

# SÍNDROME DE OVARIOS POLIQUÍSTICOS

Carlos Escobar Gónima

## INTRODUCCIÓN

Un poco más de siete décadas han transcurrido desde la descripción original de Irving Stein y Michael Leventhal de la condición mórbida que hoy conocemos como Síndrome de Ovarios Poliquísticos (**SOP**) y aún se está lejos de entender completamente su historia natural y su fisiopatogenia. Tradicionalmente había sido visto como un problema esencialmente ginecológico, pero hoy adquiere singular importancia luego de que Burghen, Gibson y otros (1980) encontraran su relación con la resistencia a la insulina, circunstancia que obliga a verlo como una alteración metabólica con repercusiones a largo plazo en la salud de la mujer afectada.

## DEFINICIÓN Y DIAGNÓSTICO

Como no hay un genotipo específico, un fenotipo definido ni pruebas bioquímicas que lo caractericen plenamente, debe ser entendido como un trastorno heterogéneo, posiblemente de etiología multifactorial, propio de la mujer en edad reproductiva y que circunstancias como raza, genética y estilos de vida, le confieren diferentes expresiones, tanto clínicas como funcionales.

Ha habido varios intentos para unificar criterios que permitan una mejor definición y comprensión del síndrome. En mayo del 2003, un consenso de expertos en la ciudad de Rotterdam, estableció los criterios que si bien hoy son los más aceptados, distan de ser completamente satisfactorios. Los criterios diagnósticos establecidos por el Consenso de Róterdam son:

1. Oligo o anovulación.
2. Signos clínicos o hallazgos bioquímicos de hiperandrogenismo.
3. Ovarios poliquísticos en la ultrasonografía.

El diagnóstico requiere 2 de los 3 criterios mencionados luego de descartar otras causas de hiperandrogenismo.

## EPIDEMIOLOGÍA

Por ser un síndrome heterogéneo, los aspectos epidemiológicos no son bien conocidos. Probablemente su prevalencia esté en el rango de 5 a 7 % de mujeres en edad fértil, lo que lo señala como el trastorno endocrinológico más frecuente de la mujer joven.

Su carácter familiar se ha sospechado desde los primeros informes pero hasta la fecha no se ha podido definir con precisión el componente genético.

Un número significativo de mujeres presentan sobrepeso u obesidad mayor de la esperada en la población general. Mientras que la prevalencia de obesidad es alrededor de 30 % en la población general, en el caso de mujeres con **SOP** la presentan 50% a 75%, de manera que existe una relación directa entre **SOP** y obesidad.

En el 30 a 40 % de los casos se presentan con el tiempo alteraciones en la tolerancia a la glucosa y alrededor de un 10% desarrollan diabetes tipo II

para la cuarta década de la vida, con un riesgo 3 a 7 veces mayor respecto a la población general. La diabetes gestacional igualmente es más frecuente. Según Glueck y colaboradores 20 a 40% de mujeres con **SOP** presentan diabetes gestacional mientras en la población general la frecuencia es de un 3%.

### **SOP Y SÍNDROME METABÓLICO**

En la actualidad el **SOP** debe ser visto como una alteración que en un número apreciable de casos pudiera ser una etapa temprana del Síndrome Metabólico (SM), el cual se expresaría completamente en la edad media de la vida. Apridonidze y Colaboradores encuentran que en mujeres con **SOP** la prevalencia del SM es de un 43%. En su estudio el 91% de los casos tenían al menos una anomalía que define el SM (criterios del NACP); el 69%, 2 o más criterios y solamente un 9% no presentaban alteraciones vistas en el SM, hallazgos independientes del grado de obesidad.

Para Nestler toda mujer con **SOP** debe ser tributaria de búsqueda de criterios del SM con el objeto de prevenir alteraciones a largo plazo como la enfermedad cardiovascular, ya que existe una creciente información al respecto, sin estar suficientemente validada, que sugiere que las mujeres con SOP presentan un riesgo mayor para enfermedad cardiovascular.

