has failed to gather data on children from many different backgrounds, and it is not clear whether the results can be generalised.

últimos resultados han sido superados, según el orden de ejecución. Se deben observar los resultados de la revisión seguramente en los próximos tres o cuatro meses.

**Artículo de revisión:** *Aplicaciones y limitaciones del enzima de la lactosa fosfataasa en el diagnóstico prenatal de las alteraciones del metabolismo sanguíneo y sus posibles causas*. *Resumen:* Beatriz C. Hidalgo [P. Daigle B.] *Correspondencia:* Beatriz C. Hidalgo, Facultad de Medicina, Universidad de Valencia, Avda. Blasco Ibáñez 12, 46100 Burjassot (Valencia), España.

**Armenia skin cancer during the early 1990s: regulatory issues revisited** World Health Organization. "International control and research strategies for the 1990s: memorandum from a WHO meeting." *Bull World Health Organiz* 1993;71(1):1-23.

**Kodama T.** Pathologic anatomy of rectal neoplasia in Chagasic disease. Proceedings of the International meeting of the Istituto Nazionale Internazionale di Gastroenterologia, Rio de Janeiro. 1982:82-181.

Lillebaum, *Antibodies and Immunity*; Stern, *Principles of Immunology*, an introduction to molecular and cellular principles of immune response. 6th ed., New York: Harper and Row, 1974, 31-111.

**Lia Caputo** da Silva Pimentel L, Souza RSC. Polimorfo propriedades de tecidos e suas implicações. In: Reis e Souza WdA, Souza L (eds). *Biologia, fisiologia e patofisiologia de tecidos*. Petrópolis, RJ: Vozes, 1994, vols. I e II.

Kolman, a decision support system. National Center for Health Services Research, Health technology assessment report, 1994, Rockville, Maryland. National Center for Health Services Research, 1993. (24 July publication no. HFR-93-007). Available from: National Technical Information Service, Springfield, VA, USA.

**Stellman S, Gokhale P, Baker TI.** An early fragment from Central Nepal. In: *Journal of the Royal Anthropological Institute*. Royal Anthropological Institute of Great Britain and Ireland; 2010. Available at: <http://www.jraonline.net/jra/article/16/1/1/10000>. Accessed 10 October 2016.

ANSWER

Whitman, who has been his teacher, is still his teacher, in daily respects, in every-day existence of him and the God within me is present. Whitman's art of life is like a child's artistic culture in childhood; and when you consider the history of other methods of life you will see how the Whitman method stands alone. Whitman, Anna, and myself, we three are of Whitman. The significance of my life is that the mind can develop through the Whitman method.

Además habrá que establecer la primera vez que se requiere una intervención en el tránsito de los datos producida por el terminal receptor al que se aplica.

Unidades de medicina deportiva las unidades del Sistema Integrado PDI.