### **CARCINOMA DE ENDOMETRIO**

Desde los reportes de Speert (1949) se ha sugerido la relación entre **SOP** y carcinoma de endometrio. Aun cuando recientes reportes no convalidan suficientemente esta asociación, el hecho de que la anovulación del SOP sea la denominada estrógeno persistente, y que la obesidad central y las alteraciones en los hidratos de carbono, frecuentemente vistos en el síndrome, sean factores de riesgo para este carcinoma, obligan a que uno de los objetivos del tratamiento sea garantizar una descamación periódica del endometrio.

### **CARCINOMA DE MAMA Y DE OVARIO**

A la fecha no existe información suficiente que permita confirmar o descartar esta asociación.

### **APNEA OBSTRUCTIVA DEL SUEÑO**

Recientemente se ha reportado que las mujeres con **SOP** presentan durante el sueño períodos de apnea obstructiva con una frecuencia mayor de la esperada exclusivamente por obesidad. El significado de ello está aún por esclarecer.

### **PRECLAMPSIA Y SOP**

Algunos autores (Tiitinem A) en estudios retrospectivos han descrito la asociación entre el antecedente de preeclampsia durante la gestación y la aparición de hiperinsulinemia e hiperandrogenismo con el transcurso del tiempo. La relación de estos hallazgos con el **SOP** aún está por esclarecer.

### **FISIOPATOLOGÍA**

Los siguientes eventos han sido bien establecidos respecto a este síndrome:

- 1.- Alteraciones en la secreción de gonadotropinas hipofisarias.
- 2.- Aumento en la secreción de andrógenos (**As**).
- 3.- Resistencia a la insulina.
- 4.- Morfología ovárica poliquística.

#### **1.- Alteración en la secreción de gonadotropinas hipofisarias**

Existe una alteración en la secreción de gonadotropinas hipofisarias lo cual no parece ser una alteración primaria de la glándula.

Característicamente hay secreción aumentada tanto en amplitud como en frecuencia de los pulsos de **LH**. Para Yen el aumento en la frecuencia de los pulsos de **LH** es la característica más específica del **SOP**, ya que a diferencia de la amplitud de los pulsos, la frecuencia no es modificada por circunstancias como la obesidad, la cual ejerce un efecto negativo sobre la amplitud. El disturbio en la secreción de la **LH** se asocia a una secreción normal o baja de **FSH**. La explicación de esta disociación aún permanece sin ser aclarada suficientemente, pero algunos autores postulan que una alteración en la producción de estrógenos (**Es**), específicamente de estrona, sensibilizaría a la hipófisis para mantener un patrón de respuesta alterado de las gonadotropinas ante el estímulo de **GnRH** hipotalámico.

Los niveles anormalmente elevados de **LH** en el ovario estimulan la síntesis de **As** por las células de la teca favoreciendo la producción de un medio folicular rico en **As** y pobre en estradiol (**E<sub>2</sub>**) lo cual conduce a una alteración en el desarrollo folicular.

#### **2.- Aumento en la producción de Andrógenos**

Las mujeres con **SOP**, en comparación con las normales ovulatorias presentan mayores niveles de Testosterona (**T**) total y Libre, androstenediona y Sulfato de deshidroepiandrosterona.

El origen de los **As** elevados es principalmente ovárico; sin embargo, al menos en la mitad de las mujeres con **SOP** existe algún grado de hiperfunción suprarrenal. Para Rosenfield y otros autores existe un aumento en la actividad del citocromo P 450c17alfa, lo cual conduce a un incremento en la secreción tanto de **As** ováricos como suprarrenales.

Los niveles elevados de **As** no sólo son causa de muchas de las alteraciones fenotípicas vistas en este síndrome -tales como hirsutismo, acné, piel oleosa, aumento en la sudoración-, sino que ellos llevan a una disminución en la producción hepática de la proteína transportadora de hormonas sexuales (**SHBG** por su sigla en inglés), lo cual trae como consecuencia mayores niveles de **As** libres, que son los biológicamente activos.

Los **As** anormalmente elevados son un estímulo para la producción de Insulina ya que facilitan la lipólisis con un incremento en los ácidos grasos libres, los cuales inhiben el gasto de insulina por la masa muscular provocando un estado de resistencia periférica a su acción. Igualmente inducen una disminución en el número y función de proteínas transportadoras de glucosa, específicamente GLUT-4, todo lo cual conduce a un estado de hiperinsulinemia.

### 3.- RESISTENCIA A LA INSULINA

Es la alteración más recientemente descrita y que relaciona a este síndrome con alteraciones metabólicas con importantes consecuencias para el futuro de la mujer afectada.

Hoy se acepta que alrededor de un 50% o más de mujeres con **SOP** presentan resistencia a la acción periférica de la insulina (RI). Esto conduce, en presencia de un páncreas funcionalmente competente, a un estado de hiperinsulinemia persistente al cual se le atribuyen las alteraciones metabólicas a largo plazo.

Esta **RI** parece ser una alteración intrínseca del **SOP** y no una consecuencia de la obesidad frecuentemente vista en el síndrome. Prevelic encuentra que la hiperinsulinemia es más frecuente en mujeres con **SOP** y obesidad (75%) pero, un grupo no despreciable con de peso normal o delgadas (35%) igualmente la presentan. La **RI**, como ya se mencionó, es independiente de la obesidad; posiblemente es consecuencia de factores genéticos que se expresan en mayor o menor grado de acuerdo con influencias ambientales como distribución de grasa, sedentarismo y estilo de vida.

Para Dunaif la causa de esta resistencia es un defecto posreceptor. La insulina, el factor de crecimiento epidérmico y el factor de crecimiento derivado de las plaquetas poseen actividad enzimática de proteincinasa; es decir, tienen la capacidad de fosforilar residuos de tirosina, lo cual es necesario para las acciones normales de la hormona. Según esta autora en el **SOP** dicha fosforilación se realiza en residuos de serina, lo cual altera la transcripción y activación de genes nucleares necesarios para las acciones de la insulina.

A la RI y a la hiperinsulinemia compensatoria se le atribuyen efectos directos en la Fisiopatogénia del síndrome.

La hiperinsulinemia ha sido señalada como una causa de la sobreproducción de **As** por el ovario. Barbieri en experimentos in Vitro, demuestra que la insulina es un estimulante de la producción de **As** por la teca del ovario, acción que según este autor es mediada por la unión de la hormona a los receptores ováricos para IGF-1. Otros autores como Willis y Franks encuentran que el estímulo a la teca es una acción directa de la Insulina.

De una forma práctica y de acuerdo con Baumann y Rosenfield debe considerarse a la insulina y el IGF como partes integrantes de un mismo sistema que actúa sinérgicamente tanto en el ovárico como en la suprarrenal estimulando una producción excesiva de **As**. De esta forma, directa o indirectamente la insulina interviene en la producción y mantenimiento de un medio intraovárico androgénico.

### 4.- Morfología de los ovarios poliquísticos

Las siguientes son alteraciones en la morfología ovárica descritas en el **SOP**:

- 1.- Aumento en el tamaño ovárico.
- 2.- Engrosamiento de la cápsula ovárica.
- 3.-Incremento en el número de quistes foliculares especialmente subcapsulares.
- 4.- Hiperplasia del estroma y de la teca interna.

## 5.- Escasos cuerpos lúteos o albicans.

Estos hallazgos morfológicos son el reflejo de los dos fenómenos funcionales más importantes que hay en este síndrome: el estroma y las células de la teca son anormalmente estimuladas para la producción de **As** y hay una alteración en el desarrollo de los folículos ováricos con una detención en el crecimiento, usualmente en etapas preantrales y antrales tempranas. Estos folículos alterados presentan pocas células de la granulosa y poseen una pobre actividad aromataasa lo que lleva a un líquido folicular rico en **As** y pobre en **E<sub>2</sub>** que juega un papel importante en la incapacidad de emergencia de un folículo ovulatorio.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

A pesar de lo heterogéneo de su presentación existe una información consistente respecto a este síndrome en relación con trastornos menstruales, hirsutismo, acné y otras manifestaciones cutáneas, acantosis nigricans, infertilidad y obesidad.

### 1.- TRASTORNOS MENSTRUALES

Típicamente las manifestaciones clínicas se presentan luego de la menarquia, lo cual significa que para la expresión clínica del síndrome se requiere un eje hipotálamo⇒hipófisis⇒ovario que haya efectuado la transición de la niñez a la edad reproductiva. Sin embargo, la alteración puede iniciarse en épocas más tempranas, a partir de una adrenarquia excesiva (hipótesis de Yen) con su correspondiente manifestación clínica: una temprana aparición del vello púbico (pubarquia prematura).

Aun cuando es frecuente ver que luego de la menarquia durante un tiempo variable ciclos anovulatorios que pueden manifestarse con irregularidades menstruales, las adolescentes, especialmente aquellas que poseen una adecuada distribución de grasa y un adecuado desarrollo mamario, que persisten con ciclos irregulares, son de sospecha para **SOP**. La irregularidad menstrual -sea ésta sangrado irregular, oligomenorrea u amenorrea persistente-, debe alertar al médico sobre la presencia del síndrome. Dos tercios de las adolescentes con irregularidades menstruales, particularmente oligomenorreas persistentes, van a desarrollarlo.

En la mujer en edad reproductiva, en general puede afirmarse que toda mujer con oligomenorrea o amenorrea en ausencia de trastornos tiroideos y de la prolactina (**Prl**) y con una respuesta positiva a la prueba progestágena debe hacer sospechar al médico la presencia de un **SOP**.

### 2.- HIRSUTISMO

Es un reflejo de un nivel androgénico elevado. Sin embargo, su ausencia no descarta la alteración, ya que el hirsutismo como expresión clínica de **As** elevados es dependiente del grado de sensibilidad genética de la unidad pilo sebácea del vello sexual. Las mujeres orientales, aun cuando presentan todas las

alteraciones bioquímicas propias del SOP, por sus condiciones de raza y genéticas rara vez tienen hirsutismo.

### **3.- ACNÉ Y OTRAS MANIFESTACIONES CUTÁNEAS**

Aun cuando el acné de la adolescencia es multifactorial, expresa una base androgénica alterada, al igual que otras manifestaciones como seborrea, hiperhidrosis y en algunas ocasiones alopecia. En casos de acné se han encontrado hallazgos compatibles con **SOP** entre un 30 a 75% de los casos.

### **4.- ACANTOSIS NIGRICANS**

Es una alteración dermatológica caracterizada por engrosamiento e hiperpigmentación de la epidermis en áreas tales como nuca, areola y axila. La anatomía patológica muestra papilomatosis, hiperqueratosis e hiperpigmentación. Más que un hallazgo del **SOP** es un marcador de un estado de hiperinsulinemia crónica y como tal es una expresión fenotípica de la **RI**.

### **5.- INFERTILIDAD**

Aun cuando el **SOP** es la causa más frecuente de infertilidad por anovulación crónica estrógeno persistente, la real incidencia de infertilidad en la población general de mujeres con **SOP** aún está por aclarar. En la población de mujeres que consultan por problemas de infertilidad y anovulación crónica 75% de ellas presentan hallazgos compatibles con **SOP**.

Respecto a pérdidas tempranas, al parecer hay una incidencia mayor de abortos; Balen encuentra una tasa de 35,8% en comparación con 23,6% en mujeres normales.

### **6.- OBESIDAD**

Ya se mencionó la mayor incidencia de obesidad en las mujeres con **SOP** respecto a la población general y que la presentan al menos la mitad de las mujeres afectadas. Característicamente la obesidad en estos casos es central, metafóricamente denominada obesidad tipo manzana (obesidad androide), lo cual se traduce en una circunferencia de la cintura >88 cm. Esta conformación de la obesidad está asociada con alteraciones metabólicas a largo plazo.

La historia típica del **SOP** es la de una mujer con antecedentes familiares para el síndrome que durante la pubertad empieza a presentar tendencia al sobrepeso u obesidad centrípeta asociada a manifestaciones cutáneas como: acné, piel oleosa y/o hirsutismo y que luego de la menarquia presenta persistentes alteraciones menstruales como: oligomenorrea o amenorrea, con una sonografía donde se encuentra la poliquistosis ovárica característica.

### **PRUEBAS DE LABORATORIO**

El laboratorio tiene utilidad para sustentar el diagnóstico, contribuir a descartar otras causas de hiperandrogenismo, reconocer alteraciones metabólicas y en circunstancias específicas como en casos de infertilidad.

### **OVARIOS POLIQUÍSTICOS**

La evaluación de los ovarios por ultrasonido es considerada actualmente uno de los criterios diagnósticos. Se hace en lo posible por vía vaginal. La imagen, de acuerdo con los nuevos criterios, requiere encontrar al menos en un ovario 12 o más folículos con diámetros de 2 a 9 mm y/o un volumen total del ovario mayor de 10 ml<sup>3</sup>.

En mujeres sin disturbio menstrual se recomienda realizar el ultrasonido en fase proliferativa temprana mientras que en mujeres con oligomenorrea o amenorrea, puede realizarse en cualquier momento o 3 a 5 días posterior a inducir sangrado con **P<sub>4</sub>**.

El hallazgo ecográfico de ovarios poliquísticos, sin la presencia concomitante de disturbios ovulatorios y/o hiperandrogenismo clínico o bioquímico, no es suficiente criterio para hacer el diagnóstico. Algunos autores han reportado hallazgos similares hasta en un 20% de mujeres con ciclos regulares, pero ello no está aún bien explicado y requiere una futura aclaración.

Un adecuado diagnóstico ecográfico hace necesario un estricto seguimiento de los criterios propuestos, ya que existen muchas circunstancias en las cuales aparece una morfología poliquística del ovario que puede crear confusión diagnóstica: mujeres con bulimia u disfunciones ovulatorias asociadas a trastornos alimenticios, estados de hiperprolactinemia, síndrome de Cushing o hiperplasia suprarrenal frecuentemente presentan imágenes ecográficas similares.

La ecografía en mujeres que ingieren anticonceptivos orales, precisamente por las alteraciones inducidas por ellos, no es considerada válida para el diagnóstico.

## MEDICIÓN DE ANDRÓGENOS

### 1.- TESTOSTERONA TOTAL

Por ser un marcador de la función androgénica y por la relativa facilidad para su medición es un buen recurso para detectar la producción anormal de **As**. Sin embargo, un valor normal, especialmente en mujeres con hirsutismo, no descarta el diagnóstico de **SOP** ya que por la disminución en la globulina transportadora de **As**, hallazgo frecuente en éste, la **T** aumentada es la libre. Su utilidad principal es para excluir otras causas de hiperandrogenemia, principalmente tumores productores de **As**. Mientras los valores, muy variables, de **T** total en el **SOP** generalmente son alrededor de 80 ng/ml, valores iguales o superiores a 200 ng/ml obligan a descartar un tumor productor de **As**.

### 2.-TESTOSTERONA LIBRE

Mide la fracción biológicamente activa y como tal refleja una mejor evaluación de la androgenemia. Su uso está limitado por la falta de acuerdo en relación con el método de laboratorio para su medición. En el consenso de Rotterdam existió un acuerdo dentro del grupo de expertos acerca de la escasa utilidad de pruebas rápidas como el radioinmunoensayo. Se recomienda que la medición de **T** libre sea por precipitación de sulfato de amonio o por cálculo de la relación entre testosterona total y globulina transportadora de hormonas sexuales.

### 3.-SULFATO DE DESHIDROEPIANDROSTERONA

Es reconocido como un adecuado marcador de la secreción de **As** por la suprarrenal en razón de la especificidad de su producción por esta glándula. Sin embargo, el hecho de que al menos la mitad de las mujeres con **SOP** presentan algún grado de hiperfunción suprarrenal es una limitante para su utilización. Usualmente los valores son inferiores a 450 µg/ml. Cifras superiores a 800 µg/ml obligan a descartar una hiperplasia suprarrenal -para lo cual se requiere una comprobación con la medición de la 17 **hidroxiP<sub>4</sub>**, o la presencia de un tumor productor de **As**.

#### 4.-ÍNDICE DE ANDRÓGENOS LIBRES (IAL)

Evalúa la **T** biodisponible, es decir, la libre y la débilmente ligada a albúmina. Para algunos autores alcanza una sensibilidad >90% en la detección de niveles elevados de **As**. Valores >4,5 se consideran alterados. Dicho índice se extrae de la siguiente fórmula:  $IAL = Tt(nmol/l) \times 100 / SHBG (nmol/l)$ .

### OTRAS MEDICIONES

#### 1.- HIDROXIPROGESTERONA

Su medición en fase proliferativa temprana tiene utilidad cuando se requiere descartar la presencia de una hiperplasia suprarrenal, especialmente la debida a deficiencia de 21 hidroxilasa. En estos casos, un valor <2 ng/ml (6nmol/l) prácticamente la descarta. No sobra advertir que muchos cuadros de hiperplasia suprarrenal no clásica (variedad tardía) presentan un cuadro clínico que se presta a confusión en el diagnóstico del **SOP**.

#### 2.- Relación LH/FSH

En la actualidad la relación **LH/FSH**, medida en fase proliferativa temprana, no es un criterio de diagnóstico ya que su sensibilidad y especificidad no es la mejor. El **SOP**, específicamente asociado a obesidad, frecuentemente cursa con valores de la relación **LH/FSH** normales o bajos, circunstancia que se ha explicado por las influencias de la adiposidad en la secreción de **LH**.

Esta medición tiene utilidad particularmente en casos de mujeres de peso normal o delgadas o en casos de infertilidad, ya que los niveles anormalmente elevados de **LH** han sido implicados en las dificultades de fertilidad o en la mayor tasa de abortos que presentan estas mujeres.

Se considera sugestiva del **SOP** una relación **LH/FSH** >2 cuando se realiza el examen en fase proliferativa temprana y en mujeres que no estén tomando anovuladores orales.

#### 3.-PROLACTINA

Es una prueba habitual en el proceso de diagnóstico de las alteraciones del ciclo en la mujer joven y por tanto su uso es rutinario. Alrededor de un 10 a 20% de mujeres con **SOP** presentan una elevación en los niveles de **PrI** cuya causa no es bien conocida pero que se atribuye a un tono dopaminérgico disminuido. Usualmente los valores encontrados son <40 ng/ml.



#### 4.- ESTUDIO DE HIDRATOS DE CARBONO Y LÍPIDOS

Tienen utilidad en aquellas mujeres con **SOP** en las cuales se sospecha que estén alterados por presentar obesidad, embarazo, sospecha de **SM** o antecedentes familiares cercanos. La prueba oral de tolerancia a la glucosa con 75 g es recomendada por el Colegio Americano de Endocrinología en toda mujer con **SOP** a partir de los treinta años. También debe utilizarse en las que son obesas con índice de masa corporal  $>27 \text{ Kg/m}^2$ .

Respecto a los lípidos, las alteraciones más precoces vistas en las mujeres con **SOP** que van conformando una alteración metabólica se expresan con una disminución en las HDL y ascenso en los triglicéridos.

#### 5.- ESTUDIOS DE RESISTENCIA A LA INSULINA

Varias pruebas de laboratorio se han descrito para identificar las personas afectadas con una **RI**. La gran variabilidad de comportamientos de la insulina inducidas por raza, peso y distribución grasa no ha permitido encontrar una prueba económicamente adecuada y con la sensibilidad y especificidad necesarias para su utilidad en la clínica. Continúan siendo los parámetros clínicos los que permiten sospechar la **RI**: obesidad centrípeta, acantosis nigricans, amenorreas y oligomenorreas persistentes.

#### TRATAMIENTO

En la actualidad las opciones terapéuticas se orientan a resolver situaciones específicas más que a la curación del síndrome. Los objetivos del tratamiento se orientan a:

- 1.- Procurar una descamación periódica del endometrio para evitar complicaciones mayores a largo plazo (hiperplasia y carcinoma de endometrio).
- 2.- Controlar alteraciones fenotípicas como piel oleosa, acné e hirsutismo.
- 3.- Instaurar medidas a largo plazo que permitan reducir las alteraciones metabólicas atribuidas al síndrome.
- 4.- Obtener una adecuada ovulación en las mujeres que presentan alteraciones en la fertilidad.

#### DIETA Y EJERCICIO AERÓBICO

Es parte principal del tratamiento, especialmente en aquellas mujeres con sobrepeso u obesidad y en las que tienen **RI**. La dieta de reducción de peso asociada al ejercicio aeróbico es el mejor recurso de atención primaria para producir un balance energético negativo y mejorar la **RI**.

La reducción de peso con una disminución sostenida de un 5 a 7 % del peso es por sí suficiente para que muchas mujeres reinicien ciclos ovulatorios. Por otro lado, la práctica del ejercicio aeróbico que compromete gran cantidad de masa muscular, es la terapéutica más elemental para evitar la sobreproducción de insulina. En efecto, la utilización de este tipo de ejercicio periódico y persistente, al aumentar el flujo sanguíneo en la masa muscular, incrementa 30 a 40% el consumo de glucosa por el músculo y facilita la expresión de proteínas transportadoras de glucosa, especialmente GLUT-4, lo que facilita el ingreso de glucosa a la célula por un mecanismo no dependiente de insulina, disminuyendo

así los niveles de glucosa y por consiguiente el estímulo para la sobreproducción de insulina. Se recomiendan mínimo tres sesiones semanales de ejercicio, previo calentamiento, para progresivamente llegar a un 70% de la frecuencia cardiaca máxima, la cual se calcula por la fórmula 220-edad.

#### **ANOVULATORIOS ORALES**

Son la terapéutica más utilizada en mujeres sin interés inmediato en fertilidad. Presentan los siguientes beneficios en el **SOP**:

- 1.- Inducen descamación endometrial periódica.
- 2.- El EtinilE<sub>2</sub> estimula la síntesis hepática de SHBG, disminuyendo así los **As** libres, los cuales son los biológicamente activos.
- 3.- La asociación del EtinilE<sub>2</sub> con una progestina, cualquiera que ella sea, disminuye los niveles de gonadotropinas evitando así las acciones sobre la teca de una **LH** anormalmente elevada.
- 4.- Cuando la progestina asociada es derivada de la 17  $\alpha$  P<sub>4</sub> presenta un efecto antiandrogénico mayor (caso de la ciproterona y la clormadinona) y por tanto puede ser útiles en mujeres que no presentan mejoría en casos de acné, piel sebácea o cuando hay hirsutismo leve con el uso de anovulatorios con derivados de 19-norT.

#### **ACETATO DE MEDROXIPROGESTERONA**

Es el tratamiento inicial en casos de amenorrea. Su administración cíclica previene la hiperplasia endometrial.

#### **FÁRMACOS PARA EL MANEJO DE LA RESISTENCIA A LA INSULINA**

Tienen hoy una amplia aceptación en mujeres con **SOP** en las cuales se sospecha **RI** y como agentes farmacológicos utilizados solos o asociados en la inducción de la ovulación. Del grupo de las biguanidas, la metformina es la droga más utilizada en la actualidad.

#### **METFORMINA**

Se han descrito tres mecanismos principales con su utilización:

- 1.- Reduce la absorción de carbohidratos, colesterol y sales biliares por el intestino.
- 2.- Reduce la producción de glucosa por el hígado (gluconeogénesis hepática).
- 3.- Incrementa la sensibilidad de las células musculares a la insulina, permitiendo un mejor paso de glucosa al músculo, función quizá la más importante.

Al no tener efecto directo sobre la secreción de insulina, carece de efectos hipoglucémicos. En el caso específico de mujeres con **SOP** se han descrito las siguientes acciones benéficas:

- 1.- Disminuye los niveles elevados de **T** libre.
- 2.- Aumenta la síntesis hepática de SHBG.
- 3.- Tiene al parecer una acción directa sobre los niveles anormalmente elevados de **LH**.

En casos de disfunción ovulatoria existe una creciente información acerca de la utilidad de este fármaco para mejorar las tasas de ovulación, lo cual es especialmente importante en casos de infertilidad por anovulación crónica. Tratamientos con metformina por períodos entre tres a seis meses restauran la ovulación hasta en un 60% de los casos. Su adición al citrato de clomifeno mejora las tasas de ovulación (66%)

Como efectos adversos se han reportado cefalea, dolor abdominal, náuseas y cuadros diarreicos. Estos efectos se reducen iniciando con dosis mínimas y aumentándola progresivamente.

Su complicación más grave es la acidosis láctica la cual se presenta con mayor frecuencia en pacientes con insuficiencia renal, respiratoria o en alcoholismo. La dosis usual a la cual debe llegarse progresivamente es de 1,5 a 2 g/día, distribuida en dos a tres dosis. Aún no existe información suficiente que permita establecer los beneficios de su administración por largos períodos para prevenir complicaciones como el SM o enfermedad cardiovascular.

#### **INDUCTORES DE LA OVULACIÓN**

De utilidad en aquellas mujeres con problemas de fertilidad por la disfunción ovulatoria. La droga más utilizada es el citrato de clomifeno solo o asociado a la metformina (véase el capítulo *Inducción de ovulación*).

#### **OTRAS TERAPÉUTICAS**

##### **AGONISTAS DE LA GNRH**

Son sustancias sintéticas derivadas del factor de liberación hipotalámico GnRH. Al actuar en los receptores hipofisarios conducen a una hipofisectomía farmacológica, lo cual se traduce en una gran disminución de gonadotropinas hipofisarias y **As** de origen ovárico. Los costos y los efectos hipoestrogénicos, incluyendo osteoporosis, limitan su utilidad a casos muy específicos.

##### **OTRAS TERAPIAS**

Desde los tiempos del Síndrome de Stein y Leventhal se reconoció que la resección en cuña de los ovarios era útil como tratamiento. Esta reducción de masa ovárica ha evolucionado hasta el concepto del denominado LOD (laparoscopic ovarian drilling, por su sigla en inglés).

El método consiste en puncionar, por laparoscopia, la superficie del ovario, usualmente 3 a 10 punciones en cada ovario con una profundidad entre 5 a 7 mm y hacer pasar una corriente unipolar u otra forma de energía. Esta técnica, que posiblemente destruye estroma ovárico productor de **As**, conduce a una restauración de la ovulación y a una mejoría variable en las tasas de embarazos. La importancia que muchos autores atribuyen a este procedimiento es que los efectos benéficos se conservan por largos plazos. Hoy es considerado como un procedimiento de segunda elección en casos en los cuales las tradicionales terapias de inductores de la ovulación no muestren resultados.

## LECTURAS RECOMENDADAS

Apridonidze T, Essah P A, Luorno M J, Nestler J. **Prevalence and Characteristics of the Metabolic Síndrome in Women with Polycystic Ovary Syndrome.** J Clin Endocrinol 2005;90:1929-1995

Azziz R. **Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: A reappraisal.** Fertil Steril Vol 83, No 5. May 2005. 1343-1345

Goodarzi M, Koreman S. **The importance of insuline resistance in polycystic ovary syndrome.** Fertil Steril. Vol 80, no 2, August 2003. 255-258

Norman RJ, Dewailly D, Legro RS, Hickey Th E: **Policystic ovary syndrome** [www.thelancet.com](http://www.thelancet.com), vol 370, 25 agosto 2007

Lane D E. **Polycystic Ovary Syndrome and its Differential Diagnosis.** **CME Review article.** Obstet Gynecol Survey. Volume 61, n 2;125-135

Permezel . **Metformin in Obstetric and Gynecologic Practice: A Review.** Obstet Gynecol Survey. Volume 59, Number 2.2004

The Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workhop Group. **Revised 2003 consensus on diagnostic criteris and long-term health risk related to polycystic ovary síndrome.** Fertil Steril. Vol 81, No 1. January 2004.19-25